



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 30 november 2017

Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie)



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vicevoorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundige: C. VRINTS

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: B. COUNESON, G. GOESAERT, T. CHRISTIAENS

Voorzitter van de jury: I. LEUNCKENS

Leden CEG: P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

RIZIV: P. CHEVALIER

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl + Leescomité (T. CHRISTIAENS (BCFI- Heymans Instituut Gent), A. CRISMER (ULg), J. DOUXFILS (FNDP Namur), B. VAES (KUL))

(sprekers tijdens de consensusvergadering: T. CHRISTIAENS, B. COUNESON, J. DOUXFILS, N. MORTIER)

Deskundigen (sprekers)

H. HEIDBUCHEL, C. HERMANS, S. RYDANT, T. VANASSCHE, H. VAN BRABANDT, M. VAN DE CASTEELE, J.-C. WAUTRECHT

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

30 november 2017

Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie)

**Juryrapport
Volledige (lange) tekst**

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)).

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Stéphanie Bauduin (huisarts)
Wim Janssens (specialist)
Sarah Lessire (specialist)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Bram Spinnewijn (huisarts)
Marc Vincent (specialist) Vicevoorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Steven Brabant
Caroline Lebbe

Vertegenwoordigers van de apothekers

Nathalie Duquet
Lorenz Van der Linden

Vertegenwoordigers van de paramedici

Irina Dumitrescu
Ayhan Findik

Vertegenwoordigers van het publiek

Willy Devriesere

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	1
INLEIDING.....	3
i.1. Methodologie van de consensus-vergadering	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Overzicht van de vragen	7
i.4. Definities.....	8
i.5. Overzicht van de specialiteiten	11
i.6. Opmerkingen van de jury op de literatuurstudie en de klinische studies	12
i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep.....	14
<i>i.7.1. Opmerkingen bij de richtlijnen</i>	<i>14</i>
<i>i.7.2. Risico van CVA versus bloedingsrisico met OAC bij voorkamerfibrillatie</i>	<i>14</i>
<i>i.7.3. Risico van recurrent VTE versus bloedingsrisico met OAC bij VTE</i>	<i>15</i>
<i>i.7.4. Vertegenwoordigen de studiegegevens de situatie in het echte leven?.....</i>	<i>15</i>
i.7.4.1. Leeftijd.....	15
i.7.4.2. Nierfunctie.....	15
i.7.4.3. Andere risicofactoren/andere specifieke populaties.....	16
i.7.4.4. CHADS ₂	16
i.7.4.5. VTE.....	16
i.7.4.6. Bloedingsrisico.....	16
i.7.4.7. INR	17
i.7.4.8. Follow-up in de studies.....	17
<i>i.7.5. Monitoring.....</i>	<i>17</i>
<i>i.7.6. Therapietrouw: adherentie en persistentie</i>	<i>18</i>
<i>i.7.7. Levenskwaliteit, voorkeur van de patiënt.....</i>	<i>18</i>
<i>i.7.8. Kosteneffectiviteit.....</i>	<i>18</i>
<i>i.7.9. Switching</i>	<i>19</i>
<i>i.7.10. Studiekwaliteit en methodologische problemen</i>	<i>19</i>
i.7.10.1. Studie design	19
i.7.10.2. Sponsoring.....	19
i.7.10.3. Vergelijkingen	19
i.7.10.4. Heterogeniteit	19
i.7.10.5. DOAC versus VKA.....	19
i.7.10.6. Duur van de behandeling met DOAC.....	20
i.8. Kritische beschouwingen en Algemene besluiten van het KCE (KCE REPORT 279As - Van Brabandt 2017)	21
<i>i.8.1. Kritische analyse van de diverse RCT's.....</i>	<i>21</i>
Opmerking van de jury: Het KCE gebruikt de afkorting NOAC. In dit consensusrapport werd gekozen voor de afkorting DOAC. De betekenis is dezelfde.	21
<i>i.8.2. Conclusies KCE</i>	<i>22</i>
i.8.2.1. 1ste vraag: Anticoagulantia bij VKF of niet?	22
i.8.2.2. 2de vraag: VKA of NOAC?	22
i.8.2.2.1. Voordelen van NOAC ten opzichte van VKA	22
i.8.2.2.2. Nadelen van NOAC ten opzichte VKA	22
i.8.2.2.3. Besluit	23
i.9. Cijfers over orale anticoagulantia	24
<i>i.9.1. Cijfers over de terugbetaling van de orale anticoagulantia (Van de Castele 2017)</i>	<i>24</i>
i.9.1.1. Aantallen patiënten	24
i.9.1.2. Leeftijdstranches	25
i.9.1.3. Antitrombotische co-medicatie	26

i.9.1.4. Trimester switches in de jaren 2013 tot 2016	26
i.9.1.5. RIZIV-uitgaven	27
i.9.1.6. Remgelden.....	28
i.9.1.7. Kleine vergelijking België - Nederland	28
i.9.1.8. Besluit	29
<i>i.9.2. Economische evaluaties uit het KCE-rapport (KCE REPORT 279As - Van Brabandt 2017).....</i>	<i>29</i>

BESLUITEN30

1. Hoe moet de therapietrouw/adherentie voor een behandeling met orale anticoagulantia worden gevolgd en hoe kan die worden verbeterd? (juryvraag 1).....	30
1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	30
1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	30
1.1.1.1. Voorkamerfibrillatie	30
1.1.1.2. Diepe veneuze trombose en longembolie	31
1.1.2. Wat zeggen de studies?.....	31
1.1.2.1. Hoe de therapietrouw volgen?	31
1.1.2.1.1. Definities	31
1.1.2.1.2. Adherentie en persistentie bij voorkamerfibrillatie: RCT's	31
1.1.2.1.3. Adherentie en persistentie bij voorkamerfibrillatie: observatieve studies.....	32
1.1.2.1.3.1. Persistentie, niet-persistentie, stoppen	32
1.1.2.1.3.2. 'Percentage of days covered'	33
1.1.2.1.3.3. Medicatiebezitratio ('medication possession ratio').....	33
1.1.2.2. Hoe de therapietrouw verbeteren?.....	33
1.1.2.2.1. Educatieve en gedragsinterventies	33
1.1.2.2.2. Controle op de plaats van verzorging (POC) voor VKA.....	33
1.1.2.2.3. Antistolling begeleid door de apotheker	34
1.2. Wat zegt de deskundige? (Rydant 2017)	34
1.2.1. Definitie therapietrouw	34
1.2.1.1. Initiatie.....	35
1.2.1.2. Implementatie	35
1.2.1.3. Discontinuation	35
1.2.1.4. Discontinuation rate	35
1.2.1.5. Persistentie	35
1.2.2. Opvolgen en meten van de therapietrouw	36
1.2.2.1. Beschikbare methodes	36
1.2.2.1.1. (zelf)evaluatie van de ingenomen medicatie	36
1.2.2.1.2. Medication Events Monitoring Systems (MEMS)	36
1.2.2.1.3. Percentage of days covered (PDC) en Medication Possession Ratio (MPR)	36
1.2.2.1.4. Time Therapeutic Range (TTR).....	37
1.2.2.2. Welke methode(s) te verkiezen?.....	37
1.2.2.3. De rol van de apotheker	37
1.2.2.4. Conclusie	38
1.2.3. Therapietrouw verbeteren	38
1.2.3.1. Oorzaken van therapieontrouw.....	38
1.2.3.2. Strategie om therapietrouw te verbeteren	39
1.2.3.3. Maatregelen en aanbevelingen om therapietrouw te verbeteren	39
1.2.3.3.1. Gesprek Goed Geneesmiddelengebruik (GGG)	40
1.2.3.3.2. Medisch Farmaceutisch Overleg (MFO).....	40
1.2.3.3.3. Medicatieschema & Individuele Medicatie Voorbereiding (IMV).....	40
1.2.3.3.4. Community Pharmacy Anticoagulation Management Service (CPAMS).....	40
1.2.4. Slotbemerkingen	40
1.3. Wat besluit de jury?.....	41
1.3.1. Voor de patiënt	41
1.3.2. Voor de hulpverlener.....	42
1.3.3. Voor de wetenschap.....	44

1.3.4. Voor het beleid	44
2. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke gevalideerde keuze geniet dan de voorkeur: een VKA of een DOAC (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw / doelmatigheid)? (juryvraag 2)	46
2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	46
2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	46
2.1.1.1. Keuze van eerste behandeling: starten met een VKA of een DOAC?	46
2.1.1.2. Therapietrouw bij voorkamerfibrillatie	48
2.1.2. Wat zeggen de studies?.....	48
2.1.2.1. DOAC versus VKA. Informatie uit RCT's	48
2.1.2.1.1. Vergelijking van de populaties in de DOAC RCT's	48
2.1.2.1.2. Apixaban 5 mg 2x/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie	48
2.1.2.1.3. Dabigatran 110 mg 2x/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie	49
2.1.2.1.4. Dabigatran 150 mg 2x/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie	50
2.1.2.1.5. Edoxaban 60 mg/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie	51
2.1.2.1.6. Edoxaban 30 mg/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie	52
2.1.2.1.7. Rivaroxaban 20 mg/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie	53
2.1.2.2. DOAC versus VKA. Informatie uit meta-analyses	55
2.1.2.2.1. CVA/systemische embolie (SE)	55
2.1.2.2.2. Mortaliteit.....	55
2.1.2.2.3. Majeure bloedingen.....	55
2.1.2.2.4. Gastro-intestinale bloedingen	56
2.1.2.2.5. Myocardinfarct	56
2.1.2.3. DOAC bij oudere patiënten met voorkamerfibrillatie	56
2.1.2.3.1. Informatie uit RCT's	56
2.1.2.3.1.1. Apixaban	56
2.1.2.3.1.2. Dabigatran	57
2.1.2.3.1.3. Edoxaban	57
2.1.2.3.1.4. Rivaroxaban	58
2.1.2.3.2. Informatie uit meta-analyses.....	58
2.1.2.3.2.1. Beroerte/systemische embolie	58
2.1.2.3.2.2. Bloedingen	58
2.1.2.4. DOAC bij patiënten met verminderde nierfunctie en voorkamerfibrillatie.....	58
2.1.2.4.1. Informatie uit RCT's: analyses volgens de initiële nierfunctie.....	59
2.1.2.4.1.1. Apixaban	59
2.1.2.4.1.2. Dabigatran	59
2.1.2.4.1.3. Edoxaban	60
2.1.2.4.1.4. Rivaroxaban	60
2.1.2.4.2. Informatie uit RCT's: verandering van nierfunctie tijdens de studie.....	60
2.1.2.4.3. Informatie uit meta-analyses.....	61
2.1.2.4.3.1. Beroerte/systemische embolie (SE)	61
2.1.2.4.3.2. Bloedingen	61
2.1.2.5. Dabigatran en het risico van myocardinfarct (MI)	61
2.1.2.5.1. RCT's	62
2.1.2.5.2. Meta-analyses.....	63
2.1.2.5.3. Observationale studies	64
2.1.2.5.4. GRADE en bijkomende opmerkingen	64
2.1.2.6. Therapietrouw bij voorkamerfibrillatie (VKF)	64
2.1.2.6.1. Therapietrouw bij voorkamerfibrillatie: RCT	64
2.1.2.6.2. Adherentie en persistentie bij voorkamerfibrillatie: observationale studies.....	65
2.1.2.6.3. Impact van adherentie en persistentie op klinische resultaten bij VKF: observationale studies	65
2.1.2.6.4. Impact van tijd binnen de therapeutische marge (TTR) op klinische resultaten bij voorkamerfibrillatie	65
2.1.2.6.4.1. Informatie uit RCT's.....	65
2.1.2.6.4.2. Informatie uit observationale studies.....	66

2.1.2.6.5. Lage onderhoudsdosis van DOAC	67
2.1.2.7. Ongewenste effecten	67
2.1.2.7.1. Heparines met laag moleculair gewicht.....	67
2.1.2.7.2. Vitamine K-antagonisten	67
2.1.2.7.3. Directe orale anticoagulantia (DOAC).....	68
2.1.2.7.3.1. Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product: apixaban	69
2.1.2.7.3.2. Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product: dabigatran	71
2.1.2.7.3.3. Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product: edoxaban	73
2.1.2.7.3.4. Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product: rivaroxaban	75
2.2. Wat zeggen de deskundigen? (Heidbuchel 2017b, Verhamme/Vanassche 2017, Rydant 2017, Van Brabant 2017)	76
2.2.1. Heidbuchel (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	76
2.2.2. Verhamme/Vanassche (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	78
2.2.2.1. Inleiding	78
2.2.2.2. Kankerpatiënten: voorkamerfibrillatie (VKF).....	80
2.2.2.3. Patiënten met een indicatie voor (duale) antiplaatjetherapie	80
2.2.2.3.1. Antibloedplaatjetherapie en anticoagulatie voor stabiele atherosclerose: combineren of niet combineren?.....	80
2.2.2.3.2. Antibloedplaatjetherapie en anticoagulatie voor onstabiele atherosclerotische ziekte: hoe combineren?.....	81
2.2.2.4. Hoogbejaarde patiënten.....	82
2.2.2.5. Patiënten met nierinsufficiëntie	83
2.2.2.5.1. Terminale nierinsufficiëntie of hemodialyse.....	83
2.2.2.5.2. Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 15-30 mL/minuut)	84
2.2.2.5.3. Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 30-50 mL/minuut).....	84
2.2.3. Rydant	85
2.2.3.1. Welk OAT (oral anticoagulation therapy) geniet de voorkeur met betrekking tot therapietrouw? 85	
2.2.3.1.1. Voorkeur van de patiënt – aandachtspunten	85
2.2.3.1.2. DOAC: afwegingen bij de keuze OD versus BID	86
2.2.3.1.3. DOAC: met of zonder voedsel.....	86
2.2.3.1.4. DOAC: pletbaarheid van de tablet/gelule	86
2.2.4. Van Brabant – KCE Report (Connolly 2009, Patel 2011, Granger 2011, Giugliano 2013)	86
2.2.4.1. Kernboodschappen.....	86
2.2.4.1.1. Werkzaamheid	86
2.2.4.1.2. Veiligheid	87
2.2.4.1.1. Doelmatigheid	87
2.2.4.1.1. Therapietrouw	87
2.2.4.1.1. Veiligheid/Toezicht/(Doelmatigheid?).....	87
2.2.4.2. Economische aspecten	88
2.2.4.2.1. Terugbetaling van NOAC in België	88
2.2.4.2.2. Economische evaluaties.....	89
2.2.4.3. Conclusies.....	90
2.2.4.3.1. 1 ^{ste} vraag: Anticoagulantia bij VKF of niet?	90
2.2.4.3.2. 2 ^{de} vraag: VKA of NOAC?.....	90
2.2.4.3.2.1. Voordelen van NOAC ten opzichte van VKA	90
2.2.4.3.2.2. Nadelen van NOAC ten opzichte VKA	90
2.2.4.3.2.3. Besluit	91
2.2.4.4. Aanbevelingen.....	91
2.2.4.4.1. Aan de voorschrijvende artsen	91
2.2.4.4.2. Aan richtlijnontwikkelaars	91
2.2.4.4.3. Aan de overheid.....	92
2.2.4.4.4. Research agenda.....	92

2.3. Wat besluit de jury?.....	93
3. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)? (juryvraag 3)	98
3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	98
3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	98
3.1.2. Wat zeggen de studies?.....	98
3.1.2.1. Opgelet bij het overschakelen van het ene anticoagulans op het andere	98
3.1.2.2. Redenen om over te schakelen	99
3.1.2.3. Hoe overschakelen	99
3.2. Wat zegt de deskundige? (Heidbuchel 2017b) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	99
3.3. Wat besluit de jury?.....	101
4. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, indien er voor een DOAC wordt geopteerd, welke zijn de argumenten om het ene DOAC boven het andere te verkiezen? (juryvraag 4)	104
4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	104
4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	104
4.1.2. Wat zeggen de studies?.....	105
4.1.2.1. DOAC versus DOAC bij voorkamerfibrillatie. Informatie uit observationele studies.....	105
4.1.2.1.1. Apixaban versus dabigatran.....	105
4.1.2.1.1.1. Beroerte	105
4.1.2.1.1.2. Majeure bloedingen.....	105
4.1.2.1.2. Apixaban versus rivaroxaban	106
4.1.2.1.2.1. Beroerte	106
4.1.2.1.2.2. Majeure bloedingen.....	106
4.1.2.1.3. Dabigatran versus rivaroxaban	106
4.1.2.1.3.1. Beroerte/systemische embolie	106
4.1.2.1.3.2. Mortaliteit.....	106
4.1.2.1.3.3. Myocardinfarct.....	106
4.1.2.1.3.4. Bloedingen	106
4.1.2.2. DOAC bij oudere patiënten met voorkamerfibrillatie	107
4.1.2.3. DOAC bij patiënten met verminderde nierfunctie en voorkamerfibrillatie	107
4.1.2.4. Dabigatran en het risico van myocardinfarct.....	107
4.2. Wat zegt de deskundige? (Heidbuchel 2017b, Verhamme/Vanassche 2017).....	107
4.2.1. Heidbuchel (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	107
4.2.2. Verhamme/Vanassche	111
4.3. Wat besluit de jury?.....	111
5. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien? (juryvraag 5)	113
5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	113
5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	113
5.1.2. Wat zeggen de studies?.....	114
5.1.2.1. Systematische review	114
5.1.2.2. Informatie uit RCT's	114
5.2. Wat zegt de deskundige? (Wautrecht 2017, vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure).....	115
5.2.1. Inleiding	115
5.2.2. Chirurgische ingrepen en andere invasieve procedures.....	116
5.2.3. Voorkamerfibrillatie	117
5.2.3.1. Studies	117
5.2.3.2. Richtlijnen	118
5.2.4. Veneuze trombo-embolie.....	120
5.2.5. Antwoorden op de vragen.....	121
5.3. Wat besluit de jury?.....	121
5.3.1. Voorafgaande bedenkingen van de jury.....	121
5.3.2. Besluit van de jury	122

6. In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie), welke behandeling met anticoagulantia moet bij voorkeur worden opgestart (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw)? (juryvraag 6) + In geval van longembolie, welke behandeling met anticoagulantia geniet de voorkeur (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw)? (juryvraag 8)	127
6.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	127
6.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	127
6.1.2. Wat zeggen de studies?.....	128
6.1.2.1. DOAC versus standaardbehandeling in de (initiële en) verlengde behandeling van VTE. RCT's	128
6.1.2.1.1. Apixaban versus enoxaparine/warfarine voor acute VTE	128
6.1.2.1.2. Dabigatran versus warfarine voor acute VTE na 5-9 dagen initiële behandeling	129
6.1.2.1.3. Edoxaban versus enoxaparine/warfarine voor acute VTE, na minstens 5 dagen initiële behandeling	129
6.1.2.1.4. Rivaroxaban versus enoxaparine/vitamine K-antagonist voor acute VTE	130
6.1.2.2. DOAC versus standaardbehandeling in de (initiële en) verlengde behandeling van VTE. Meta-analyses	131
6.1.2.2.1. Recidief van VTE.....	131
6.1.2.2.2. Bloedingen	131
6.1.2.3. DOAC versus standaardbehandeling bij oudere patiënten met acute VTE. Informatie uit RCT's...	132
6.1.2.3.1. Apixaban	132
6.1.2.3.2. Dabigatran	132
6.1.2.3.3. Edoxaban	132
6.1.2.3.4. Rivaroxaban	132
6.1.2.4. DOAC versus standaardbehandeling bij patiënten met nierinsufficiëntie en acute VTE. Informatie uit RCT's	132
6.1.2.4.1. Apixaban	132
6.1.2.4.2. Dabigatran	133
6.1.2.4.3. Edoxaban	133
6.1.2.4.4. Rivaroxaban	133
6.1.2.5. DOAC versus warfarine bij acute VTE, volgens de cTTR (center's time in the therapeutic range) .	133
6.1.2.5.1. Apixaban	133
6.1.2.5.2. Dabigatran	133
6.1.2.5.3. Edoxaban	133
6.1.2.5.4. Rivaroxaban	134
6.1.2.6. Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K-antagonist bij acute VTE.....	134
6.1.2.6.1. LMWH versus VKA bij alle patiënten met VTE	134
6.1.2.6.2. LMWH versus VKA bij niet-kankerpatiënten.....	135
6.1.2.7. Adherentie en persistentie bij VTE: RCT's	135
6.1.2.8. Adherentie en persistentie bij VTE: observationele studies.....	137
6.1.2.9. Impact van adherentie en persistentie op klinische resultaten bij VTE: observationele studies ...	137
6.2. Wat zegt de deskundige? (Hermans 2017, Rydant 2017, Verhamme/Vanassche 2017)	137
6.2.1. Hermans (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	137
6.2.2. Rydant	143
6.2.3. Verhamme/Vanassche (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	144
6.2.3.1. Kankerpatiënten	144
6.2.3.2. Hoogbejaarde patiënten.....	145
6.2.3.3. Patiënten met nierinsufficiëntie	146
6.2.3.3.1. Terminale nierinsufficiëntie of hemodialyse.....	146
6.2.3.3.2. Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 15-30 mL/minuut)	146
6.2.3.3.3. Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 30-50 mL/minuut).....	147
6.3. Wat besluit de jury?.....	147
6.3.1. Opmerkingen	147
6.3.2. Werkzaamheid	148
6.3.3. Veiligheid	148
6.3.4. Toezicht	148
6.3.5. Therapietrouw	149

6.3.6. Conclusie	149
7. In geval van	150
- veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie)	150
- longembolie	150
met indicatie voor een behandeling met anticoagulantia, hoelang moet die behandeling duren (op basis van welke criteria)? (juryvragen 7 en 9)	150
7.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	150
7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	150
7.1.1.1. Behandelingsduur	150
7.1.2. Wat zeggen de studies?	151
7.1.2.1. Behandelingsduur met VKA of DOAC. Meta-analyses	151
7.1.2.2. Behandelingsduur met DOAC. RCT's.....	152
7.1.2.2.1. Apixaban versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia	152
7.1.2.2.2. Dabigatran versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia.....	153
7.1.2.2.3. Rivaroxaban versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia	153
7.2. Wat zegt de deskundige? (Hermans 2017) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	154
7.3. Wat besluit de jury?.....	156
8. In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)? (juryvraag 10)	158
8.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	158
8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	158
8.1.2. Wat zeggen de studies?.....	158
8.1.2.1. Overschakelen van het ene anticoagulans op het andere	158
8.1.2.1.1. Opgelet bij het overschakelen van het ene anticoagulans op het andere	158
8.1.2.1.2. Redenen om over te schakelen.....	158
8.1.2.1.3. Hoe overschakelen.....	158
8.1.2.2. Overschakeling van VKA op DOAC (of omgekeerd)	159
8.2. Wat zegt de deskundige?	159
8.3. Wat besluit de jury?.....	160
9. In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien? (juryvraag 11)	161
9.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	161
9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	161
9.1.2. Wat zeggen de studies?	161
9.2. Wat zegt de deskundige? (Wautrecht 2017).....	161
9.3. Wat besluit de jury?.....	161
ALGEMEEN BESLUIT.....	162
BIBLIOGRAFIE	164



Lijst van gebruikte afkortingen

ABC	Ascertaining Barriers to Compliance
ACS	Acuut coronair syndroom
AF	Atrial fibrillation (=VKF) / Atrium Fibrilleren
ASA	Acetylsalicylzuur (acetyl salicylic acid) (aspirine)
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BID	Tweemaal per dag
BMJ	British Medical Journal
CAD	Coronaire hartziekte
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CI	Confidence Interval (=Betrouwbaarheidsinterval)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Chronische nierinsufficiëntie
CPAMS	Community Pharmacy Anticoagulation Management Service
CrCl	Creatinine clearance
cTTR	Center's time in therapeutic range
CVA	Cerebrovasculair accident (cerebrovasculair accident)
DAPT	Duale antibloedplaatjetherapie (dual antiplatelet therapy)
dL	Deciliter
DOAC	Directe orale anticoagulantia (alias NOAC's voor Nieuwe Orale Anticoagulantia)
DVT	Diepe veneuze trombose (deep vein thrombosis)
EBM	Evidence Based Medicine
EF	Linkerventrikel ejectiefactie
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
GFD	Gedeeld Farmaceutische Dossier
GGG	Gesprek Goed Geneesmiddelengebruik
HR	Hazard ratio
ICER	Incrementele kosteneffectiviteitsratio (Incremental cost-effectiveness ratio)
ICH	Intracraniale bloeding (Intracranial haemorrhage)
IE	Internationale eenheid
IMA	InterMutualistisch Agentschap
IMV	Individuele Medicatie Voorbereiding
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interkwartielafstand (Interquartile range)
ITT	Intention-to-treat analysis
iTTR	Individual time in therapeutic range
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
kg	Kilogram
LE	Longembool



LMWH	Laag moleculair gewicht heparine (Low molecular weight heparin)
LOE	Level of Evidence
LV	Linkerventrikel
MAQ	Medication Adherence Questionnaire
MARS	Medication Adherence Report Scale
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEMS	Medication Events Monitoring System
MFO	Medisch Farmaceutisch Overleg
mg	Milligram (10^{-3} g)
MI	Myocardinfarct
mL	Milliliter (10^{-3} L)
mm ³	Kubieke millimeter
MPR	Medicatiebezitratio (Medication possession ratio)
n	Aantal patiënten
N	Aantal studies
ng	Nanogram
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NOAC	Nieuwe Orale Anticoagulantia (alias DOAC voor Directe orale anticoagulantia)
NS	Not statistically significant
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NVVKF	Niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (=NVAF: Niet-valvulair atriumfibrilleren)
OAC	Orale anticoagulantia
OD	Eenmaal per dag
OR	Odds ratio
PCI	Percutane coronaire interventie (Percutaneous coronary intervention)
PDC	Percentage of days covered
POC-controle	Controle op de plaats van verzorging (Point-of-care)
QoE	Quality of Evidence
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
SC	Subcutaan
SE	Systemische embolie (systemic embolism)
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SmPC	Summary of product characteristics
SR	Systematische review
SS	Statistically significant
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TIA	Transient ischemic attack
TTR	Tijd binnen de therapeutische marge (Time in therapeutic range)
UFH	Niet-gefractioneerde heparine (Unfractionated heparin)
USD	US Dollar
VKA	Vitamine K-antagonisten
VKF	Voorkamerfibrillatie
VTE	Veneuze trombo-embolie
VTEA	Veneuze trombo-embolische aandoening
WZC	Woonzorgcentra

Inleiding

Op donderdag 30 november 2017 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie).

Deze consensusvergadering is de achtendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Vorige consensusvergaderingen handelden over de anticoagulantia versus therapeutische alternatieven: de vergadering van 5 november 2002 betrof “Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen”, die van 10 mei 2012 “De doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg” waarin onder andere de preventieve aspecten van het CVA in geval van voorkamerfibrillatie (VKF) (zowel in het kader van primaire als secundaire preventie) werden besproken en ten slotte was er de vergadering van 21 november 2013 met als onderwerp “Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën”.

Aangezien er momenteel een nieuwe farmaceutische klasse binnen de anticoagulantia beschikbaar is gekomen, die overigens steeds meer wordt gebruikt - namelijk de directe orale anticoagulantia (DOAC alias NOAC voor Nieuwe Orale Anticoagulantia), hetzij trombine-inhibitoren (dabigatran), hetzij specifieke factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban en rivaroxaban) - heeft het CEG het opportuun geacht om de gegevens van de voorgaande consensusgegevens bij te werken.

Tijdens deze consensusvergadering zullen wij ons beperken tot de twee hoofdindicaties van de DOAC, namelijk trombo-embolische preventie in geval van (niet-valvulaire) voorkamerfibrillatie en de behandeling en secundaire preventie in geval van veneuze trombo-embolie. Op basis van literatuuronderzoek (met inbegrip van de huidige Richtlijnen) en van de commentaren van deskundige zorgverleners zullen we de plaats bespreken van die recentelijk beschikbaar gestelde behandelingen ten aanzien van de anticoagulantia vitamine K-antagonisten (VKA). We zullen de verschillende aspecten bespreken die de keuze bepalen tussen de twee geneesmiddelenklassen en indien mogelijk, binnen de klasse de keuze tussen de verschillende DOAC: werkzaamheid, veiligheid, toezicht, therapietrouw, doelmatigheid (in geval van VKF). Het rationeler gebruik van die geneesmiddelen zal worden geëvalueerd met bijzondere aandacht voor specifieke situaties (of doelgroepen): ouderen (bejaarden), in geval van nierinsufficiëntie, in geval van kanker, in geval van aanwezigheid van een coronaire endoprothese, bij gelijktijdig gebruik met een bloedplaatjesaggregatieremmer. De aanbevolen duur van de behandeling zal worden besproken, alsook of het al dan niet noodzakelijk is om voor deze geneesmiddelen een tijdelijke stopzetting te voorzien, met of zonder substitutie, in bepaalde klinische omstandigheden (bijvoorbeeld in geval van heelkundige ingrepen).

Het potentieel belang van de overschakeling van het ene type orale anticoagulans naar het andere zal eveneens aan bod komen tijdens de consensusvergadering.

Tijdens de vergadering zal de cruciale kwestie van de therapietrouw in geval van een behandeling met anticoagulantia en de evaluatie hiervan besproken worden: INR (en TTR) voor de VKA, hoe staat het met de DOAC? Hoe kan die therapietrouw geoptimaliseerd worden?

Kunnen er op basis van alle voormelde elementen aanbevelingen voor de clinicus worden geformuleerd opdat deze een rationele voorkeurskeuze kan maken tussen de verschillende geneesmiddelen, hierbij rekening houdende met specifieke patiëntenkenmerken?

Net als de vorige consensusvergaderingen die het RIZIV en het CEG hebben georganiseerd, spitst ook deze consensusvergadering zich voornamelijk toe op de eerstelijnsgezondheidszorg, maar ook, gelet op het onderwerp, op cardiologen, internisten en geriateren en dit alles om de samenwerking tussen alle voorschrijvers van de orale anticoagulantia voor de vermelde indicaties te verbeteren. De diagnostische evaluaties of de follow-up van de behandelingen die uitsluitend in het ziekenhuis moeten worden uitgevoerd, zullen niet worden besproken.

De sprekers zullen tijdens hun uiteenzettingen dus sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de recentste publicaties niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 30 november 2017. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

i.3. Overzicht van de vragen

1. Hoe moet de therapietrouw/adherentie voor een behandeling met orale anticoagulantia worden gevolgd en hoe kan die worden verbeterd?
2. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke gevalideerde keuze geniet dan de voorkeur: een VKA of een DOAC (werkzaamheid/veiligheid/toezicht/therapietrouw/doelmatigheid)?
3. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)?
4. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, indien er voor een DOAC wordt geopteerd, welke zijn de argumenten om het ene DOAC boven het andere te verkiezen?
5. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien?
6. In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie), welke behandeling met anticoagulantia moet bij voorkeur worden opgestart (werkzaamheid/veiligheid/toezicht/therapietrouw)?
7. In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie) met indicatie voor de behandeling met anticoagulantia, hoelang moet die behandeling duren (op basis van welke criteria)?
8. In geval van longembolie, welke behandeling met anticoagulantia geniet de voorkeur (werkzaamheid/veiligheid/toezicht/therapietrouw)?
9. In geval van longembolie met indicatie voor een behandeling met anticoagulantia, hoelang moet die behandeling duren (op basis van welke criteria)?
10. In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)?
11. In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien?

i.4. Definities

Evidenced-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times Dm$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip “**werkzaamheid**” (“**efficacy**”) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** van een interventie is over het algemeen lager dan de **“werkzaamheid”** omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

Non-inferioriteit

In een non-inferioriteitsstudie wil men aantonen dat een experimentele behandeling niet minder effectief is dan een controlebehandeling. De nulhypothese stelt in dit geval dat het verschil tussen beide behandelingen groter is dan een vooraf vastgelegde waarde. Wanneer er minder dan 5% kans is dat het verschil groter is dan die vastgelegde waarde, wordt de experimentele behandeling als niet-inferieur beschouwd. (Minerva)

Adherentie/persistentie (Literatuurstudie, vzw Farmaka asbl)

Adherentie (adherence)

Actieve, vrijwillige en samenwerkende betrokkenheid van de patiënt in een wederzijds aanvaardbare gedragswijze om een therapeutisch resultaat te bereiken (Obamiro 2016).

Persistentie (persistence)

De tijdsduur vanaf de start tot het afbreken van de therapie (Obamiro 2016).

De definitie van persistentie varieerde tussen de studies. Gewoonlijk wordt een onderbreking van het voorschrift gedurende meer dan 1 maand of 2 maanden als ‘niet-persistentie’ beschouwd. In sommige studies werd overschakeling op een ander OAC als niet-persistentie gezien, terwijl dat niet het geval was in andere studies.

De redenen voor deze niet-persistentie werden doorgaans niet vermeld. Aangezien het om observationele studies gaat, kan er geen causaal verband worden verondersteld tussen het gebruikte OAC en het vastgestelde percentage therapietrouw.

Om de adherentie en persistentie van een patiënt aan/met OAC in te schatten worden verschillende parameters gebruikt in de literatuur. Elk van deze parameters toont ons een stukje van het totaalbeeld, maar ze zijn elk ook beïnvloed door andere factoren, dus moeten ze met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Stoppercentages (Discontinuation rates): Het percentage van patiënten dat stopt met het nemen van OAC. De reden voor het stoppen is niet altijd duidelijk. Het kan de keuze van de patiënt zijn, of van de arts, omwille van ongewenste effecten, omwille van het overschakelen naar een ander OAC... De stoppercentages in de VKF studies zijn vrij hoog, zowel voor de DOAC als voor de VKA. In observationele studies wordt stoppen vaak gedefinieerd als het overschrijden van een bepaalde tijdsperiode van onderbreking van de OAC (bijv. meer dan 2 of 3 maanden onderbreken = stoppen).

'Percentage of days covered', percentage van ingenomen doses: Gebaseerd op voorschrijfgegevens (in observationele studies, percentage van dagen die door het voorschrift worden gegarandeerd) of op telling van pillen (percentage van ingenomen doses, in RCT's). Dit cijfer geeft een idee hoe nauwgezet een patiënt zijn/haar geneesmiddel neemt op dagdagelijkse basis. Dit cijfer is moeilijk te bepalen voor VKA, omdat de dosis van VKA kan variëren en de gegevens over de exacte dosis zijn vaak niet beschikbaar.

Medicatiebezitratio (MPR, medication possession ratio): proportie dagen dat de patiënt in het bezit zou moeten zijn van de verstrekte medicatie, binnen een gedefinieerde tijdsperiode.

Time in therapeutic range (TTR): Tijd binnen de therapeutische marge. De tijdsduur waarin de INR waarden van de patiënt binnen een gewenst bereik vielen. Voor VKA, de Tijd binnen de therapeutische marge van de INR wordt beïnvloed door vele factoren, waaronder ook de therapietrouw. De TTR is vaak de enige parameter die in klinische studies wordt gerapporteerd die ons enige informatie over adherentie biedt. Bij VKA dient een patiënt niet alleen trouw te zijn aan de behandeling, maar ook aan het monitoringsschema.

i.5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

i.6. Opmerkingen van de jury op de literatuurstudie en de klinische studies

- De jury de jury merkt op dat
 - de RCT's, voornamelijk die betreffende de indicatie VTE, gesponsord door de industrie, opgesteld werden als non-inferioriteitsstudies, met een brede non-inferioriteitsmarge.
 - de RCT's voor VTE en NVVKF (niet-valvulaire voorkamerfibrillatie) allen oorspronkelijk non-inferioriteitsstudies waren met optie tot aantonen van superioriteit volgens het vooropgestelde statistisch plan.
 - de gegevens van deze studies, die de non-inferioriteit proberen aan te tonen, onvolledig zijn.
 - bovendien de betrouwbaarheidsintervallen een hoge bovengrens hebben.
 - er een betere therapietrouw is in RCT's dan in real-life situaties.
 - de gekozen populatie niet de fase IV-studies-populatie weerspiegelt (veel patiënten werden uitgesloten van fase III-studies maar staan onder DOAC).
 - de DOAC hun klinische relevantie op lange termijn nog moeten bewijzen (observatiestudies over korte perioden).
 - de vraag naar bevestiging in registraties echter al beantwoord lijkt en dat er tot dusver geen verdachte signalen opgedoken zijn.
 - de resultaten behaald werden in een setting zonder plasmamonitoring (en zonder dosiswijziging op basis van plasmamonitoring) in een relatief oude populatie.
 - absolute verschillen over de studieduur relatief klein waren.
 - de literatuurstudie geen gegevens bevat over doelmatigheid en kostprijs en verwijst daarvoor naar de KCE-studie.
 - onvermijdelijk de verschillende experts "banden" hebben met de verschillende firma's die DOAC op de markt brengen.
 - de NNT, berekend door de literatuurwerkgroep, zeer variabel zijn en slechts gelden voor geïncludeerde type patiënten.
- De jury wil derhalve preciseren dat de conclusies geformuleerd zijn op basis van gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies (RCT) die, net als die bij VKA², betrekking hebben op een korte termijn (ongeveer 2 jaar) en methodologische beperkingen vertonen waardoor de resultaten niet kunnen worden geëxtrapoleerd naar de reële populatie. Deze resultaten kunnen enkel gevalideerd worden op basis van gegevens op langere termijn. Niettemin zullen deze gegevens afkomstig zijn van observatiestudies die wetenschappelijk minder bewijskracht hebben en mogelijk worden beïnvloed door selectiebiassen of andere verwarrende factoren. Bovendien zouden de resultaten van de meta-analyses verschillen kunnen vertonen waarvan de klinische relevantie gering zou kunnen zijn.

² Ook de kennis op basis van RCT met VKA, was eerder beperkt in het verleden. Een van de grotere meta-analysen dateert van 1999, nadien opnieuw uitgevoerd in 2007 (met zelfde resultaten). Zes studies werden meegenomen, waarvan 4 open-label, met in totaal 2900 patiënten (Ann Intern Med. 2007;146:857-867 + Ann Intern Med. 1999;131(7):492-501). Bijgevolg is een groot stuk van de studie-ervaring met VKA opgedaan in de DOAC studies.

- Momenteel bestaat er geen enkele studie van het type RCT waarin een DOAC rechtstreeks wordt vergeleken met een andere DOAC. Alleen de observationele studies kunnen ons informatie geven over de performantie van DOAC in de populatie, maar die kampen met methodologische beperkingen (selectiebias, ontbrekende gegevens, ...), waardoor de bewijskwaliteit dus zeer gering is. Bovendien zijn ze momenteel van te korte duur, en moeten de conclusies die worden geformuleerd door de jury dus opnieuw worden bekeken op lange termijn.
- De jury stelt zich bijgevolg de vraag in hoeverre deze studieresultaten transponeerbaar zijn naar real-life situaties.
- Volgens de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies (RCT) kreeg tot 40% van de patiënten een oraal anticoagulans in combinatie met aspirine (ASA). Deze combinatie kan het bloedingsrisico verdubbelen (stijging met 2 % in absolute zin).
- Met betrekking tot de analyses van subgroepen in bepaalde populaties met een hoger risico, zoals mensen op hoge leeftijd of met gematigde nierinsufficiëntie, wil de jury eraan herinneren dat de methodologische verschillen binnen de verschillende RCT's een zekere voorzichtigheid gebieden met betrekking tot de interpretatie van de resultaten om de ene DOAC boven de andere te verkiezen.

i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

(zie ook literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))

i.7.1. Opmerkingen bij de richtlijnen

- De meeste richtlijnen baseren hun conclusies op hetzelfde kleine aantal studies met DOAC (er is meestal slechts 1 (of 2) grote studie(s) per DOAC).
- Therapietrouw wordt vermeld als een aandachtspunt bij anticoagulantia. Er wordt in de richtlijnen echter weinig aandacht besteed aan hoe een medicus kan bijdragen om de therapietrouw van een patiënt te verbeteren.
- De richtlijnen raden aan om over te schakelen wanneer de TTR (tijd binnen de therapeutische marge) onvoldoende is. Natuurlijk is het een goede praktijk om eerst te onderzoeken wat de oorzaak kan zijn van een te hoge/te lage TTR (interacties, dieet, slechte therapietrouw...).
- Sommige richtlijnen werden geschreven vooraleer antidota tegen DOAC beschikbaar waren. Soms wordt er een DOAC afgeraden omwille van het ontbreken van een antidotum, wat niet meer correct is voor dabigatran, dat nu een antidotum op de markt heeft (voor de andere DOAC werd een antidotum ontwikkeld maar dat werd nog niet op de markt gebracht).
- Geen enkele richtlijn houdt rekening met de mogelijke interacties bij de keuze tussen warfarine of een DOAC, of bij de keuze tussen DOAC. Ze hebben namelijk elk een verschillend profiel. Zo zijn apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban substraat voor P-gp, warfarine voor CYP2C9, apixaban en rivaroxaban voor CYP3A4³. Bij de DOAC werden nog niet alle interacties bestudeerd. Interacties met warfarine worden 'gedetecteerd' en gecompenseerd door het meten van de INR en het aanpassen van de dosering, dit gebeurt niet voor interacties met DOAC. Vooral bij oudere patiënten of in geval van polymedicatie zou rekening moeten gehouden worden met mogelijke interacties.
- Bij sommige richtlijnen hebben veel van de auteurs sterke banden met de industrie.

i.7.2. Risico van CVA versus bleedingsrisico met OAC bij voorkamerfibrillatie

Vooraleer we de relatieve voordelen en risico's van DOAC vergelijken met VKA, is het belangrijk om de risico/baten verhouding van een behandeling met OAC te bekijken. Het (gedaalde) risico van CVA door het nemen van OAC moet natuurlijk worden afgewogen tegenover het risico van bloeding.

Bij patiënten met een hoog risico van CVA ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) zullen de richtlijnen meestal OAC aanbevelen, omdat de voordelen groter worden geacht dan de risico's (wanneer men op gepaste wijze het bleedingsrisico van de patiënt hierin afweegt).

Bij patiënten met een lager risico van CVA ($CHA_2DS_2-VASc=1$) is er enige discussie. Om de tegenstrijdige risico's te verduidelijken wordt soms de term 'net clinical benefit' gebruikt (netto klinisch voordeel). Sommige auteurs definiëren dit als het netto verschil tussen de ischemische CVA's

³ Information from BCFI/CBIP website. This is not a complete list. For more information on this subject, BCFI/CBIP, the SmPC and also EMA (EPAR – European Public Assessment Reports) will provide valuable information.

die worden vermeden en de hemorragische CVA's die worden veroorzaakt door OAC (Van Brabandt 2017, Grysiewicz 2014, Björck 2016). Wanneer het risico van ischemische CVA zonder OAC vergelijkbaar is met het risico op hemorragisch CVA met OAC, lijkt er weinig reden te bestaan om anticoagulatie op te starten. Het KCE-rapport 'Antistolling en voorkamerfibrillatie' (Van Brabandt 2017) argumenteert dat dit het geval zou kunnen zijn bij patiënten met $CHA_2DS_2-VASc=1$.

In de studies die DOAC vergelijken met VKA bij VKF is in het primaire eindpunt van CVA/systemisch embolus ook hemorragisch CVA inbegrepen. Echter, omwille van het gebrek aan een placebo-arm (om ethische redenen), is het risico van CVA (ischemisch en hemorragisch) zonder OAC in deze populaties niet gekend. In deze studies wordt de term 'net clinical benefit' vaak gebruikt om andere samengestelde eindpunten te beschrijven, zoals CVA/systemisch embolus plus majeure bloeding (met of zonder mortaliteit).

Naast hemorragisch CVA en alle andere intracranieële bloedingen, welke zeer gevreesde ongewenste effecten zijn, zal het risico van andere majeure bloedingen ook een invloed hebben op de risico/baten balans van een behandeling met OAC.

Het leescomité wenst ook op te merken dat voor de patiënt een (fatale) bloeding zeer waarschijnlijk anders geïdentificeerd zal worden dan een (fataal) ischemisch CVA. De bibliografiegroep veronderstelt hier dat het vaak makkelijker is voor een patiënt (en voor een arts) om een event te accepteren dat niet kon worden vermeden dan een event te accepteren dat (mogelijk) werd veroorzaakt door de preventieve behandeling.

i.7.3. Risico van recurrent VTE versus bloedingsrisico met OAC bij VTE

Voor VTE gelden dezelfde argumenten: het risico van VTE zonder behandeling moet afgewogen worden tegenover het risico van bloeding met behandeling.

i.7.4. Vertegenwoordigen de studiegegevens de situatie in het echte leven?

i.7.4.1. Leeftijd

Wanneer we een anticoagulatie-behandeling bij VKF beschouwen als een levenslange behandeling moeten we weten of een bepaald OAC inderdaad werkzaam is in het verlagen van het CVA-risico, zonder een excessief bloedingsrisico, doorheen het leven van de patiënt. Dit omvat dus ook zeer hoge leeftijd, kwetsbaarheid (frailty) door de hoge leeftijd, dalende nierfunctie, multimorbiditeit...

De gemiddelde leeftijd in de VKF-studies was 70-73 jaar. De verschillende VKF-studies includeren een behoorlijk aantal patiënten >75 jaar, maar er is weinig informatie over de hogere leeftijdscategorieën (aantal patiënten >80 jaar of > 85 jaar niet gerapporteerd of lage aantallen).

De gemiddelde leeftijd in de VTE studies was 55-57 jaar. 7% tot 14% van de deelnemers was >75 jaar.

i.7.4.2. Nierfunctie

De berekening van de creatinineklaring in de fase III studies was gebaseerd op de Cockcroft-Gault formule.

Patiënten met een geschatte creatinineklaring <30 mL/ minuut (of <25 mL/ minuut voor apixaban) waren geëxcludeerd. We hebben geen informatie over de werkzaamheid en veiligheid van de DOAC bij deze patiënten.

De nierfunctie neemt af met de leeftijd. We moeten dus te weten komen hoe we juist moeten omgaan met patiënten die DOAC nemen doorheen hun verouderingsproces en doorheen de achteruitgang van hun nierfunctie en wat we moeten doen wanneer ze een creatinine klaring <30 mL/ minuut bereiken. Een behandeling met VKA wordt continu gemonitord en aangepast om een therapeutische INR te bereiken, waardoor ook wordt aangepast aan een dalende nierfunctie en veranderende fysiologie met het toenemen van de leeftijd. Voor DOAC wordt geen monitoring van de anticoagulatie uitgevoerd (maar zie ook i.7.5. Monitoring, voor informatie over monitoring van de nierfunctie).

i.7.4.3. Andere risicofactoren/andere specifieke populaties

Voor dit literatuuroverzicht werd de bibliografiegroep gevraagd om 2 specifieke subgroepen nader te bekijken, met name oudere patiënten en patiënten met achteruitgang van de nierfunctie.

Er zijn andere risicofactoren die predisponeren tot bloeding en andere specifieke populaties die al dan niet adequaat vertegenwoordigd zijn in de studies. Voor sommige van deze subgroepen, zoals patiënten met verhoogd valrisico (bijv. edoxaban (Steffel 2016)), of patiënten met polyfarmacie (bijv. rivaroxaban (Piccini 2016) of apixaban (Jaspers 2016)) werden een aantal analyses gepubliceerd. Deze publicaties, hoe interessant ze ook zijn, werden niet opgenomen in het literatuuroverzicht.

In zeer specifieke omstandigheden, zoals bij palliatieve patiënten met een zeer korte levensverwachting, zal de keuze om al dan niet te anticoaguleren en de keuze van anticoagulans waarschijnlijk eerder gebaseerd zijn op een ethische discussie en voorkeur van de patiënt dan op evidence based argumenten.

i.7.4.4. CHADS₂

In de VKF-studies met apixaban en dabigatran had 1/3 van de patiënten een CHADS₂-score = 1. Er is enige discussie of deze patiënten baat hebben bij een behandeling met anticoagulantia (zie i.7.2: risico van CVA versus bloedingsrisico). In de huidige richtlijnen worden vooral CHA₂DS₂-VASc-scores gebruikt, waardoor het moeilijker wordt om een patiënt te vergelijken met de studiepopulatie.

i.7.4.5. VTE

De studies includeren ofwel patiënten met acute diepe veneuze trombose (DVT) (zonder longembol (LE)), patiënten met acute LE (met of zonder DVT) of patiënten met acute VTE (DVT en/of LE).

DVT en LE zijn manifestaties van eenzelfde ziekteproces. Er kan echter een verschil in risico van overlijden zijn, of in risico van een recidief VTE bij patiënten met enkel DVT in vergelijking met patiënten met LE, omdat DVT en LE een verschillende graad van ernst vertegenwoordigen van hetzelfde ziekteproces.

i.7.4.6. Bloedingsrisico

De klinische studies lieten geen patiënten met een hoog bloedingsrisico toe tot de studie. Het is niet duidelijk hoe dit risico werd gedefinieerd. Patiënten met een hoge CHA₂DS₂-VASc-score hebben

gewoonlijk ook een hoge HASBLED-score, dus is het evenzeer onduidelijk hoe zo'n exclusie criterium zou zijn toegepast.

Het KCE-rapport (Van Brabandt 2017) bespreekt een aantal factoren die het bloedingsrisico in de pivotale VKF trials zouden hebben kunnen beïnvloeden (en bijgevolg het verschil in bloedingsrisico tussen DOAC en VKA):

- vragen rond de integriteit van de data in de RE-LY-studie (dabigatran)
- gebruik van aspirine bij 30-40% van de deelnemers (wat het risico van bloeding met warfarine tweevoudig verhoogd wanneer hiermee gecombineerd)
- de kwaliteit van de INR-controle in de studies
- standaarden van zorg in de deelnemende landen/studiecentra
- onnauwkeurig INR-meettoestel in de rivaroxaban-studie (ROCKET AF)⁴

i.7.4.7. INR

De gemiddelde tijd binnen de therapeutische marge (TTR) in de warfarine-arm van de VKF-studies varieerde van 55% (rivaroxaban) tot 65% (edoxaban). In de VTE-studies varieerde de gemiddelde TTR van 57% (dabigatran – RE-COVER II) tot 64% (edoxaban).

i.7.4.8. Follow-up in de studies

Patiënten in een klinische studie krijgen gewoonlijk een opvolging van hoge kwaliteit. Wanneer de follow-up in het echte leven minder strikt verloopt, zou dit tot een grotere kans op problemen kunnen leiden. Zo zal bijvoorbeeld een slechte therapietrouw langer onopgemerkt blijven, kunnen ongewenste effecten niet tijdig herkend worden...

De studie-uitval in de VKF-studies was hoog (20-30%). Het is onduidelijk hoe dit de studieresultaten beïnvloedt.

i.7.5. Monitoring

VKA vereist frequente INR-controles en dosisaanpassingen, wat als een last beschouwd kan worden en wat vaak als een argument tegen VKA wordt gebruikt. Bij de DOAC is geen monitoring van de anticoagulatie nodig (maar wel van de nierfunctie, en regelmatige opvolgbezoeken zijn even belangrijk, om de therapietrouw, ongewenste effecten, interacties... te controleren).

Er is echter enig bewijs dat monitoring van de anticoagulatie bij DOAC niet alleen mogelijk is, maar mogelijk ook voordelen biedt op vlak van (een gedaald risico van) majeure bloedingen (Van Brabandt 2017, Cohen 2014, Reilly 2014). Er zijn meer gegevens nodig om te bepalen of monitoring van anticoagulatie met DOAC een nuttig onderdeel van de standaard opvolging kan zijn, of nuttig kan zijn in bepaalde klinische situaties, zoals het opsporen van accumulatie van het geneesmiddel bij (acuut) nier- of leverfalen, de planning van urgente chirurgie, speciale patiëntkarakteristieken zoals obesitas of malabsorptie, als richtsnoer bij het toedienen van antidota, ...

⁴ Zie ook het eindrapport van de EMA over dit onderwerp
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500201726.pdf

i.7.6. Therapietrouw: adherentie en persistentie

Om de adherentie en persistentie van een patiënt aan/met OAC in te schatten worden verschillende parameters gebruikt in de literatuur. Elk van deze parameters toont een stukje van het totaalbeeld, maar ze zijn elk ook beïnvloed door andere factoren, dus moeten ze met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

- Stoppercentages. (Discontinuation rates). Het percentage van patiënten dat stopt met het nemen van OAC. De reden voor het stoppen is niet altijd duidelijk. Het kan de keuze van de patiënt zijn, of van de arts, omwille van ongewenste effecten, omwille van het overschakelen naar een ander OAC... De stoppercentages in de VKF-studies zijn vrij hoog, zowel voor de DOAC als voor de VKA. In observationele studies wordt stoppen vaak gedefinieerd als het overschrijden van een bepaalde tijdsperiode van onderbreking van de OAC (bijv. meer dan 2 of 3 maanden onderbreken = stoppen).
- 'Percentage of days covered', percentage van ingenomen doses. Gebaseerd op voorschrijfgegevens (in observationele studies, percentage van dagen die door het voorschrift worden gegarandeerd) of op telling van pillen (percentage van ingenomen doses, in RCT's). Dit cijfer geeft een idee hoe nauwgezet een patiënt zijn/haar geneesmiddel neemt op dagdagelijkse basis. Dit cijfer is moeilijk te bepalen voor VKA, omdat de dosis van VKA kan variëren en de gegevens over de exacte dosis zijn vaak niet beschikbaar.
- TTR. Voor VKA. De Tijd binnen de therapeutische marge van de INR wordt beïnvloed door vele factoren, waaronder ook de therapietrouw. De TTR is vaak de enige parameter die in klinische studies wordt gerapporteerd die enige informatie over adherentie biedt. Bij VKA dient een patiënt niet alleen trouw te zijn aan de behandeling, maar ook aan het monitoringsschema.

DOAC hebben een kort halfleven. Hierdoor wordt therapietrouw erg belangrijk, omdat het overslaan van slechts 1 dosis het trombo-embolisch risico zou kunnen verhogen. De vraag of een DOAC die eenmaal daags moet worden ingenomen zou leiden tot een betere therapietrouw dan een DOAC die tweemaal per dag moet worden ingenomen worden is zeer interessant, maar was geen onderdeel van de literatuurstudie.

i.7.7. Levenskwaliteit, voorkeur van de patiënt

Het literatuuronderzoek bevat geen informatie over patiëntenvoorkeur of over verschillen in levenskwaliteit tussen een behandeling met DOAC of warfarine. (Dit was immers geen onderzoeksvraag voor dat rapport).

i.7.8. Kosteneffectiviteit

Het literatuuronderzoek bevat geen analyse van kosteneffectiviteit. Het recente KCE-rapport 'Antistolling en voorkamerfibrillatie' behandelt dit onderwerp en zal besproken worden tijdens de Consensus Conferentie.

i.7.9. Switching

De bibliografiegroep vond geen RCT's die onderzochten wat de beste manier is om over te schakelen van een VKA naar een DOAC of omgekeerd. Verschillende auteurs hebben opgemerkt dat het omschakelen tussen OAC een hoog-risico periode is voor patiënten, met een hoger risico van trombo-embolie (en een hoger bloedingsrisico), hoogstwaarschijnlijk door ontoereikende antistolling. Het lijkt verstandig om omschakelen tussen verschillende anticoagulantia te vermijden wanneer er geen klinische noodzaak is. Het is ook belangrijk dat veel aandacht wordt besteed aan het behouden van een adequate antistolling tijdens het omschakelingsproces.

i.7.10. Studiekwaliteit en methodologische problemen

i.7.10.1. Studie design

Vele RCT's gebruiken een non-inferioriteitsdesign maar vaak zijn de analyses onvolledig gerapporteerd (bijvoorbeeld wordt er enkel een analyse van de ITT (intent-to-treat) populatie gerapporteerd, of de auteurs planden een sensitiviteitsanalyse maar rapporteerden deze niet). De keuze van de non-inferioriteitsmarge is breed, vooral in de VTE-studies. Voor meer informatie, zie i.7.11.4. Non-inferioriteitsstudies.

i.7.10.2. Sponsoring

De meeste studies in de literatuurstudie zijn gesponsord door de industrie. Alle studies over de werkzaamheid van de DOAC zijn gesponsorde studies.

i.7.10.3. Vergelijkingen

Er zijn geen RCT's die de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende DOAC met elkaar vergelijken. De enige vergelijkingen tussen DOAC die de bibliografiegroep heeft zijn indirect, of van observationele studies; beiden zijn gevoelig voor bias.

i.7.10.4. Heterogeniteit

De bibliografiegroep presenteert veel individuele studies in dit rapport, soms gevolgd door een meta-analyse. Een van de redenen voor deze keuze is de significante heterogeniteit die bestaat tussen studies, waardoor het samenvoegen van studies niet gepast is.

i.7.10.5. DOAC versus VKA

Veneuze trombo-embolie studies met DOAC vergelijken de nieuwe anticoagulantia met 'standaardbehandeling' (LMWH gevolgd door VKA). Al deze studies zijn opgezet als non-inferioriteitsstudies.

Sommige van de studies met apixaban en rivaroxaban werden ontworpen om de interventies te vergelijken in zowel de initiële fase als de voortgezette fase van de behandeling. In deze studies had de meerderheid van de patiënten gedurende 24 of 48 uur vóór randomisatie een initiële behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux gekregen. Hierdoor kunnen geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid of veiligheid van apixaban en rivaroxaban in vergelijking met een standaardbehandeling tijdens de eerste 2 dagen van de behandeling. De resultaten worden vaak ook enkel gerapporteerd voor de volledige follow-up periode, niet enkel voor de initiële fase. Dit is belangrijk wanneer in de initiële fase de ene groep een DOAC aan hogere dosis krijgt (gewoonlijk 7 dagen) terwijl de andere groep LMWH en een VKA krijgt tot de INR in de therapeutische range zit met de VKA.

Soms werden er subgroepanalyses gerapporteerd die dit specifiek bekijken.

i.7.10.6. Duur van de behandeling met DOAC

Studies over de optimale behandelingsduur met een DOAC ter preventie van een recidief VTE includeerden ook patiënten uit de voorgaande studies die de DOAC vergeleken met warfarine. Dit kan vragen doen rijzen in verband met de sample van de populatie, omdat hierdoor een potentieel 'gezondere' populatie kan geselecteerd zijn, nl. een populatie van patiënten die geen grote majeure ongewenste effecten doormaakten tijdens de eerdere studie.

i.8. Kritische beschouwingen en Algemene besluiten van het KCE (KCE REPORT 279As - Van Brabandt 2017)

i.8.1. Kritische analyse van de diverse RCT's

Opmerking van de jury: Het KCE gebruikt de afkorting **NOAC**. In dit consensusrapport werd gekozen voor de afkorting **DOAC**. De betekenis is dezelfde.

Uit een kritische analyse van de diverse RCT's blijkt dat zij een aanzienlijk risico inhouden op bias in het voordeel van de NOAC:

- De RCT's gebeurden in 40 tot 50 landen met een onderling zeer heterogene kwaliteit van gezondheidszorg. Naast westerse landen namen ook centra in China, India, Bulgarije, Taiwan, Oekraïne of de Filippijnen eraan deel. Dit gegeven is vooral van belang bij patiënten die in de RCT's met warfarine behandeld werden voor wie een strikte controle van de INR cruciaal is.
- Hoewel kan verwacht worden dat de monitoring van de hemostase zeer strikt is in het kader van een RCT, blijkt dat de behandeling van de patiënten in de VKA-groep van de RCT's niet optimaal was. Dat geldt in het bijzonder voor de ROCKET-AF-studie, waar een TTR⁵ van slechts 55% werd gemeld.
- Het hoge percentage drop-outs in de RCT's is problematisch, vooral dan voor de ROCKET-AF (rivaroxaban 23%), ARISTOTLE (apixaban 25%) en ENGAGE (edoxaban 34%) studies, en dit zowel in de NOAC-arm als in de VKA-arm.
- In de RE-LY-studie (dabigatran) was er geen dubbelblinde dosisaanpassing bij patiënten in de warfarine-arm (de INR-waarde was gekend en de dosis warfarine werd hieraan aangepast). Bovendien moesten de resultaten van deze studie in de loop der jaren twee keer gecorrigeerd worden. Hoewel de nieuwe gegevens de oorspronkelijke conclusies naar verluidt niet wijzigden, rijzen er vragen over de integriteit van de gegevens in deze studie.
- In december 2014 – vier jaar na het einde van de ROCKET-AF-studie – heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) het toestel dat werd gebruikt om de INR-waarde te meten in deze studie uit de markt laten nemen omdat het onbetrouwbare INR-metingen gaf. Volgens de auteurs van deze studie heeft het gebruik van dit toestel evenwel geen impact gehad op de eerder gepubliceerde resultaten. Diverse andere auteurs hebben er zich over beklagd dat een onafhankelijke review van die gegevens geweigerd werd.
- In alle studies noteren we een hoog percentage gecombineerd gebruik van orale anticoagulantia en aspirine (ASA), variërend van 29% in ENGAGE tot 40% in RE-LY. Dat gecombineerde gebruik verdubbelt het bloedingsrisico, wat neerkomt op een verhoging met 2% in absolute cijfers. We weten niet of de combinatie ASA+NOAC even nefast is als de combinatie ASA+VKA.⁶

⁵ TTR: in % uitgedrukte tijdsduur gedurende dewelke een patiënt een adequaat anticoagulatieniveau heeft, d.w.z. INR-waarden tussen 2 en 3. Bij een goede opvolging ligt dit cijfer boven de 70%.

⁶ De jury merkt op dat sinds deze analyse van het KCE bij het opstellen van zijn rapport nieuwe gegevens gepubliceerd werden zoals UKMI What are the risks of using antiplatelet agents in combination with the Novel Oral Anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation, and how should the potential risks be managed? Medicines Q&As 2015, aangehaald door de deskundige (Verhamme) tijdens deze consensusvergadering.

i.8.2. Conclusies KCE

i.8.2.1. 1ste vraag: Anticoagulantia bij VKF of niet?

- Voor patiënten met een **CHA₂DS₂-VASc-score = 0** (inclusief vrouwen zonder andere risicofactor) bevelen internationale richtlijnen formeel aan geen anticoagulantia voor te schrijven.
- Voor patiënten met een **CHA₂DS₂-VASc-score ≥2 (mannen) en ≥3 (vrouwen)** bevelen internationale richtlijnen formeel aan een anticoagulantia voor te schrijven.
- Voor patiënten met een **CHA₂DS₂-VASc-score = 1 (mannen) en = 2 (vrouwen)** is het risico van ischemisch CVA dat men wil vermijden van dezelfde grootte orde als het risico van hemorragisch CVA veroorzaakt door anticoagulantia. Volgens de analyse van het KCE is een behandeling met anticoagulantia bij deze patiënten niet aangewezen. Hierover is onder experts geen consensus.

i.8.2.2. 2de vraag: VKA of NOAC?

i.8.2.2.1. Voordelen van NOAC ten opzichte van VKA

- Wat de preventie van ischemische CVA's bij patiënten met VKF betreft, kan worden aangenomen dat NOAC en VKA een vergelijkbare werkzaamheid hebben.
- Op het vlak van de risico's bieden NOAC volgens de RCT's een licht voordeel dat in tienden van een procent wordt uitgedrukt. Met NOAC is het risico van hersenbloedingen significant kleiner, al is het verschil zeer gering in absolute cijfers (-0,20 tot -0,31% per jaar), en is het risico van bloedingen in het maagdarmkanaal iets groter (+0,51 tot -0,10% per jaar).
- Monitoring van de bloedstolling is niet nodig voor NOAC, maar de nierfunctie en de therapietrouw moeten in het oog gehouden worden.
- Op het vlak van de kosteneffectiviteit blijkt uit een extrapolatie van de gegevens van de RCT's naar de Belgische bevolking dat de winst met NOAC ten opzichte van VKA 1 tot 4 kwaliteitsvolle levensmaanden bedraagt. Omdat de geraamde kosten over de volledige levensduur slechts weinig hoger zouden zijn voor de NOAC, worden de NOAC in economische evaluaties als kosteneffectief beschouwd ten opzichte van VKA. Dit geldt echter alleen indien de NOAC onder dezelfde voorwaarden worden gebruikt als in de RCT's (wat in de praktijk vaak niet het geval lijkt te zijn), en dat de RCT-gegevens ook voor de lange termijn gelden. Bovendien is er nog het probleem van de mogelijke bias in het voordeel van de NOAC in de RCT's.

i.8.2.2.2. Nadelen van NOAC ten opzichte VKA

- Een groot nadeel van NOAC is dat we hun effecten op lange termijn niet kennen, terwijl het toch om geneesmiddelen gaat die theoretisch voor 10 jaar of langer moeten worden voorgeschreven.
- Er werd verwacht dat het niet opleggen van een monitoring van de bloedstolling bij patiënten die NOAC gebruiken, hun therapietrouw zou bevorderen. Nochtans zijn de percentages patiënten die de behandeling stoppen vergelijkbaar voor de twee geneesmiddelenklassen. Volgens de Belgische gegevens van het IMA onderbreekt voor de twee geneesmiddelenklassen 20 tot 30% van de patiënten de behandeling.

- Door de korte werkingsduur van de NOAC is de nauwgezette inname ervan nog belangrijker dan voor de VKA. Wanneer de patiënt één dosis NOAC overslaat, wordt hij reeds blootgesteld aan een verhoogd trombo-embolisch risico, wat niet het geval is voor VKA.
- Het ontbreken van monitoring kan in het nadeel van de NOAC spelen aangezien de arts hierdoor niet altijd weet of de voorgeschreven dosis afdoende is wat kan leiden tot onderbehandeling bij een aanzienlijk deel van de patiënten.
- Een groot deel van de patiënten (43% in België) krijgt een verlaagde dosis NOAC ten opzichte van wat getest werd in de RCT's. Zelfs in het kader van een RCT (RE-LY) heeft men bovendien aangetoond dat 20% van de patiënten buiten de optimale serumconcentraties viel. Het is dus mogelijk dat bepaalde patiënten die NOAC gebruiken, eigenlijk niet beter beschermd worden dan het geval zou zijn met VKA.

i.8.2.2.3. Besluit

De analyse van het KCE toont aan dat, in de optimale omstandigheden van een RCT, NOAC slechts in beperkte mate beter scoren dan VKA. Dat NOAC geen monitoring van de bloedstolling vereisen, is een belangrijk voordeel dat ze meer aanvaardbaarder maken voor patiënten en artsen. Men zou kunnen verwachten dat dit de therapietrouw ten goede komt. Toch stellen we vast dat dit in de praktijk niet het geval is. De afwezigheid van monitoring leidde bovendien tot een onverwacht ongewenst effect: de artsen, op hun hoede voor het risico van een bloeding, schrijven lagere doses NOAC voor dan die welke in RCTs getest werden, en ze kunnen niet controleren of hun patiënten voldoende beschermd zijn tegen het risico van CVA's.

Hierdoor is er van het beperkte voordeel dat de NOAC hebben in RCT's, mogelijk geen sprake meer in de dagelijkse praktijk. Het is dan ook moeilijk om de extra kosten die ze voor onze ziekteverzekering meebrengen te verantwoorden. Een heronderhandeling van de prijs van de NOAC in het kader van artikel 81/81bis dringt zich derhalve op.

NOAC zijn een goede keuze voor patiënten bij wie het moeilijk is een stabiele INR te bekomen met VKA of bij personen voor wie regelmatige bloedafnames een probleem zijn, maar alleen op voorwaarde dat ze een correcte dosis krijgen en ze nauwlettend elke dag of twee keer per dag de voorgeschreven dosis innemen.

i.9. Cijfers over orale anticoagulantia

i.9.1. Cijfers over de terugbetaling van de orale anticoagulantia (Van de Castele 2017)

De hier voorgestelde data komen uit de databank Farmanet. Deze databank collecteert de vergoede farmaceutische specialiteiten in de openbare apotheken, dus niet uit de ziekenhuisapotheken.

Deze databank is geanonimiseerd en bevat unieke (anonieme) patiënten. Met andere woorden, er zijn geen dubbeltellingen.

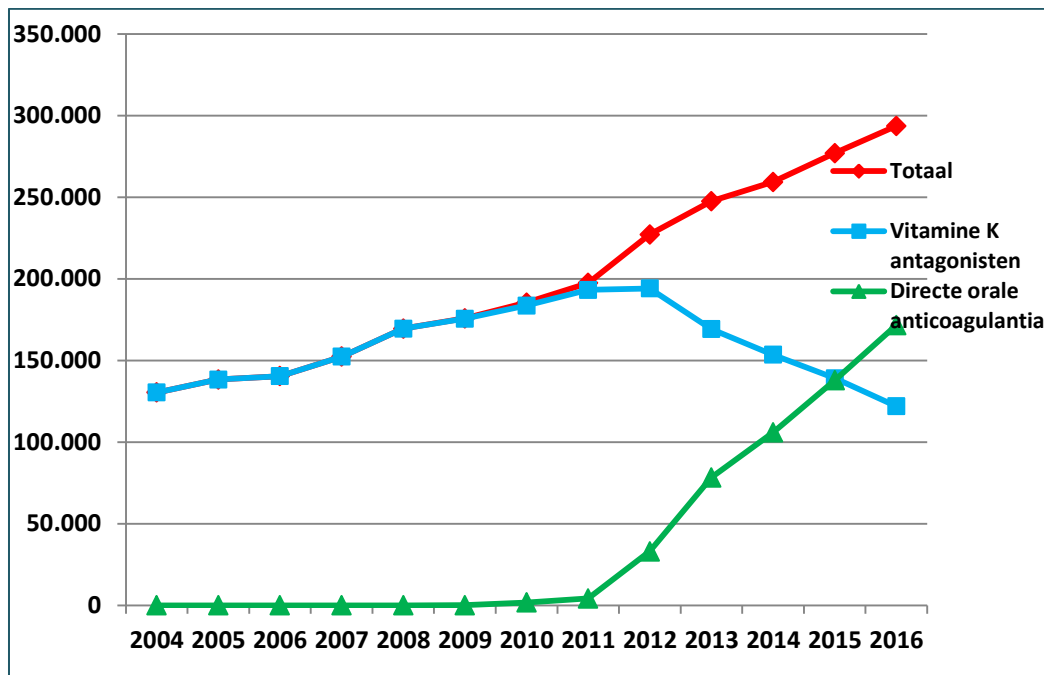
i.9.1.1. Aantallen patiënten

Tabel 1. Aantallen patiënten 2013-2016

ATC	n	2013	2014	2015	2016
B01AA03	Warfarine MAREVAN	45.294	41.035	37.131	32.395
B01AA04	Fenprocoumon MARCOUMAR	52.817	47.180	41.993	36.534
B01AA07	Acenocoumarol SINTROM	72.226	66.295	60.787	53.556
B01AE07	Dabigatran PRADAXA	24.653	25.584	28.577	32.738
B01AF01	Rivaroxaban XARELTO	52.305	64.787	76.463	86.380
B01AF02	Apixaban ELIQUIS	2.587	17.234	34.795	53.286
B01AF03	Edoxaban LIXIANA	0	0	0	1.810
B01AA	Vitamine K-antagonisten	169.224	153.487	139.069	121.905
B01AE07 + B01AF	Directe orale anticoagulantia	78.324	105.817	137.869	171.663
	Totaal	234.277	250.726	268.623	284.925

Over de voorbije jaren is het duidelijk dat het aantal patiënten met een vitamine K-antagonist daalde. Maar de toename van patiënten in behandeling met een directe orale anticoagulans was veel groter. In het jaar 2015 waren er evenveel patiënten met elk van beide klassen; hier kruisen de beide curven elkaar. Over de voorbije decade is het totaal aantal patiënten behandeld met eender welk anticoagulans verdubbeld: van circa 150.000 naar 300.000 patiënten. Meest waarschijnlijk heeft dit te maken met het behandelen van patiënten met chronische voorkamerfibrillatie, die tevoren niet ontstond werden.

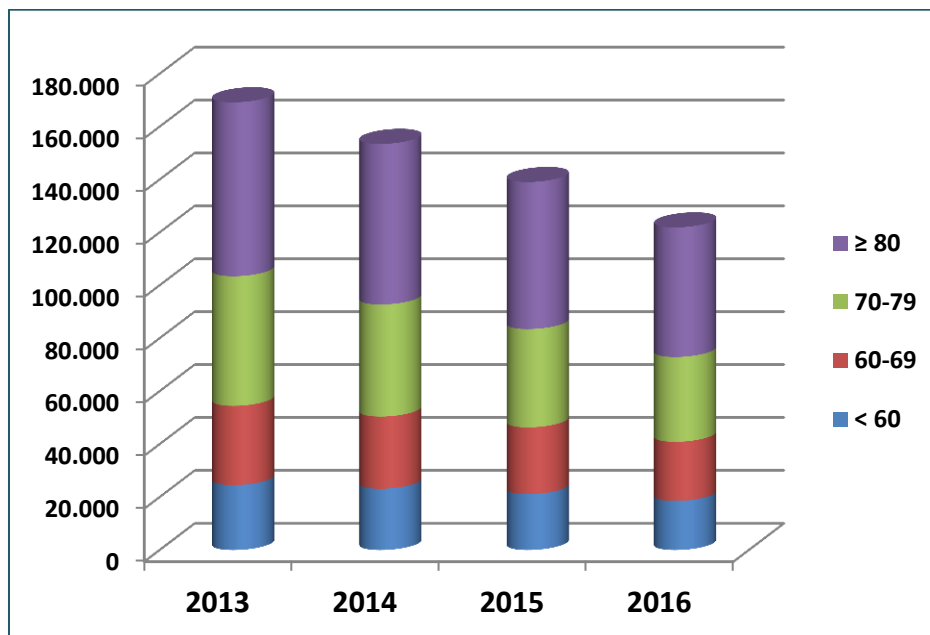
Figuur 1. Aantallen patiënten 2004-2016



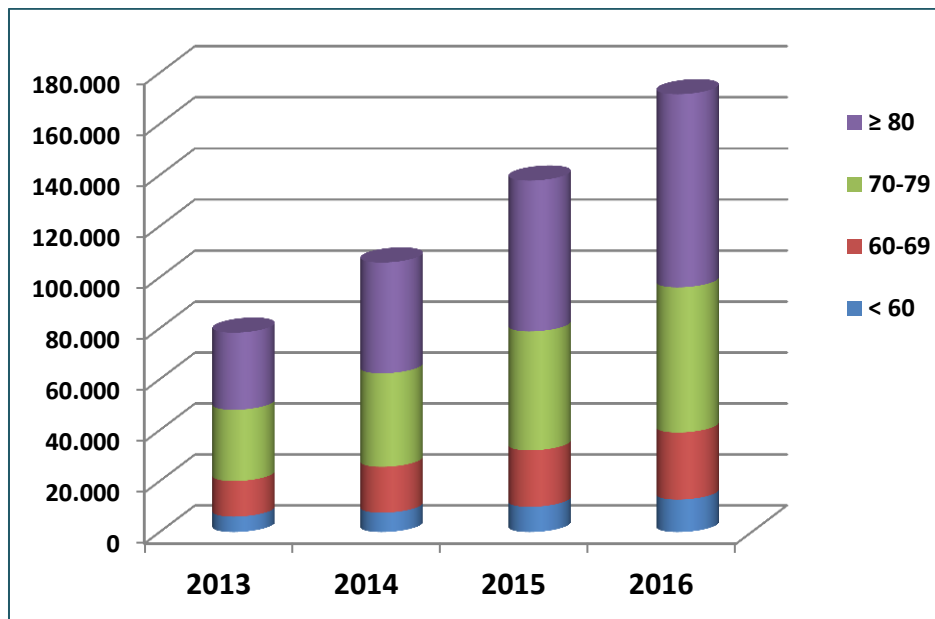
i.9.1.2. Leeftijdstranches

We nemen de volgende opdeling volgens leeftijd: < 60 jaar; 60-69 jaar; 70-79 jaar; 80 jaar of ouder. De leeftijdsverdeling voor de jaren 2013-2016 wordt gegeven zowel voor hen met vitamine K-antagonisten als voor hen met directe orale anticoagulantia, in de 2 volgende grafieken.

Figuur 2. Vitamine K antagonisten - aantallen patiënten volgens leeftijd



Figuur 3. Directe orale anticoagulantia - aantallen patiënten volgens leeftijd



Proportioneel worden er méér hoogbejaarde patiënten behandeld met directe orale anticoagulantia dan met vitamine K-antagonisten.

i.9.1.3. Antitrombotische co-medicatie

Om na te gaan welke antitrombotische co-medicatie patiënten innemen, hebben we ons beperkt tot dezen met belangrijke volumes. Hiertoe nemen we wat arbitrair de minimale grens van 300 DDD antitrombotica per jaar. Dit geeft aan welke patiënten op chronische wijze antitrombotica innamen. De oefening geldt hier enkel voor het jaar 2016.

Tabel 2. Antitrombotische co-medicatie

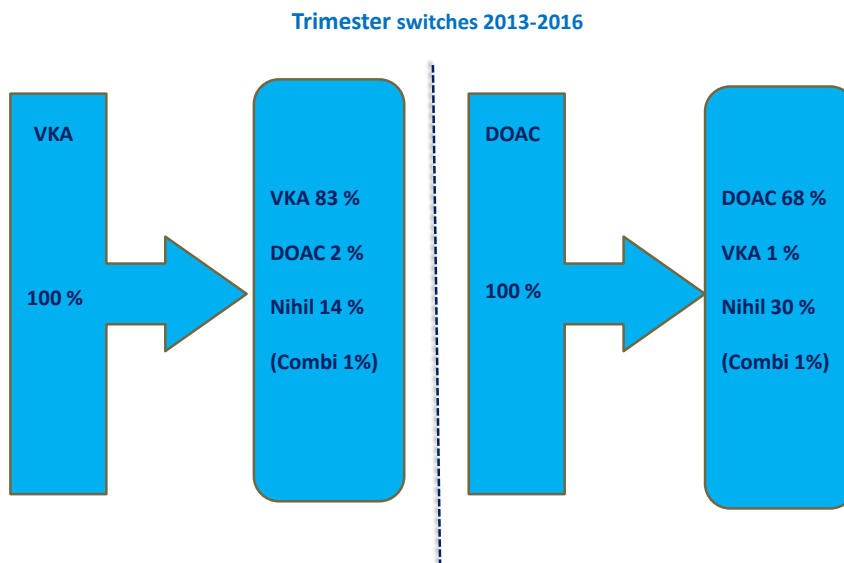
Antistolling 2016		Co-medicatie > 300 dagdoses in 2016	Aantallen patiënten
Vitamine K-antagonist	+	gefractioneerde heparine	2.499 op 121.905 (2%)
«	+	anti-plaatjes aggregans	941 op 121.905 (<1%)
«	+	gef.hep. + antipl.aggr.	451 op 121.905 (<1%)
Directe orale anticoagulans	+	gefractioneerde heparine	4.449 op 171.663 (3%)
«	+	anti-plaatjes aggregans	6.490 op 171.905 (4%)
«	+	gef.hep. + antipl.aggr.	1.098 op 171.905 (<1%)

Een belangrijk gebruik van dergelijke co-medicatie is gelimiteerd tot een minderheid van patiënten, hoogstens 2% der patiënten met vitamine K-antagonisten, en hoogstens 4% der patiënten met directe anticoagulantia.

i.9.1.4. Trimester switches in de jaren 2013 tot 2016

In deze oefening werden de patiënten individueel gevolgd elk trimester in de jaren 2013 tot het eerste trimester van 2016. Het type anticoagulerend medicament in het daarop volgend trimester werd genoteerd en dit voor elke trimesterovergang. Indien geen medicament het volgende trimester werd ingenomen, wordt 'nihil' vermeld.

Figuur 4. Trimester switches in de jaren 2013 tot 2016



Zo blijkt dat vitamine K-antagonisten (VKA) voor meer dan 80 % werden doorgenomen in het volgende trimester en weinig gestopt worden (één op 7 slechts), zichtbaar hier op de linker helft. Op de rechter helft staan de directe anticoagulantia (DOAC). Voor directe orale anticoagulantia is de stop rate hoger (1 op 3) en is er een kleine switch naar de oude vitamine K-antagonisten (1 %). In deze oefening wegen de talrijke trimesters in 2013 en 2014 door, want directe orale anticoagulantia waren toen niet chronisch terugbetaald.

i.9.1.5. RIZIV-uitgaven

Hieronder worden de uitgaven weergegeven voor de ziekteverzekering. Dit wil zeggen dat remgelden van patiënten terzijde werden gelaten. De RIZIV-uitgaven voor de directe orale anticoagulantia zijn bruto uitgaven, wat wordt weergegeven in de laatste kolom met de term “bruto”. Dit wil zeggen dat de netto-kost voor het RIZIV, die overigens confidencieel is, berekend moet worden op basis van contractuele verplichtingen die elke firma heeft besloten met het RIZIV. De bedragen zijn in miljoenen €.

Tabel 3. Uitgaven voor de ziekteverzekering 2013-2016

Klasse/medicament Miljoenen €	2013	2014	2015	2016	opmerking
VKA	7,1	6,6	6,1	5,3	
DOAC:	46,8	68,2	92,1	117,7	bruto
- PRADAXA	16,7	18,8	21,0	24,0	«
- XARELTO	29,5	40,3	49,0	57,4	«
- ELIQUIS	0,6	9,1	22,1	35,9	«
- LIXIANA	-	-	-	0,5	«
TOTAAL	53,9	74,8	98,2	123,0	

De RIZIV-uitgaven zijn belangrijk gestegen en dit heeft te maken zowel met het toegenomen volume als met de toegenomen eenheidskost van DOAC. De RIZIV-kost voor 1 dagdosis VKA bedroeg 0,28 € en voor 1 dagdosis DOAC 2,85 € (2016).

i.9.1.6. Rempelden

Hieronder volgen de rempelden die patiënten betalen voor hun anticoagulantia.

Tabel 4. Rempelden patiënten 2013-2016

Klasse/medicament Miljoenen €	2013	2014	2015	2016
VKA	0,7	0,6	0,5	0,5
DOAC:	2,9	4,3	5,4	6,7
- PRADAXA	1,1	1,2	1,2	1,4
- XARELTO	1,9	2,4	2,7	3,1
- ELIQUIS	0,0	0,7	1,4	2,2
- LIXIANA	-	-	-	0,0
TOTAAL	3,6	4,9	5,9	7,2

Deze bedragen, betaald door individuele patiënten, namen toe.

i.9.1.7. Kleine vergelijking België - Nederland

Omdat er geen OESO-vergelijking bestaat van consumptie van orale anticoagulantia, beperken we ons hier tot een vergelijking van het aantal patiënten met anticoagulantia in de Belgische databank Farmanet en de Nederlandse databank Gip. We beperken ons tot de jaren 2013-2015.

Tabel 5. Vergelijking België - Nederland - aantal patiënten met anticoagulantia 2013-2015

Aantallen patiënten (n1) VKA	2013	2014	2015
België	169.224	153.487	139.069
Nederland	418.720	424.110	420.870

Aantallen patiënten (n2) DOAC	2013	2014	2015
België	78.324	105.817	137.869
Nederland	26.481	44.114	77.305

Ratio Aantallen patiënten (n1/n2) (afgeronde ratio) VKA / DOAC	2013	2014	2015
België	2 / 1	3 / 2	1 / 1
Nederland	16 / 1	10 / 1	5 / 1

De Nederlandse patiëntengroep met VKA was proportioneel veel groter dan de Belgische groep, beschouwd op populatieniveau. Daarnaast bleek er in Nederland geen erosie te bestaan van het aantal gebruikers met VKA, terwijl deze in België wel ontstond.

i.9.1.8. Besluit

Cijfermatig uitgedrukt, is er een manifeste stijging in gebruik en in kost van de directe orale anticoagulantia in België. Dit wijst erop dat elk contract tussen bedrijf en RIZIV op nauwkeurige cijferanalyses moet blijven steunen. De kernboodschappen uitgedrukt in het KCE-rapport n° 279 (2017) blijven eens te meer geldig voor een doelmatig gebruik van deze farmaca.

i.9.2. Economische evaluaties uit het KCE-rapport (KCE REPORT 279As - Van Brabandt 2017)

Opmerking van de jury: Het KCE gebruikt de afkorting NOAC. In dit consensusrapport werd gekozen voor de afkorting DOAC. De betekenis is dezelfde.

- De literatuurstudie van het KCE over de economische kosten-effectiviteitsanalyses is gebaseerd op 41 studies uit 17 landen. De oudste dateren uit 2011, en 24 ervan werden in 2014 of 2015 gepubliceerd (zie wetenschappelijk rapport, deel 8.3, voor gedetailleerde informatie over de studies).
- Hoewel een dagelijkse dosis NOAC 10 keer zoveel kost als een dagelijkse dosis VKA (€ 2,85 per dag voor NOAC tegen € 0,28 per dag voor VKA - prijzen 2016), zijn de kosten blijkens de gepubliceerde modellen voor de rest van het leven van de patiënt niet veel hoger voor NOAC dan voor VKA als we rekening houden met de monitoring en de bijwerkingen. Omdat NOAC volgens de RCT's enigszins doeltreffender zijn dan VKA, concluderen de internationale economische evaluaties dat NOAC kosteneffectief zijn.
- Er werden 3 economische studies gepubliceerd waarbij de gegevens van de RCT's geëxtrapoleerd werden over de levensduur van een Belgische patiënt. De auteurs besluiten dat NOAC ten opzichte van VKA gemiddeld 1 à 4 extra kwaliteitsvolle levensmaanden opleveren. Zij berekenden een ICER (incrementele kosteneffectiviteitsratio) tussen € 2.807 en € 12.564 per gewonnen kwaliteitsvol levensjaar.
- Het kan evenwel niet uitgesloten worden dat deze economische modellen al te optimistisch zijn. De RCT's over NOAC vertonen namelijk een aantal biases waardoor ze hen in een te gunstig licht stellen. Bovendien zijn deze studies gebaseerd op een gebruik van NOAC onder de zeer strikte voorwaarden van een RCT die niet overeenkomen met de therapietrouw in de dagelijkse praktijk en met het feit dat artsen vaak gebruik maken van de gereduceerde doses. Er moet ook worden gewezen op de onzekerheden over de werkzaamheid en de veiligheid van deze geneesmiddelenklasse op lange termijn. Momenteel is het ook niet aangetoond dat over een tijdshorizon die overeenstemt met de levensverwachting van de VKF-patiënten (10 jaar of langer), NOAC klinisch beter zijn dan VKA.



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 30 november 2017 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Hoe moet de therapietrouw/adherentie voor een behandeling met orale anticoagulantia worden gevolgd en hoe kan die worden verbeterd? (juryvraag 1)

1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Kritische reflecties van de bibliografiegroep:

- Therapietrouw wordt vermeld als een aandachtspunt bij anticoagulantia. Er wordt in de richtlijnen echter weinig aandacht besteed aan hoe een medicus kan bijdragen om de therapietrouw van een patiënt te verbeteren.
- De richtlijnen raden aan om over te schakelen wanneer de TTR (tijd binnen de therapeutische marge) onvoldoende is. Natuurlijk is het een goede praktijk om eerst te onderzoeken wat de oorzaak kan zijn van een te hoge/te lage TTR (interacties, dieet, slechte therapietrouw...).

1.1.1.1. Voorkamerfibrillatie

De CCS, ESC en NICE richtlijnen vermelden letterlijk, zij het bondig, de therapietrouw van de patiënt. Volgens de eerste twee richtlijnen is het belangrijk om de therapietrouw met de patiënt te bespreken en om de patiënt een centrale rol in het beslissingsproces toe te wijzen. Het nagaan van de therapietrouw wordt beschouwd als een belangrijk onderdeel van de opvolging van de patiënt. Volgens de ESC zijn kennis (over de aandoening, de behandelingsdoelen) en bekwaamheid (wat te doen als...) een integraal onderdeel van de follow-up ter verbetering van de adherence.

ESC vermeldt ook educatie 'op maat' van de patiënt (Engels: tailored) doorheen de gehele aanpak van VKF, maar niet (uitsluitend) in de context van therapietrouw.

NICE vermeldt de evaluatie van de therapietrouw bij een slechte controle van de antistolling (aangetoond door een ontoereikende INR of TTR). ESC adviseert om de therapietrouw te evalueren wanneer een patiënt een CVA doormaakt ondanks anticoagulatietherapie. De richtlijnen spreken niet over de therapietrouw in kader van de DOAC.



1.1.1.2. Diepe veneuze trombose en longembolie

Geen enkele richtlijn vermeldt rechtstreeks de therapietrouw.

1.1.2. Wat zeggen de studies?

1.1.2.1. Hoe de therapietrouw volgen?

1.1.2.1.1. Definities

De Jury wil speciaal de aandacht vestigen op de definities betreffende therapietrouw en verwijst hiervoor naar punt i.4 Definities: [adherentie/persistentie](#).

1.1.2.1.2. Adherentie en persistentie bij voorkamerfibrillatie: RCT's

De studies die DOAC met warfarine vergelijken geven nauwelijks informatie over hoeveel doses van het bestudeerde geneesmiddel daadwerkelijk genomen werden. Toch wordt enige informatie over de therapietrouw gegeven:

- De gemiddelde tijd binnen de therapeutische marge (TTR) werd gerapporteerd voor de warfarinegroep.
- Het percentage patiënten dat stopte met het bestudeerd geneesmiddel werd ook gerapporteerd.

Onderstaande tabel vermeldt de TTR in de verschillende studies over de DOAC.

Voor rivaroxaban was dit eerder laag (55%). Latere rapporten merken op dat het gebruikte apparaat om de INR te meten inaccuraat was in de studie over rivaroxaban (Cohen 2016).

Tabel 6.

DOAC in de studie	gemiddelde TTR in de warfarinegroep (INR 2-3)	Opmerkingen
Apixaban (Granger 2011)	62,2%	
Dabigatran (Connolly 2009)	64%	niet geblindeerd
Edoxaban (Giugliano 2013)	65%	
Rivaroxaban (Patel 2011)	55%	onnauwkeurig meetapparaat

Het percentage deelnemers die de therapie stopten in de studies was vrij hoog (zie onderstaande tabel). Aangezien deelnemers in klinische studies mogelijk meer gemotiveerd zijn en strikter opgevolgd worden dan patiënten in het dagelijkse leven, is het mogelijk dat het aantal stoppers in het dagelijkse leven nog hoger is (Van Brabandt 2017).

Tabel 7.

DOAC in de studie	Stoppen		Gemiddelde studieduur
	DOAC	warfarine	
Apixaban (Granger 2011)	25,3%	27,5%	1,8 jaar
Dabigatran (Connolly 2009)	20,7%-21,2%	16,6%	2 jaar
Edoxaban (Giugliano 2013)	33,0%-34,4%	34,5%	2,8 jaar
Rivaroxaban (Patel 2011)	23,7%	22,2%	1,9 jaar

Twee meta-analyses (Chatterjee 2014, Caldeira 2015) vergeleken het percentage stoppers tussen DOAC en warfarine in alle studies over voorkamerfibrillatie. Er werd geen verschil in stoppercentages vastgesteld tussen DOAC en warfarine, ondanks de zeer aanzienlijke heterogeniteit.



In het volgende hoofdstuk worden de stoppercentages in observationele studies besproken.

1.1.2.1.3. Adherentie en persistentie bij voorkamerfibrillatie: observationele studies

De bibliografiegroep includeerde 6 Europese cohortstudies met >1.000 deelnemers bij wie recent anticoagulantia werden opgestart.

Door verschillende follow-upduur, verschillende zorgcontexten en verschillende definities van persistentie en niet-persistentie is het bijzonder moeilijk om deze resultaten te vergelijken en conclusies voor de Belgische praktijk te trekken.

1.1.2.1.3.1. Persistentie, niet-persistentie, stoppen

De definitie van persistentie varieerde tussen de studies. Gewoonlijk wordt een onderbreking van het voorschrift gedurende meer dan 1 maand of 2 maanden als 'niet-persistentie' beschouwd. In sommige studies werd overschakeling op een ander OAC als niet-persistentie gezien, terwijl dat niet het geval was in andere studies.

De redenen voor deze niet-persistentie werden doorgaans niet vermeld. Aangezien het om observationele studies gaat, kan er geen causaal verband worden verondersteld tussen het gebruikte OAC en het vastgestelde percentage therapietrouw.

Een Zweedse prospectieve cohortstudie (Forslund 2016) bij 17.741 deelnemers rapporteerde het persistentiepercentage na 1 jaar met warfarine (85,0%), apixaban (85,9%), dabigatran (74,4%) en rivaroxaban (77,4%).

Bij vergelijking van de DOAC was de persistentie hoger met apixaban vergeleken met rivaroxaban of dabigatran. Het gebruik van apixaban was in deze populatie relatief nieuw.

Een Britse retrospectieve cohortstudie (Johnson 2016) bij 13.089 OAC-naïeve eerstelijnspatiënten rapporteerde het persistentiepercentage na een follow-up van maximum 22 maanden, met warfarine (70,6%), apixaban (82,8%), dabigatran (62,5%), rivaroxaban (67,6%).

Steunend op dezelfde databank van patiënten rapporteerde een andere auteur (Martinez 2016) het persistentiepercentage na 1 jaar voor VKA (63,6%) en voor DOAC (79,2%) (de definitie van persistentie in Martinez 2016 was strikter dan die van Johnson 2016).

Bij vergelijking van de DOAC (Johnson 2016) was de persistentie hoger met apixaban, vergeleken met dabigatran en rivaroxaban over de volledige follow-upduur. Het aantal apixaban-gebruikers was echter zeer beperkt, vooral bij een langere duur van de follow-up.

Een Deense retrospectieve cohortstudie (Lamberts 2017) bij 54.321 OAC-naïeve patiënten rapporteerde een persistentiepercentage van 72,2% over een gemiddelde follow-upduur van 403 dagen (totale studieduur >3 jaar). De persistentie na ongeveer 3 jaar bedroeg 40% met warfarine, 85% met apixaban, 70% met dabigatran en 85% met rivaroxaban.

Bij vergelijking van de DOAC na ongeveer 3 jaar was de persistentie hoger met apixaban vergeleken met dabigatran. Er was geen statistisch significant verschil tussen apixaban en rivaroxaban. Ook hier was het aantal apixaban-gebruikers na 3 jaar follow-up beperkt.

Een Duitse retrospectieve cohortstudie (Beyer-Westendorf 2016) bij 7.265 OAC-naïeve eerstelijnspatiënten rapporteerde een persistentiepercentage na 6 maanden van 58,1% voor VKA (meestal fenprocoumon), 60,3% voor dabigatran en 66,0% voor rivaroxaban.

Na 1 jaar bedroeg het persistentiepercentage 25,5% voor de VKA, 47,3% voor dabigatran en 53,1% voor rivaroxaban.



Bij vergelijking van de DOAC na 6 maanden was de persistentie hoger met rivaroxaban dan met dabigatran. Na 1 jaar was er geen statistisch significant verschil tussen rivaroxaban en dabigatran.

1.1.2.1.3.2. 'Percentage of days covered'

De adherentie werd afgeleid van voorschrijfgegevens en beschreven als het percentage dagen (PDC, percentage of days covered) waarvoor medicatie beschikbaar was door het voorschrift van een specifiek OAC.

Een Zweedse prospectieve cohortstudie (Forslund 2016) rapporteerde de adherentie aan nieuw voorgeschreven DOAC na 1 jaar. Meer dan 92% van de patiënten had een goede adherentie (gedefinieerd als PDC>80%). Bij >71% van de patiënten was de adherentie schijnbaar perfect (PDC=100%). Goede adherentie was waarschijnlijker met rivaroxaban vergeleken met dabigatran. Volledige adherentie was hoger met rivaroxaban vergeleken met apixaban en dabigatran.

Een Deense retrospectieve cohortstudie (Gorst-Rasmussen 2015) rapporteerde de adherentie van 2.960 OAC-naïeve dabigatran-gebruikers, die dabigatran gedurende 1 jaar bleven gebruiken. 76,8% van de patiënten had een goede adherentie (PDC>80%). De totale PDC na 1 jaar bedroeg 83,9%.

1.1.2.1.3.3. Medicatiebezitratio ('medication possession ratio')

De medicatiebezitratio werd gedefinieerd als de proportie dagen dat de patiënt in het bezit zou moeten zijn van de verstrekte medicatie, binnen een gedefinieerde tijdsperiode.

Een Duitse retrospectieve cohortstudie (Beyer-Westendorf 2016) bij 7.265 OAC-naïeve eerstelijnspatiënten rapporteerde de adherentie aan rivaroxaban en dabigatran na 6 maanden. Er werd een goede adherentie vastgesteld (medicatiebezitratio, MPR>80%) bij 61,4% van de rivaroxaban-gebruikers en 49,5% van de dabigatran-gebruikers. Goede adherentie was waarschijnlijker met rivaroxaban vergeleken met dabigatran.

1.1.2.2. Hoe de therapietrouw verbeteren?

De bibliografiegroep heeft geen meta-analyses gevonden die specifiek interventies onderzochten om de therapietrouw aan anticoagulantia te verbeteren. De bibliografiegroep vond wel enkele meta-analyses over interventies om de antistollingscontrole te verbeteren bij gebruik van VKA. Deze interventies kunnen leiden tot een betere therapietrouw, hoewel het primaire doel erin bestaat om betere klinische resultaten te bereiken.

1.1.2.2.1. Educatieve en gedragsinterventies

Een meta-analyse die aanvullende educatie met de gebruikelijke zorg vergeleek bij 545 patiënten met antistolling via VKA, stelde geen statistisch significant verschil in TTR vast tussen beide strategieën. (Wong 2013) (*GRADE C (zeer laag)*)

1.1.2.2.2. Controle op de plaats van verzorging (POC) voor VKA

Verschillende meta-analyses onderzochten het voordeel van controle op de plaats van verzorging (POC, point-of-care), met een draagbaar apparaat om de INR te meten (op basis van capillair bloed). Mogelijke strategieën omvatten zelfmonitoring (de patiënt controleert zijn INR en contacteert zijn arts voor advies over dosisaanpassing); zelfmanagement (de patiënt controleert zijn INR en beslist over dosisaanpassing); POC-controle door de arts (de arts controleert de INR van de patiënt en geeft hem meteen advies over dosisaanpassing).



Het is niet volledig duidelijk of zelfmonitoring of zelfmanagement het percentage INR-metingen binnen de targetmarge verbetert, of het % tijd binnen de targetmarge, vergeleken met de gebruikelijke zorg. Een systematische review vond 18 studies die deze resultaten rapporteerden, maar statistisch significante verbeteringen werden slechts in minder dan de helft van deze studies vastgesteld (Heneghan 2016).

Zelfmonitoring en zelfmanagement verminderen het risico op trombo-embolische events bij patiënten die anticoagulantia krijgen, vergeleken met de gebruikelijke zorg (Heneghan 2016, Sharma 2015a, Gailly 2009). (GRADE B)

Zelfmanagement vermindert de mortaliteit vergeleken met de gebruikelijke zorg, zelfmonitoring leidt niet tot een statistisch significant verlaagde mortaliteit (Heneghan 2016, Sharma 2015a, Gailly 2009). (GRADE B)

Zelfmonitoring of zelfmanagement leiden niet tot een statistisch significante vermindering van majeure bloedingen, vergeleken met de gebruikelijke zorg (Heneghan 2016, Sharma 2015a, Gailly 2009). (GRADE B)

1.1.2.2.3. Antistolling begeleid door de apotheker

Een systematische review vond 3 RCT's die antistolling begeleid door de apotheker vergeleken met de medische routinezorg (Manzoor 2017). In 2 van de RCT's was de kwaliteit van de antistollingscontrole beter in de groep begeleid door de apotheker. Het is niet duidelijk hoe deze vaststelling naar de Belgische context omgezet kan worden.

1.2. Wat zegt de deskundige? (Rydant 2017)

1.2.1. Definitie therapietrouw

Vooraleer een antwoord kan geformuleerd worden op de drie vragen van de jury dient er duidelijkheid te komen in de definitie van therapietrouw. Er zijn immers verschillende termen die therapietrouw beschrijven zoals adherentie, compliantie, persistentie, concordance, patient compliance... en worden vaak op één hoop gegooid. Het gebrek aan het gebruik van een uniforme definitie vormt een grote hinderpaal voor de wetenschappelijke literatuur rond therapietrouw, maar ook voor het opvolgen en verbeteren van therapietrouw. Daarnaast zijn er ook een aantal belangrijke termen die stevast voorkomen en goed moeten worden omschreven om te kunnen antwoorden op de drie vragen.

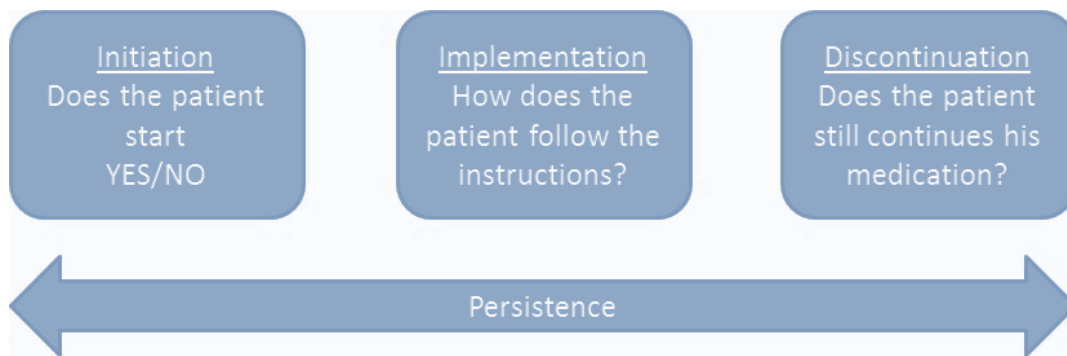
Om het onderscheid tussen de verschillende termen duidelijk te maken verwijst de deskundige naar het "ABC project (Ascertaining Barriers to Compliance)" (Vrijens 2012). Dit project is een initiatief van de Europese Commissie waarbij men "evidence-based" aanbevelingen wil formuleren om er zo voor te zorgen dat therapietrouw bij Europese burgers erop vooruitgaat en bijgevolg ook het veilig en goed gebruik van hun medicatie. Binnen dit kader heeft men de ABC-taxonomie opgesteld, dat verschillende termen, die vaak door mekaar gebruikt worden in wetenschappelijke literatuur, zal standaardiseren. Door het onderscheid tussen deze termen duidelijk te maken zet men een belangrijke stap voorwaarts om zo de toekomst van het onderzoek naar therapietrouw mee te ondersteunen. Binnen deze taxonomie wordt therapietrouw omschreven in het Engels als 'medication adherence' met volgende definitie.

"The process by which patients take their medications as prescribed"



Deze definitie geeft duidelijk aan dat therapietrouw meerdere fases omvat (initiatie, implementatie en discontinuatie) en dat het over een proces gaat.

Figuur 5. ABC Taxonomy: medication adherence



(Vrijens 2012)

1.2.1.1. Initiatie

De initiatie of start vindt plaats wanneer een patiënt zijn of haar voorgeschreven medicatie voor de eerste keer inneemt.

Deze term is doorgaans binair (ofwel start de patiënt met het innemen van de medicatie binnen een bepaalde tijdsperiode, ofwel niet). Dit is dus de allereerste stap in het proces, waarbij de patiënt de medicamenteuze therapie start of niet.

1.2.1.2. Implementatie

Deze term duidt op de mate waarin de dosering die de patiënt effectief inneemt overeenstemt met hetgeen voorgeschreven werd door de arts, van bij de initiatie tot de inname van de laatste dosis. Het is een omschrijving van het gedrag van de patiënt doorheen de tijd.

1.2.1.3. Discontinuation

Dit is het stoppen van de medicatie. Hetzij tijdelijk gedurende een periode (in observationele studies minstens 2-3 maand, andere studies spreken van 1 maand), hetzij definitief stoppen van de medicatie. Dit kan door een beslissing van de patiënt zijn of van de dokter, maar waarbij de reden niet altijd duidelijk is.

1.2.1.4. Discontinuation rate

Het percentage van patiënten die stoppen met orale anticoagulantia.

1.2.1.5. Persistentie

Dit is de periode tussen de start van de therapie (initiatie) en het stoppen (discontinuatie). Nadat een therapie werd onderbroken kan een hele periode van non-persistentie volgen waarna ook het voorschrijven van de medicatie stopt.



1.2.2. Opvolgen en meten van de therapietrouw

Voorschrijvers zullen zelden therapieontrouw detecteren als oorzaak van het falen van een therapie, waardoor ze geneigd zijn om de therapie te intensifiëren met een complexere en duurdere behandeling tot gevolg. Vooraleer men gaat spreken over het verbeteren van de therapietrouw, moeten zorgverstrekkers over meetinstrumenten beschikken die de therapieontrouw kunnen opsporen en kwantificeren op een objectieve en efficiënte manier. Daarnaast moeten ze deze ook efficiënt kunnen delen met andere zorgverstrekkers.

1.2.2.1. Beschikbare methodes

Er zijn verschillende gevalideerde methodes beschikbaar om therapietrouw op te meten of in te schatten en deze kunnen worden opgedeeld in subjectieve, objectieve en directe metingen (Sabaté 2003). Subjectieve metingen gebeuren op basis van een subjectieve evaluatie van het medicatiegebruik, hetzij afgenomen door een zorgverstrekker, hetzij door een zelfevaluatie van de patiënt. Daarnaast zijn er ook objectieve metingen zoals een analyse van de medicatie- en voorschriftendatabase en elektronische monitoring (*Medication Events Monitoring System (MEMS)*). Zo maakt men gebruik van de databases om twee percentages te berekenen: *percentage of days covered (PDC)* en *medication possession rate/ratio (MPR)*. Elkeen van de beschreven technieken heeft zijn voordelen maar ook zijn er beperkingen.

1.2.2.1.1. (zelf)evaluatie van de ingenomen medicatie

Hiervoor zijn verschillende methodes beschikbaar en gevalideerd, zoals het tellen van de pillen (*pill count*), een interview met de patiënt, de Morisky schaal, Medication Adherence Questionnaire (MAQ) of de Medication Adherence Report Scale (MARS). Deze technieken worden het meest gebruikt, hoewel er een bias op zit en patiënten geneigd zijn om zichzelf beter in te schatten dan ze in de realiteit zijn (Lam 2015, Velligan 2007). De andere schalen geven ook slechts een indicatie weer van de perceptie van de patiënt en kunnen dus niet als objectieve maatstaf gebruikt worden.

1.2.2.1.2. Medication Events Monitoring Systems (MEMS)

Een objectieve methode, die wel een accurate inschatting geeft van hoe goed de patiënt zijn medicatie inneemt is elektronische monitoring. Met behulp van MEMS wordt geregistreerd wanneer de patiënt zijn doos of blister opent en zo wordt een beeld weergegeven van wanneer de patiënt zijn medicatie inneemt.

1.2.2.1.3. Percentage of days covered (PDC) en Medication Possession Ratio (MPR)

De PDC geeft het percentage weer van het aantal dagen dat de patiënt zijn medicatie werd voorgeschreven binnen een bepaalde periode (bijv. de laatste 100 dagen had de patiënt een voorschrift voor 98 dagen ~ 98%). De *medication possession rate/ratio (MPR)* geeft weer in welke mate de patiënt fysiek over zijn medicatie beschikt binnen een bepaalde periode (bijv. de laatste 100 dagen beschikte de patiënt in theorie over 80 DDD ~80%).



De PDC en MPR zijn aanvaarde meetinstrumenten waarbij men een percentage vooropstelt van >80% als zijnde een goede therapietrouw, ondanks het feit dat 80% op verschillende manieren kan worden geïnterpreteerd:

80 dagen volgens schema, 20 dagen geen medicatie
40 dagen dubbele dosis, 20 dagen geen medicatie
20 dagen volgens schema, 15 dagen niet, 30 dagen volgens schema, 5 dagen niet, 30 tabletten weggegooid omdat de patiënt naar de dokter moet op controle.

1.2.2.1.4. Time Therapeutic Range (TTR)

Deze waarde wordt gebruikt om aan te geven in hoeveel percent van de tijd de patiënt zich binnen een aanvaardbare INR-waarde bevindt en is specifiek voor VKA. Indien deze waarde niet binnen aanvaardbare grenzen valt, kan dit wijzen op therapieontrouw, maar is geen absolute maatstaf hiervoor. Deze INR-waarde kan immers ook beïnvloed worden door andere factoren (voeding, geneesmiddeleninteracties, diarree, farmacogenetica...).

1.2.2.2. Welke methode(s) te verkiezen?

De te verkiezen methodes hangen af van de fase van de therapietrouw:

1. **Initiatie:** om na te gaan of een patiënt zijn medicatie al dan niet heeft afgehaald en gestart dient de voorschriftendatabase gecombineerd te worden met de medicatiedatabase. Enkel zo kan er effectief worden nagegaan in welke mate de patiënt zijn medicatie heeft opgehaald en wanneer.
2. **Implementatie:** de implementatie kan het best worden nagegaan door gebruik te maken van een combinatie van MEMS en de medicatiedatabase. Zo kan het *percentage of days covered* (PDC) en het tijdstip van inname worden gecontroleerd.
3. **Discontinuatie:** om na te gaan of een patiënt zijn medicatie al dan niet heeft stopgezet dient de voorschriftendatabase gecombineerd te worden met de medicatiedatabase. Enkel zo kan er effectief worden nagegaan in welke mate de patiënt zijn medicatie heeft opgehaald.

Deze objectieve metingen (MEMS, PDC en MPR), maar ook de combinatie worden dus verkozen boven subjectieve metingen (Lam 2015, Vermeire 2001).

1.2.2.3. De rol van de apotheker

Alle richtlijnen verwijzen naar de rol die de apotheker kan en moet spelen in het opsporen van therapieontrouw (Brown 2011). Hij is niet alleen de meest laagdrempelige getrainde zorgverstrekker, maar heeft vooral een **volledig zicht op de afgeleverde medicatie**, ook indien de medicatie niet in zijn apotheek is afgehaald. Dit gebeurt door het Gedeeld Farmaceutische Dossier (GFD), mits toestemming van de patiënt uiteraard. Daarnaast kan de apotheker proactief opsporen indien de PDC en de MPR buiten de aanvaarde normen dreigt te vallen (Brown 2011) en de arts/patiënt op de hoogte brengen.

Opmerking van de jury: De deskundige meldde dat hij zich enkel heeft gefocust op de taak van de apotheker in de therapietrouw. Vanzelfsprekend is hier ook een taak weggelegd voor de verpleegkundige, de huisarts, de mantelzorger, de ziekenhuisapotheker, de specialist, ... De jury denkt aan elektronische communicatie, verbeterde educatie van de patiënt en decision support systemen.



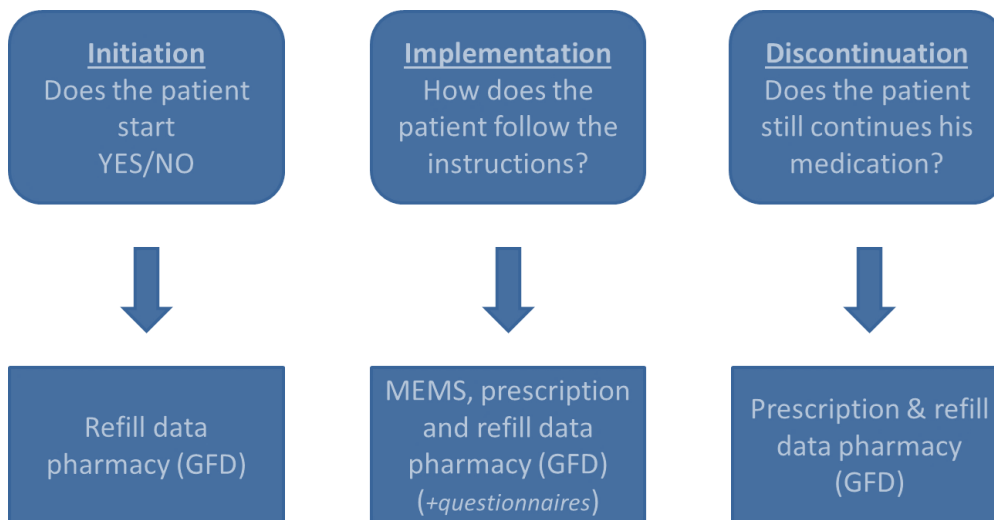
1.2.2.4. Conclusie

De gouden standaard is een meting die weinig kost, gebruiksvriendelijk en praktisch is, gemakkelijk uit te voeren, zeer betrouwbaar is en rekening houdt met de verschillende fasen van therapietrouw.

Ondermaatse therapietrouw wordt meestal onderschat als men geen gebruik kan maken van objectieve gegevens. Objectieve elektronische metingen, in combinatie met voorschrift- en medicatiegegevens, zijn dan ook aan te raden.

De apotheker speelt een cruciale rol in het opsporen en detecteren van therapieontrouw.

Figuur 6. Measure and follow-up of adherence



GFD: Gedeeld Farmaceutische Dossier
(Vrijens 2012, Vrijens 2015)

1.2.3. Therapietrouw verbeteren

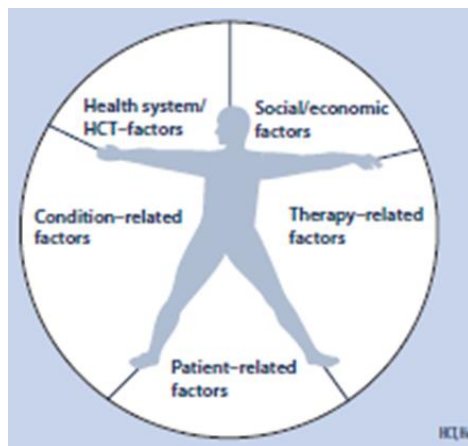
1.2.3.1. Oorzaken van therapieontrouw

Vooraleer men therapietrouw kan verbeteren moet men uiteraard eerst weten wat de therapieontrouw veroorzaakt. Er zijn immers meer dan zevenhonderd verschillende (of een combinatie van) oorzaken beschreven voor een gebrekkige therapietrouw, die worden opgedeeld in vijf domeinen (sociaal economische toestand, gezondheidszorg en zorgverstrekkers, de aandoening, de therapie, de patiënt) (Sabaté 2003, Harrison 2015). Het valt ook niet te voorspellen of een patiënt al dan niet therapietrouw zal zijn. Er is met andere woorden geen *'one size fits all'* en elk initiatief is zinvol als het op het juiste ogenblik door de juiste persoon bij de juiste patiënt wordt uitgevoerd.

Enkele gekende voorbeelden van therapieontrouw zijn: angst voor bijwerkingen, onvoldoende informatie waardoor het belang niet goed wordt ingeschat, 'vergeten', bijwerkingen zelf (in casu bloedingen of dyspepsie), geen geloof in de therapie, teveel aan medicatie.



Figuur 7. Why are patients (non) adherent ?



> 700
different
reasons

(Sabaté 2003) (http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en)

1.2.3.2. Strategie om therapietrouw te verbeteren

Hoewel er dus meer dan zeventhonderd redenen zijn voor therapieontrouw dient er toch lokaal een strategie te worden uitgebouwd met alle zorgverstrekkers die in contact komen met de patiënt (huisarts, apotheker, verpleegkundige, specialist) (Sabaté 2003, Vrijens 2015). Een goede strategie om de therapietrouw te verbeteren bij een individuele patiënt bestaat er in om:

1. Therapieontrouw tijdig op te sporen en te definiëren aan de hand van de ABC-taxonomie
2. Het probleem te kwantificeren met behulp van MEMS en voorschrift/medicatie database
3. De reden van therapieontrouw te ontdekken
4. Een gepaste oplossing aan te reiken
5. Te evalueren en op te volgen

1.2.3.3. Maatregelen en aanbevelingen om therapietrouw te verbeteren

Als er dan gekeken wordt naar specifieke maatregelen, wordt er in alle richtlijnen ook een aantal onderliggende aanbevelingen geformuleerd die een impact kunnen hebben op de therapietrouw. Ook binnen andere therapeutische domeinen zoals astma en diabetes zien we deze aanbevelingen terug. Deze lijken logisch maar zijn nog niet voldoende geïmplementeerd.

1. Beter opleiding van zorgverstrekkers;
2. Beter multidisciplinaire samenwerking en gegevensdeling;
3. Patiënt en de omgeving meer betrekken bij zijn behandeling;
4. Patiënt meer, beter en geregeld informeren over zijn medicatie (kennis over het geneesmiddel, het belang van het geneesmiddel, wat te doen in geval van...);
5. Therapietrouw opvolgen en feedback aan de arts/patiënt.



Er zijn ook enkele interventies beschikbaar die deze richtlijnen praktisch kunnen vertalen naar de praktijk en de zorgverstrekkers kunnen ondersteunen. Hoewel deze nog niet allemaal significant bewezen zijn, lijkt het toch onverantwoord om deze niet verder uit te werken, in samenwerking met specialisten, huisartsen en apothekers.

1.2.3.3.1. Gesprek Goed Geneesmiddelengebruik (GGG)

Eén mogelijkheid om de patiënt beter te informeren over zijn medicatie is het voeren van een *counseling* gesprek in de apotheek door een getrainde apotheker. Deze dienstverlening is wettelijk verankerd onder de naam GGG. Momenteel is deze beschikbaar voor nieuwe astmapatiënten, astmapatiënten waarvan de astma onvoldoende onder controle is en binnenkort voor patiënten met (pre)diabetes. Binnen de GGG komen er verschillende aspecten aan bod waaronder informatie over het geneesmiddel, wat te doen in geval van situatie x en het verbeteren van de therapietrouw. Hoewel er voor astma en diabetes klinische eindpunten bestaan (betere controle astma, betere HbA1c-waarde), is dit voor directe orale anticoagulantia moeilijk te omschrijven. Desondanks is de GGG een geschikte dienstverlening naar de patiënt om deze beter te informeren en te sensibiliseren, wat in elke richtlijn wordt aanbevolen.

1.2.3.3.2. Medisch Farmaceutisch Overleg (MFO)

Een betere samenwerking tussen huisarts en apotheker lijkt evident, maar is in de praktijk niet altijd zo. Een nauwere samenwerking tussen deze zorgverstrekkers kan een positief effect hebben op het veilig en rationeel gebruik van deze geneesmiddelen, met een betere therapie tot gevolg. Zo kunnen er in dit MFO bijvoorbeeld afspraken gemaakt worden rond de dosiscontrole (en eventuele aanpassing), maar ook rond interacties en hoe omgaan met bloedingen.

1.2.3.3.3. Medicatieschema & Individuele Medicatie Voorbereiding (IMV)

Voor polygemediceerde patiënten kan een schematisch overzicht van alle medicatie (medicatieschema) soelaas brengen. Hierdoor beschikken de patiënt en de zorgverstrekker steeds over een up to date overzicht van alle medicatie, plus de reden waarom de patiënt dit neemt. Dit kan dus bijdragen tot het beter innemen van de medicatie. Naast een medicatieschema kan ook de individuele medicatie voorbereiding (IMV) een rol spelen bij patiënten die geregeld hun medicatie vergeten innemen. Bij IMV wordt de medicatie klaargezet voor een periode van een week per innamemoment.

1.2.3.3.4. Community Pharmacy Anticoagulation Management Service (CPAMS)

Hoewel de TTR geen absolute maatstaf is van therapietrouw, zijn er toch (internationale) voorbeelden van programma's die een significante verbetering van de TTR vaststellen. Deze programma's vinden zowel in klinieken (bijv. UK) als officina-apotheken plaats (Nieuw-Zeeland). (Harrison 2015)

1.2.4. Slotbemerkingen

Therapietrouw bij orale anticoagulantia is ondermaats, met potentieel grote risico's op bloedingen en trombo-embolische events. Het is een complex, multifactorieel maar patiënt individueel gegeven,



waarbij een wonderoplossing niet bestaat. Het opsporen, benoemen van, kwantificeren, interveniëren bij en opvolgen van therapieontrouw is van cruciaal belang.

Therapieontrouw is een probleem waar alle zorgverstrekkers samen aan moeten meehelpen in een multidisciplinaire, maar lokale setting. Afspraken over opstart van nieuwe medicatie, follow-up van therapietrouw en feedback naar de voorschrijver dienen gemaakt te worden tussen huisarts, specialist en apotheker via een medisch farmaceutisch overleg. De apotheker wordt in elke richtlijn vermeld als een sleutelfiguur, omdat hij immers over enkele unieke troeven beschikt: hij is medisch en farmacologisch opgeleid, heeft een nauw contact met de patiënt en beschikt over een wettelijk kader om de patiënt te begeleiden in zijn geneesmiddelengebruik en therapietrouw (~huisapotheker). Dit houdt in dat er farmaceutische dienstverlening naar de patiënt mogelijk is:

- Opsporen en melden van therapieontrouw (MEMS, GFD, medicatieschema, afleverdata)
- Opsporen geneesmiddel gebonden problemen (interactiemelding, dubbelgebruik, bijwerkingen)
- Educatie van de patiënt bij opstart nieuwe medicatie (GGG)

Het uitgangspunt bij het kiezen van een gepaste anticoagulatie therapie moet zijn “*het juiste geneesmiddel voor de juiste patiënt*”. De patiënt moet dus betrokken worden bij de keuze van de behandeling (*shared-decision*), wat kan leiden tot een betere therapietrouw. DOAC genieten de voorkeur van patiënten omwille van het gebruiksgemak (eenvoudiger doseerschema, minder bloedafnames, geen bridging en minder geneesmiddel/voeding interacties) en hoewel eenvoudige doseerschema’s leiden tot betere implementatie bij chronische ziekten, is het niet zeker dat dit leidt tot een betere persistentie.

Indien patiënten worden overgeschakeld van een VKA naar een DOAC, dient dit steeds met de nodige voorzichtigheid te gebeuren. De patiënt, huisarts en apotheker dienen geïnformeerd te worden van de verandering om de patiënt goed te kunnen begeleiden in dit proces en de therapietrouw op DOAC op te volgen en feedback te geven.

1.3. Wat besluit de jury?

Ofschoon er door de bibliografiegroep en de deskundigen geen specifiek antwoord gegeven werd op deze vraag, heeft de jury de volgende conclusie genomen. Voor de duidelijkheid heeft de jury zijn antwoord opgesplitst naargelang voor wie de aanbeveling geldt.

1.3.1. Voor de patiënt

Wanneer de patiënt betrokken wordt bij de keuze van de behandeling (*shared-decision*), kan dit leiden tot een betere therapietrouw. Daarmee bedoelt de jury:

1. Voorlichting en betrokkenheid van patiënt versterken

De arts moet de voor- en nadelen van (g)een behandeling goed uitleggen aan de patiënt en zijn omgeving. De voorschrijver moet ook zijn keuze (VKA of DOAC) toelichten aan de patiënt, met alle praktische implicaties die er zijn en de mogelijke alternatieven. Daarna kan de patiënt mee beslissen om een therapie wel of niet op te starten. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De patiënt moet meer, beter en geregeld geïnformeerd worden over zijn medicatie: kennis over het geneesmiddel, het belang van het geneesmiddel, de aandoening zelf, de interacties met geneesmiddelen, met voedsel en (voedings)supplementen, hoe te gebruiken en wat te doen in geval van ziekte, operatie, een val of ongeval, het verschijnen van neveneffecten, sporten, het vergeten van een inname, ...



De voor- en nadelen moeten in elk contact besproken worden en herbekeken worden of de “net-benefit” nog opgaat. Afhankelijk hiervan kan telkens overwogen worden om de therapie verder te zetten, te onderbreken of te stoppen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury adviseert om de patiënten meer te betrekken bij de evaluatie van de instrumenten (met een App of op een andere manier) die voorhanden zijn om de therapietrouw te verbeteren. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

2. Inspraak

Eveneens is het, als zorgverlener, van belang om de voorkeur en perceptie van de patiënt (“patient preference”) te begrijpen, omdat deze verschillend kan zijn van die van de voorschrijver en een impact kan hebben op de therapietrouw. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Daarnaast is er bij verschillende chronische aandoeningen vastgesteld dat eenvoudigere doseerregimes leiden tot betere therapietrouw.

Indien er wordt gekozen voor een DOAC, waarbij er gelijkaardige klinische karakteristieken zijn, speelt het gebruiksgemak een rol voor patiënten waarbij verschillende praktische aspecten van de verschillende DOAC in acht moeten genomen worden:

- Eén- of tweemaal daags
- Met of zonder voedsel innemen (rivaroxaban met maaltijd)
- Pletbaarheid van de tablet/gelule (dabigatran als enige niet pletten)

Inspraak van de patiënt hierin kan de therapietrouw verhogen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

3. Een vaste huisarts en een vaste apotheker (huisapotheker) zijn een voorwaarde bij deze behandeling. Elke zorgverlener heeft hierbij zijn eigen competenties en tools, die complementair zijn. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

1.3.2. Voor de hulpverlener

Patiënten onder DOAC moeten, ondanks de afwezigheid van een geclaimde monitoring, regelmatig en nauwgezet worden opgevolgd, in het bijzonder met betrekking tot de nierfunctie en de therapietrouw. Gezien de korte werkingsduur van DOAC is een strikte naleving van de voorschriften nog belangrijker dan bij VKA.

- Therapietrouw bij chronische aandoeningen wordt steeds meer erkend als een essentieel onderdeel van een therapie. Slechte therapietrouw kan zelfs de outcome voor de patiënt verslechteren t.o.v. ‘niets doen’. Bovendien resulteert verminderde therapietrouw in minder goede outcome voor de behandelde populatie, wat leidt tot meer uitgaven voor de gezondheidszorg. Daarom moet in elk contact met de patiënt, door elke hulpverlener, therapietrouw nagevraagd worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

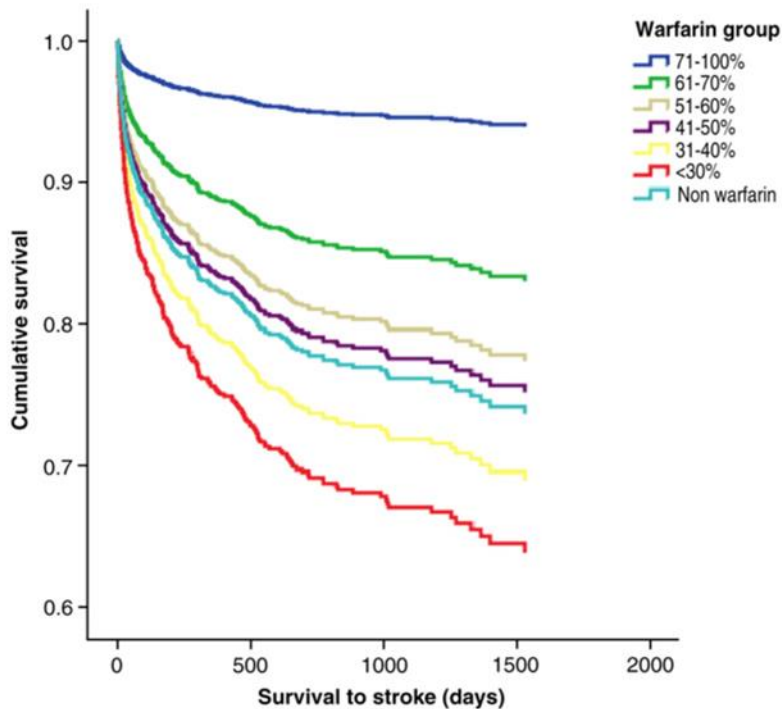


Fig. 1. Cox proportional hazards model for survival to post atrial-fibrillation stroke for patients at moderate or high risk of stroke $CHADS_2 \geq 2$ by level of warfarin control.

- De voor- en nadelen moeten in elk contact besproken worden en herbekeken worden of de “net-benefit” nog opgaat. Afhankelijk hiervan kan telkens overwogen worden om de therapie verder te zetten, te onderbreken of te stoppen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- In geval van een therapeutisch falen, moet men de therapietrouw van de patiënt nagaan, alvorens de behandeling te wijzigen of te verhogen. Het is belangrijk om ook na te kijken of er geen sprake is van interacties met andere geneesmiddelen en/of voedingsmiddelen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Patiënt moet meer, beter en geregeld geïnformeerd worden over zijn medicatie: kennis over het geneesmiddel, het belang van het geneesmiddel, de aandoening zelf, de interacties met geneesmiddelen, met voedsel en (voedings)supplementen, hoe te gebruiken en wat te doen in geval van ziekte, operatie, een val of ongeval, het verschijnen van neveneffecten, sporten, ... Eén mogelijkheid om de patiënt beter te informeren over zijn medicatie is het voeren van een counseling gesprek in de apotheek (zoals begeleidingsgesprek Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) voor astma). Het is belangrijk dat alle zorgverleners de(zelfde) informatie herhalen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Met het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD) kan de apotheker een algemeen overzicht krijgen van de geneesmiddelen die aan de patiënten werden afgeleverd, zelfs van de geneesmiddelen die niet in zijn officina werden afgeleverd. Dankzij het GFD kan de apotheker eventuele problemen met geneesmiddelen opsporen (interacties, dubbele medicatie) en de therapietrouw van de patiënt beoordelen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Betere multidisciplinaire samenwerking en gegevensdeling. Therapieontrouw is een probleem waarbij alle zorgverstrekkers samen aan een oplossing moeten meehelpen. Een nauwere samenwerking tussen de zorgverstrekkers kan een positief effect hebben op het veilig en rationeel gebruik van deze geneesmiddelen, met een betere therapie tot gevolg. Het is belangrijk om initiatieven op te zetten of bestaande initiatieven aan te wenden om de communicatie en informatie-uitwisseling tussen de verschillende zorgverstrekkers te verbeteren. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)



- Medisch-farmaceutisch overleg moet worden gestimuleerd. Afspraken over opstart van nieuwe medicatie, follow-up van therapietrouw en feedback naar de voorschrijver moeten gemaakt worden tussen huisarts, specialist en apotheker via een medisch farmaceutisch overleg (MFO). (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- De patiënt, mantelzorger, thuisverpleegkundige, huisarts en apotheker moeten worden geïnformeerd over de veranderingen in therapie om de patiënt goed te kunnen begeleiden in dit proces en de therapietrouw op te volgen en feedback te geven. Iedere hulpverlener moet aandacht geven aan de meerdere medicatieschema's die vaak in rondgang zijn, zodat patiënt/mantelzorger weet wat de patiënt werkelijk moet doen. Er wordt gestreefd naar een uniform medicatieschema dat gevalideerd is door de huisarts en dat elektronisch gedeeld wordt.
- Naast een medicatieschema kan ook de individuele medicatie voorbereiding (IMV) een rol spelen bij patiënten die geregeld hun medicatie vergeten innemen. Bij IMV wordt de medicatie klaargezet voor een periode van een week per inname-moment. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Er is op dit ogenblik te weinig aandacht voor een strikte opvolging van de therapie bij DOAC. De jury denkt aan de korte halfwaardetijd van de medicatie (wat de nood aan zeer therapietrouwe inname sterk verhoogt), interacties van medicatie, de mogelijkheid van verminderde nierfunctie. Een beter opvolging specifiek hiervan is noodzakelijk. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

1.3.3. Voor de wetenschap

- Het gebrek aan het gebruik van uniforme definities vormt een grote hinderpaal voor de wetenschappelijke literatuur rond therapietrouw, maar ook voor het opvolgen en verbeteren van therapietrouw. De taxonomie die werd ontwikkeld door het ABC-project (Ascertaining Barriers to Compliance) op initiatief van de Europese Commissie zou daarvoor kunnen worden gebruikt. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Zorgverstrekkers moeten over meetinstrumenten beschikken die de therapieontrouw kunnen opsporen en kwantificeren op een objectieve en doeltreffende manier. Noch de richtlijnen, noch de literatuurstudie laten toe om zich uit te spreken over de aan te bevelen methode(n) om de therapietrouw op te volgen en te meten. Het ideaal is een combinatie van verschillende methoden om een overzicht te krijgen van de therapietrouw van de patiënt. Meer onderzoek is aanbevolen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- De jury is van mening dat DOAC ook in een transmurale zorgpad moeten opgenomen worden (voor regelmatige controle (o.a. nierfunctie)). Een duidelijk protocol moet uitgewerkt worden om de therapietrouw hiervan te verhogen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Ook al wordt gesteld dat er geen metingen moeten gebeuren bij DOAC, suggereert de jury dat mogelijks in de toekomst, in specifieke gevallen, het meten van de "bloedspiegel" een hulpmiddel kan zijn om de therapietrouw en de efficaciteit van het geneesmiddel te verhogen omdat het therapeutisch venster (waarbij de voordelen groter zijn dan de nadelen) kleiner is dan voorgesteld. Verder onderzoek is noodzakelijk om het eventueel verbeteren van therapietrouw hierdoor aan te tonen. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

1.3.4. Voor het beleid

- Er zijn meerdere manieren om de therapietrouw te bevorderen. Om dat mogelijk te maken, moet het beleid deze systemen beter faciliteren. De jury denkt daarbij aan de terugbetaling van de Point of Care (POC) en de kwaliteitscontrole hierop, honorering voor verbeteren van therapietrouw in de apotheek (zoals begeleidingsgesprek Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG))



voor astma), betere vergoeding voor implementatie van therapietrouw door de thuisverpleegkundige. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

- Er is behoefte aan duidelijke protocollen (bijvoorbeeld een zorgtraject) om de therapietrouw te verbeteren, aangepast aan de gebruiken (wat er al is in de zorgregio), de noden (wat er nog niet is in de zorgregio) en mogelijkheden (wat kan er in de zorgregio) binnen de lokale gestructureerde samenwerking tussen alle zorgverleners van de eerste en tweede lijn. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- De jury adviseert om de samenwerking tussen de zorgverstrekkers te versterken en om een gecentraliseerd patiëntendossier in te voeren, dat alle relevante informatie bevat en kan worden gedeeld tussen de verschillende zorgverleners. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Het zou wenselijk zijn dat het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD) beschikbaar zou zijn voor alle artsen die een therapeutische relatie hebben met de betrokken patiënt. Zo is het ook wenselijk dat de indicatiestelling van een medicatie en de posologie door de arts wordt meegedeeld aan de apotheker. De uitwisseling van deze gegevens moet automatisch gebeuren. De jury meent dat de huidige elektronische hulpmiddelen maximaal moeten worden gebruikt en ingezet (eHealth, Vidis, Sumehr, Vitalink, Gedeeld Farmaceutisch Dossier, ...). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- De jury is van mening dat er middelen moeten worden geïnvesteerd voor de ontwikkeling en implementatie van instrumenten waarmee de problemen kunnen worden gevonden die afbreuk kunnen doen aan de werkzaamheid van de behandelingen (bijv. standaardprogramma voor de detectie van interacties, programma voor de analyse van de afgiftegegevens om scores voor therapietrouw te berekenen zoals PDC of MPR) en waarmee de therapietrouw kan worden gestimuleerd. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



2. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke gevalideerde keuze geniet dan de voorkeur: een VKA of een DOAC (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw / doelmatigheid)? (juryvraag 2)

2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

2.1.1.1. Keuze van eerste behandeling: starten met een VKA of een DOAC?

Opmerking van de bibliografiegroep: sommige richtlijnen vergelijken VKA of DOAC met aspirine / antiaggregantia en hun associaties, maar dit valt buiten het kader van dit onderzoek.

De volgende tabel vat de aanbevelingen samen nadat uitgemaakt is dat antistolling nodig is. Hoe deze behoefte wordt beoordeeld, hangt af van de richtlijnen, schalen (bijv. CHA₂DS₂-VASc) en drempels gebruikt door de richtlijn. Het beslissingsproces leidend tot het opstarten van antistolling valt buiten het kader van dit literatuuroverzicht.

De eerste drie richtlijnen in deze tabel zijn het erover eens dat een DOAC te verkiezen is als eerste behandeling in geval van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie.

AHA/ACC/HRS 2014 kent een hoger niveau van evidentie toe aan de aanbeveling om warfarine te gebruiken na een eerdere beroerte of TIA bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (NVVKF), vergeleken met een lager niveau van evidentie voor DOAC'S. Warfarine is ook aanbevolen voor patiënten met terminale chronische nierinsufficiëntie (CNI). Dabigatran en rivaroxaban worden niet aanbevolen en dabigatran wordt zelfs afgeraden bij patiënten met CNI.

NICE 2014 vermeldt dat de keuze van een behandeling met OAC met de patiënt besproken moet worden. Een DOAC is echter aanbevolen in geval van NVVKF en in aanwezigheid van bepaalde risicofactoren.

**Tabel 8.** Keuze van een behandeling met OAC

	Warfarine	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
AHA/ACC/HRS 2014 (LoE)	Voor patiënten met VKF met mechanische hartkleppen (I, B) NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 (I, A) NVVKF en CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 en terminale CNI (IIb, B)	NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 (I, B)	NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 (I, B) NIET gebruiken bij een patiënt met een mechanische hartklep (III harm, B) Niet aanbevolen voor patiënten met terminale CNI (III no benefit, C)		NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 (I, B) Niet aanbevolen voor patiënten met terminale CNI (III no benefit, C)
CCS 2016/2014/2012	VKF en mechanische hartkleppen, mitralisklepstenose veroorzaakt door reuma, of matige en ernstige mitralisklepstenose niet veroorzaakt door reuma (strong, mod quality)	Een DOAC krijgt de voorkeur voor NVVKF (strong, high QoE) ook in geval van een coronaire hartziekte (CAD) + risicofactoren (beroerte, TIA, diabetes mellitus (DM), hypertensie, hartfalen) krijgt een DOAC de voorkeur (conditional recommendation, low QoE)			
ESC 2016	VKF bij patiënten met matige tot ernstige mitralisklepstenose (QoE: C) of mechanische hartkleppen (QoE: B)	Een DOAC krijgt de voorkeur boven een VKA bij patiënten die in aanmerking komen voor DOAC (IA)			
NICE 2014		Aanbevolen bij NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte of TIA -≥75 jaar -hypertensie -diabetes mellitus -symptomatisch hartfalen	Aanbevolen bij patiënten met NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte, TIA of systemische embolie -LV ejectiefractie <40% -symptomatisch hartfalen (NYHA ≥2) -≥75 jaar -≥65 jaar en CAD, diabetes mellitus of hypertensie		Aanbevolen bij patiënten met NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte of TIA -congestief hartfalen -hypertensie -≥75 jaar -diabetes mellitus



2.1.1.2. Therapietrouw bij voorkamerfibrillatie

Zie [hoofdstuk 1.1.1.1.](#)

2.1.2. Wat zeggen de studies?

2.1.2.1. DOAC versus VKA. Informatie uit RCT's

2.1.2.1.1. Vergelijking van de populaties in de DOAC RCT's

Tabel 9.

Study	ARISTOTLE Granger 2011 Apixaban	RE-LY Connolly 2009 Dabigatran	ENGAGE AF Giugliano 2013 Edoxaban	ROCKET AF Patel 2011 Rivaroxaban
Mean age	70	71	72	73
CHADS ₂ score	Score 1: 34%	Score 1: 32%	Score 1: 0	Score 1: 0
	Score 2: 35,8%	Score 2: 35,5%	Score 2-3: 77,5%	Score 2: 13%
	Score ≥3: 30,2%	Score ≥3: 32,5%	Score 4-6: 22,5%	Score 3: 44% Score 4: 29% Score 5: 13%
Previous use of VKA	57%	50%	59%	62%
CrCl ≤50 mL/min	16,6%	NR	19%	NR
Prior stroke	19,5%	20%	28%	55%
Congestive heart failure	35,5%	32%	57%	62%
Hypertension	87,5%	79%	94%	91%
Type 2 diabetes	25%	23%	36%	40%

2.1.2.1.2. Apixaban 5 mg 2x/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

Apixaban 2x5 mg/dag versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie

Bibliography: Granger 2011 ARISTOTLE

In deze dubbelblinde, non-inferioriteits-RCT werd apixaban 2x5 mg/dag vergeleken met warfarine bij 18.207 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 70 jaar, de gemiddelde CHADS₂ 2,1. Patiënten met een eGFR < 25 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 1,8 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door de studiepopulatie: 34% van de geïnccludeerde patiënten had een CHADS₂-score = 1, een lagere score dan de meeste richtlijnen aanbevelen om een behandeling met orale anticoagulantia op te starten.

Apixaban was niet inferieur en superieur aan warfarine voor de preventie van beroerte of systemische embolie.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 152 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende beroerte te voorkomen (95% BI 92 tot 625).



(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Met apixaban werd een lagere mortaliteit door alle oorzaken vastgesteld vergeleken met warfarine. In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 119 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomend overlijden te voorkomen (95%BI 64 tot 6.345). *(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)*

Behandeling met apixaban resulteerde in minder majeure bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine. In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 52 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 majeure bloeding te voorkomen (95% BI 41 tot 81). *(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)*

Behandeling met apixaban resulteerde in minder intracraniale bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine. In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 107 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 83 tot 149). *(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)*

Er was geen statistisch significant verschil in gastro-intestinale bloedingen tussen apixaban en warfarine. *(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)*

Er werd geen statistische analyse uitgevoerd voor niet-hemorragische ongewenste effecten.

2.1.2.1.3. Dabigatran 110 mg 2x/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

Dabigatran 110 mg 2x/d versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie

Bibliography: Connolly 2009 RE-LY + revisions Connolly 2010, Hohnloser 2012, Connolly 2014
--

In deze open non-inferioriteits-RCT werd dabigatran 110 mg 2x/dag vergeleken met dabigatran 150 mg 2x/dag en warfarine (INR 2-3) bij 18.113 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 71 jaar, de gemiddelde CHADS₂ 2,1. Patiënten met een eGFR < 30 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 2 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door de studiepopulatie: 32% van de geïncludeerde patiënten had een CHADS₂-score = 1, een lagere score dan de meeste richtlijnen aanbevelen om een orale behandeling met anticoagulantia op te starten.

De niet-geblindeerde opzet van deze studie en sommige inconsistenties in de rapportering tasten ook het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten aan.

De bibliografiegroep rapporteert hier de resultaten van de vergelijking van dabigatran 110 mg met warfarine.

Dabigatran 110 mg was niet inferieur aan warfarine voor de preventie van beroerte of systemische embolie. Dabigatran was niet superieur aan warfarine.



(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen dabigatran 110 mg en warfarine.

(GRADE B of C. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met dabigatran 110 mg resulteerde in minder majeure bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 73 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 110 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende majeure bloeding te voorkomen (95% BI 47 tot 198).

(GRADE B of C. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met dabigatran 110 mg resulteerde in minder intracraniale bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 98 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 110 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 85 tot 128).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in gastro-intestinale bloedingen tussen dabigatran 110 mg en warfarine.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in myocardinfarcten tussen dabigatran 110 mg en warfarine. (Zie ook hoofdstuk 'Dabigatran en myocardinfarct').

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft een laag vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er waren meer patiënten met dyspepsie met dabigatran 110 mg dan met warfarine. (11,8% versus 5,8%; $p < 0,001$)

2.1.2.1.4. Dabigatran 150 mg 2x/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

Dabigatran 150 mg 2x/dag versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie

Bibliography: Connolly 2009 RE-LY + revisions Connolly 2010, Hohnloser 2012, Connolly 2014
--

In deze open non-inferioriteits-RCT werd dabigatran 110 mg 2x/dag vergeleken met dabigatran 150 mg 2x/dag en warfarine (INR 2-3) bij 18.113 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 71 jaar, de gemiddelde CHADS₂ 2,1. Patiënten met een eGFR < 30 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 2 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door de studiepopulatie: 32% van de geïncludeerde patiënten had een CHADS₂-score = 1, een lagere score dan de meeste richtlijnen aanbevelen om een orale behandeling met anticoagulantia op te starten.

De niet-geblindeerde opzet van deze studie en sommige inconsistenties in de rapportering tasten ook het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten aan.



De bibliografiegroep rapporteert hier de resultaten van de vergelijking van dabigatran 150 mg met warfarine.

Dabigatran 150 mg was niet inferieur en superieur aan warfarine voor de preventie van beroerte of systemische embolie.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 84 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 150 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om een beroerte te voorkomen (95% BI 61 tot 153). (GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen dabigatran 150 mg en warfarine.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in majeure bloedingen tussen dabigatran 150 mg en warfarine.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met dabigatran 150 mg resulteerde in minder intracraniale bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 114 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 150 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 93 tot 169).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met dabigatran 150 mg resulteerde in meer gastro-intestinale bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 102 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 150 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende gastro-intestinale bloeding te veroorzaken (95% BI 258 tot 55).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in myocardinfarcten tussen dabigatran 150 mg en warfarine (zie ook hoofdstuk 'Dabigatran en myocardinfarct').

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft een laag vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er waren meer patiënten met dyspepsie met dabigatran 150 mg dan met warfarine. (11,3% versus 5,8%; $p < 0,001$)

2.1.2.1.5. Edoxaban 60 mg/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

Edoxaban 60 mg versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie

Bibliography: Giugliano 2013 ENGAGE AF-TIMI 48
--

In deze dubbelblinde non-inferioriteits-RCT werd edoxaban 60 mg vergeleken met edoxaban 30 mg en met warfarine (INR2-3) bij 21.105 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 72 jaar. 77,5% van de deelnemers had een CHADS₂-score van 2 of 3 (de overige



deelnemers hadden een CHADS₂-score >3). Patiënten met een eGFR < 30 mL/ minuut werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 2,8 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door het hoge percentage deelnemers die stopten doorheen de studie (1/3 van de deelnemers) en de talrijke analyses van verschillende populaties en behandelingsperiodes. Er werd ook een ITT analyse uitgevoerd.

De bibliografiegroep rapporteert hier de resultaten van edoxaban 60 mg versus warfarine.

Edoxaban 60 mg was niet inferieur aan warfarine voor de preventie van beroerte of systemische embolie.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen edoxaban 60 mg en warfarine.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met edoxaban 60 mg resulteerde in minder majeure bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 74 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 60 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende majeure bloeding te voorkomen (95% BI 51 tot 161).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met edoxaban 60 mg resulteerde in minder intracraniale bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 109 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 60 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 90 tot 159).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Met edoxaban 60 mg traden meer gastro-intestinale bloedingen op dan met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 179 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 60 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende gastro-intestinale bloeding te veroorzaken (95% BI 2.033 tot 82).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er werd geen statistische analyse uitgevoerd voor niet-hemorragische ongewenste effecten.

2.1.2.1.6. Edoxaban 30 mg/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

Edoxaban 30 mg versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie

Bibliography: Giugliano 2013 ENGAGE AF-TIMI 48
--

In deze dubbelblinde non-inferioriteits-RCT werd edoxaban 60 mg vergeleken met edoxaban 30 mg en met warfarine (INR 2-3) bij 21.105 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 72 jaar. 77,5% van de deelnemers had een CHADS₂-score van 2 of 3 (de overige



deelnemers hadden een CHADS₂-score >3). Patiënten met een eGFR < 30 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 2,8 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door het hoge percentage deelnemers die stopten doorheen de studie (1/3 van de deelnemers) en de talrijke analyses van verschillende populaties en behandelingsperiodes.

De bibliografiegroep rapporteert hier de resultaten van edoxaban 30 mg versus warfarine.

Edoxaban 30 mg was niet inferieur aan warfarine voor de preventie van beroerte of systemische embolie. De bovengrens van de non-inferioriteitsmarge is echter vrij breed.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Met edoxaban 30 mg werd een lagere mortaliteit vastgesteld vergeleken met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 91 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 30 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomend overlijden te voorkomen (95% BI 55 tot 288).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met edoxaban 30 mg resulteerde in minder majeure bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 28 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 30 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende majeure bloeding te voorkomen (95% BI 25 tot 33).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met edoxaban 30 mg resulteerde in minder intracraniale bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 85 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 30 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 90 tot 159).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Met edoxaban 60 mg traden minder gastro-intestinale bloedingen op dan met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 122 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 30 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 gastro-intestinale bloeding te voorkomen (95% BI 87 tot 239).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er werd geen statistische analyse uitgevoerd voor niet-hemorragische ongewenste effecten.

2.1.2.1.7. Rivaroxaban 20 mg/dag versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

Rivaroxaban 20 mg/dag versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie

Bibliography: Patel 2011 (ROCKET AF trial)



In deze dubbelblinde non-inferioriteits-RCT werd rivaroxaban 20 mg vergeleken met warfarine (INR 2-3) bij 14.264 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 73 jaar, de gemiddelde CHADS₂ 3,5 (100% van de patiënten had een CHADS₂-score ≥ 2). Patiënten met een eGFR < 30 mL/ minuut werden uit de studie uitgesloten.

De mediane follow-up bedroeg 707 dagen.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door de lage TTR in de warfarinegroep en door meldingen dat een inaccuraat point-of-care meetapparaat (POC, op de plaats van verzorging) werd gebruikt in de warfarinegroep van de studie (Cohen 2016).

Rivaroxaban was niet inferieur aan warfarine voor de preventie van beroerte of systemische embolie.
(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen rivaroxaban en warfarine.
(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen tussen rivaroxaban en warfarine.
(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in majeure bloedingen tussen rivaroxaban en warfarine.
(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met rivaroxaban resulteerde in minder intracraniale bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 250 mensen gedurende 2 jaar met rivaroxaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 135 tot 1.021).

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met rivaroxaban resulteerde in meer gastro-intestinale bloedingen vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 51 mensen gedurende 2 jaar met rivaroxaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende gastro-intestinale bloeding te veroorzaken.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Er werden geen statistisch significante verschillen vastgesteld voor niet-hemorragische ongewenste effecten.

Een kleinere studie, die rivaroxaban 15 mg/dag bij 1.280 Japanse patiënten (Hori 2012) vergeleek, stelde vast dat rivaroxaban 15 mg niet inferieur was aan warfarine voor het veiligheidseindpunt ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen (HR = 1,11 (95% BI 0,87–1,42)). De gekozen non-inferioriteitsmarge was echter breed.



2.1.2.2. DOAC versus VKA. Informatie uit meta-analyses

Er werden verschillende meta-analyses uitgevoerd die de werkzaamheid en de veiligheid van de DOAC met warfarine vergeleken, door de studie met de individuele DOAC te poolen. De resultaten variëren lichtjes volgens de inclusiecriteria (met of zonder ximelagatran, met of zonder J-rocket AF, onderscheid tussen hoge en lage dosis...) (Ruff 2014a, Jia 2014, Providencia 2014).

In een groot aantal vergelijkingen die statistische significantie bereiken, lag het 95% betrouwbaarheidsinterval van de resultaten (relatief risico) dicht bij 1 (wijzend op geen verschil). Dit betekent dat de klinische relevantie van de vastgestelde verschillen zeer zwak kan zijn.

Voor sommige vergelijkingen (bijv. majeure bloedingen) wordt een aanzienlijke statistische heterogeniteit vastgesteld. Dit kan wijzen op een verschil in behandelingseffect van de geneesmiddelen, of een verschil in de geïncludeerde populaties in de studies.

2.1.2.2.1. CVA/systemische embolie (SE)

Voor beroerte/systemische embolie leidden DOAC als groep tot een lager risico op beroerte/systemische embolie vergeleken met warfarine. (Jia 2014, Providencia 2014).

Wanneer uitsluitend de behandelingsgroepen met hoge dosis in aanmerking werden genomen (met exclusie van de behandelingsgroepen dabigatran 110 mg en edoxaban 30 mg), bleef het verschil statistisch significant (Ruff 2014a, Jia 2014).

Pooling van alle factor Xa-inhibitoren brengt ook een statistisch significant verminderd risico op beroerte aan het licht vergeleken met warfarine.

Het lagere risico op het totaal aantal beroertes/SE met de DOAC was vooral gerelateerd aan een lager risico op hemorrhagische beroerte met de DOAC. Er werd geen statistisch significant verschil in risico op ischemische beroerte vastgesteld (Ruff 2014a, Jia 2014, Providencia 2014).

Pooling van lagere doses van dabigatran en edoxaban en hun vergelijking met warfarine bracht geen statistisch significant verschil aan het licht in het risico op beroerte/SE. Ook deze vaststelling was beïnvloed door het lagere risico op hemorrhagische beroerte met de DOAC in lage dosis; het risico op ischemische beroerte was verhoogd met de DOAC in lage dosis (dabigatran/edoxaban) vergeleken met warfarine (Ruff 2014a, Jia 2014).

2.1.2.2.2. Mortaliteit

In alle meta-analyses resulteerde de behandeling met DOAC in een lagere mortaliteit vergeleken met warfarine (Ruff 2014a, Jia 2014, Providencia 2014).

2.1.2.2.3. Majeure bloedingen

Voor majeure bloedingen veroorzaakten DOAC als groep minder majeure bloedingen dan warfarine (Providencia 2014).

Bij het uitsluitend poolen van de schema's met hoge dosis bereikte het geringer optreden van majeure bloedingen met de DOAC slechts een borderline statistische significantie (Ruff 2014a, Jia 2014).

Pooling van de behandelingsgroepen met lagere dosis (dabigatran/edoxaban) resulteerde niet in een statistisch significant verschil in majeure bloedingen vergeleken met warfarine (Ruff 2014a, Jia 2014).

Pooling van alle factor Xa-inhibitoren bracht geen statistisch significant verschil in majeure bloedingen aan het licht vergeleken met warfarine (Providencia 2014).

Het lagere risico op majeure bloedingen met de DOAC was beïnvloed door een lager risico op intracraniale bloeding met de DOAC (Ruff 2014a, Jia 2014, Providencia 2014).



2.1.2.2.4. Gastro-intestinale bloedingen

Er werd geen statistisch significant verschil in gastro-intestinale bloedingen vastgesteld bij de vergelijking van alle DOAC met warfarine.

Wanneer uitsluitend de schema's met hoge dosis in aanmerking werden genomen, was het risico op gastro-intestinale bloedingen hoger met de DOAC.

Bij het poolen van de behandelingsgroepen met een DOAC in lagere dosis (dabigatran/edoxaban), waren de verschillen in gastro-intestinale bloedingen niet statistisch significant.

2.1.2.2.5. Myocardinfarct

Er was geen statistisch significant verschil in optreden van myocardinfarct bij de vergelijking van alle DOAC met warfarine. De resultaten waren vergelijkbaar wanneer uitsluitend de behandelingsgroepen met hoge dosis of uitsluitend de factor Xa-inhibitoren in aanmerking werden genomen. Bij het poolen van de behandelingsgroepen met lage dosis (dabigatran/edoxaban), trad frequenter een myocardinfarct op met de DOAC.

2.1.2.3. DOAC bij oudere patiënten met voorkamerfibrillatie

Voorkamerfibrillatie is een chronische aandoening. Anticoagulantia ter preventie van een beroerte of systemische embolie worden vaak 'levenslang' genomen, of tot op een zeer hoge leeftijd. Het is dus belangrijk om de werkzaamheid en de veiligheid van anticoagulantia bij oudere leeftijdsgroepen te bestuderen. Fysiologische ouderdomsgebonden veranderingen, comorbiditeit, verminderde nierfunctie, frailty... al deze factoren kunnen de werkzaamheid en de veiligheid van anticoagulantia beïnvloeden en het risico/batenevenwicht wijzigen.

In dit hoofdstuk buigt de bibliografiegroep zich over de beschikbare informatie over het gebruik van DOAC bij oudere patiënten met voorkamerfibrillatie (met speciale aandacht voor de >75-jarigen). In het volgende hoofdstuk concentreert de bibliografiegroep zich op het gebruik van DOAC bij patiënten met verminderde nierfunctie.

De bibliografiegroep raadt de lezer aan om de informatie in dit hoofdstuk te vergelijken met de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van elke DOAC.

2.1.2.3.1. Informatie uit RCT's

In alle RCT's traden er meer beroertes, majeure bloedingen en overlijdens op in de oudere leeftijdsgroepen.

2.1.2.3.1.1. Apixaban

De ARISTOTLE-studie (Granger 2011) vergeleek apixaban 5 mg 2x/dag met warfarine (INR 2-3). In deze studie kregen de deelnemers met 2 of meer risicofactoren voor majeure bloedingen (>80 jaar, serumcreatinine >1,5 mg/dL of <60 kg) een lagere dosis apixaban van 2,5 mg 2x/dag.

5.678 deelnemers waren ≥75 jaar.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse voor 3 leeftijdsgroepen (<65 jaar, 65 tot 75 jaar, ≥75 jaar) uitgevoerd (Granger 2011 en Halvorsen 2014).

De resultaten van de vergelijking tussen apixaban en warfarine in de verschillende leeftijdsgroepen waren consistent met de algemene studieresultaten. In de twee hoogste leeftijdsgroepen traden er



minder beroertes en majeure bloedingen op met apixaban dan met warfarine; bij deelnemers <65 jaar waren er geen statistisch significante verschillen (misschien door gebrek aan kracht). Er werd geen statistisch significant verschil tussen de leeftijdsgroepen vastgesteld.

2.1.2.3.1.2. Dabigatran

De RE-LY-studie (Connolly 2009) vergeleek dabigatran 110 mg 2x/dag met dabigatran 150 mg 2x/dag en warfarine (INR 2-3).

Er werden post-hoc subgroepanalyses voor verschillende leeftijdsgroepen uitgevoerd (<75 jaar versus ≥75 jaar; >65 jaar versus 65-75 jaar versus ≥75 jaar; >75 versus 75-79 versus 80-85 versus ≥85). (Eikelboom 2011 en Lauw 2017). 7.258 deelnemers waren ≥75 jaar.

Voor dabigatran 110 mg 2x/dag vergeleken met warfarine waren de resultaten als volgt.

- Voor beroerte/systemische embolie bij deelnemers <75 jaar en deelnemers ≥75 jaar waren de resultaten consistent met de algemene studieresultaten. Er was geen statistisch significant verschil in behandelingseffect voor beroerte/systemische embolie tussen beide leeftijdsgroepen (Eikelboom 2011)
- Voor majeure bloedingen vertoonden de jongere leeftijdsgroepen (<75 jaar) lagere cijfers met dabigatran 110 mg vergeleken met warfarine, terwijl vergelijkbare cijfers werden vastgesteld bij de deelnemers ≥75 jaar. Het verschil tussen beide leeftijdsgroepen was statistisch significant (Eikelboom 2011).

Voor dabigatran 150 mg 2x/dag vergeleken met warfarine waren de resultaten als volgt.

- Voor beroerte/systemische embolie bij deelnemers <75 jaar en deelnemers ≥75 jaar waren de resultaten consistent met de algemene studieresultaten. In beide leeftijdsgroepen traden er minder beroertes/systemische embolieën op met dabigatran 150 mg dan met warfarine. Er werd geen statistisch significant verschil tussen beide leeftijdsgroepen vastgesteld.
- Voor majeure bloedingen traden er met dabigatran 150 mg minder majeure bloedingen op in de jongere leeftijdsgroepen (<75 jaar), terwijl vergelijkbare cijfers werden vastgesteld bij patiënten ≥75 jaar (Eikelboom 2011). Bij een verdere verdeling van de patiënten ≥75 jaar in verschillende leeftijdssegmenten werden vergelijkbare (75-79 jaar) of zelfs hogere cijfers (80-85 jaar) voor majeure bloedingen vastgesteld met dabigatran 150 mg vergeleken met warfarine. Het verschil in behandelingseffect tussen de verschillende leeftijdsgroepen was statistisch significant (Lauw 2017).

2.1.2.3.1.3. Edoxaban

In de ENGAGE AF-TIMI 48-studie (Giugliano 2013) werd edoxaban 60 mg/dag vergeleken met edoxaban 30 mg/dag en met warfarine (INR 2-3).

In deze studie kreeg 25,3% van de deelnemers een lagere dosis (edoxaban 30 mg/dag in plaats van 60 mg/dag of 15 mg/dag in plaats van 30 mg/dag) indien de eGFR 30-50 mL/minuut bedroeg, indien ze ≤ 60 kg wogen of bij gelijktijdig gebruik van verapamil, kinidine of dronedaron.

8.474 deelnemers waren ≥75 jaar.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse voor 3 leeftijdsgroepen (<65 jaar, 65 tot 75 jaar, ≥75 jaar) uitgevoerd (Giugliano 2013 en Kato 2016).

De resultaten van de vergelijking tussen edoxaban en warfarine in de verschillende leeftijdsgroepen waren consistent met de algemene studieresultaten. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de leeftijdsgroepen voor beroerte/systemische embolie noch voor risico op majeure bloedingen.

Wanneer edoxaban 60 mg en edoxaban 30 mg apart of samen onderzocht werden, was er geen leeftijdsgebonden effect voor beroerte/systemische embolie of voor het risico op majeure bloedingen vergeleken met warfarine.



2.1.2.3.1.4. Rivaroxaban

In de ROCKET AF-studie (Patel 2011) werd rivaroxaban 20 mg/dag vergeleken met warfarine (INR 2-3). Bij patiënten met een creatinineklaring van 30-49 mL/minuut was een dosisverlaging van rivaroxaban naar 15 mg/dag nodig.

6.229 deelnemers waren ≥ 75 jaar.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse voor 2 leeftijdsgroepen (<75 jaar, ≥ 75 jaar) uitgevoerd (Halperin 2014).

De resultaten van de vergelijking tussen rivaroxaban en warfarine in de verschillende leeftijdsgroepen zijn consistent met de algemene studieresultaten. In beide leeftijdsgroepen waren er geen statistisch significante verschillen voor beroerte/systemische embolie of voor majeure bloedingen tussen rivaroxaban en warfarine. Er werd geen statistisch significant verschil tussen de leeftijdsgroepen vastgesteld.

2.1.2.3.2. Informatie uit meta-analyses

2.1.2.3.2.1. Beroerte/systemische embolie

Een meta-analyse bij patiënten ≥ 75 jaar, die 4 pivotale studies poolt die DOAC met VKA in voorkamerfibrillatie vergelijken, toonde een lager risico op beroerte/systemische embolie met DOAC vergeleken met VKA.

Wanneer alleen de lage dosis van dabigatran en edoxaban in aanmerking werd genomen, was het verschil niet statistisch significant (Sadlon 2016 2016).

Een subgroepanalyse die DOAC met VKA vergelijkt in de leeftijdsgroepen <75 jaar en ≥ 75 jaar stelde geen statistisch significant verschil in behandelingseffect vast tussen beide leeftijdsgroepen (Ruff 2014a).

2.1.2.3.2.2. Bloedingen

In een meta-analyse bij patiënten ≥ 75 jaar werd geen statistisch significant verschil in risico op ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen vastgesteld bij vergelijking van 4 DOAC met VKA, wanneer voor dabigatran en edoxaban uitsluitend de behandelingsgroepen met hoge dosis in aanmerking werden genomen (Sadlon 2016).

Bij pooling van de behandelingsgroepen met lage dosis van dabigatran en edoxaban samen met apixaban en rivaroxaban, werden minder ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen vastgesteld met de DOAC vergeleken met VKA (Sadlon 2016).

In beide analyses werd een aanzienlijke heterogeniteit vastgesteld, die niet verklaard kon worden door verschillende sensitiviteitsanalyses. Een verschil in populatie in de geïncludeerde studies (verschillend bloedingsrisico) of een verschil in behandelingseffect tussen de DOAC kan deze heterogeniteit verklaren (Sadlon 2016, Sharma 2015b).

Een subgroepanalyse die de DOAC met VKA vergeleek in de leeftijdsgroepen <75 jaar en ≥ 75 jaar stelde geen statistisch significant verschil in behandelingseffect vast voor majeure bloedingen tussen beide leeftijdsgroepen (Ruff 2014a).

2.1.2.4. DOAC bij patiënten met verminderde nierfunctie en voorkamerfibrillatie

In dit hoofdstuk onderzoekt de bibliografiegroep de beschikbare gegevens over DOAC bij patiënten met verminderde nierfunctie. Sommige patiënten met VKF kunnen al een verminderde nierfunctie hebben



bij het opstarten van OAC. Bij anderen vermindert de nierfunctie met het verouderen. In beide gevallen is het belangrijk de risico/batenverhouding van de DOAC ten opzichte van warfarine te beoordelen.

2.1.2.4.1. Informatie uit RCT's: analyses volgens de initiële nierfunctie

Algemeen traden bij patiënten met een lagere eGFR meer beroertes en majeure bloedingen op.

2.1.2.4.1.1. Apixaban

De ARISTOTLE -studie (Granger 2011) vergeleek apixaban 5 mg 2x/dag met warfarine (INR 2-3). In deze studie kregen de deelnemers met 2 of meer risicofactoren voor majeure bloedingen (>80 jaar, serumcreatinine >1,5 mg/dL of <60 kg) een lagere dosis apixaban van 2,5 mg 2x/dag. 3.017 deelnemers hadden een eGFR ≤50 mL/minuut. Patiënten met een eGFR < 25 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse volgens de initiële nierfunctie (Cockroft-Gault) uitgevoerd (>80 mL/minuut versus 50–80 mL/minuut versus ≤50 mL/minuut) (Granger 2011 en Hohnloser 2012b).

De resultaten waren als volgt.

- Voor beroerte/systemische embolie was het effect van apixaban consistent met de algemene studieresultaten. Er waren geen verschillen tussen de groepen met verschillende graad van nierinsufficiëntie.
- Voor majeure bloedingen waren de resultaten niet gelijkmatig in alle subgroepen: met apixaban werden minder majeure bloedingen vastgesteld vergeleken met warfarine, maar het verschil was meer uitgesproken bij een lagere eGFR (eGFR ≤50 mL/minuut) en was niet significant bij een eGFR >80 mL/minuut. Het verschil tussen de subgroepen was statistisch significant.

Vergelijkbare resultaten werden vastgesteld wanneer de eGFR berekend werd volgens de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

2.1.2.4.1.2. Dabigatran

De RE-LY-studie (Connolly 2009) vergeleek dabigatran 110 mg 2x/dag met dabigatran 150 mg 2x/dag en met warfarine (INR 2-3). 3.554 deelnemers hadden een eGFR ≤50 mL/minuut. Patiënten met een eGFR <30 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse volgens de initiële nierfunctie (Cockroft-Gault) uitgevoerd (≥80 mL/minuut versus 50–79 mL/minuut versus ≤50 mL/minuut) (Hijazi 2014).

Voor dabigatran 110 mg 2x/dag vergeleken met warfarine waren de resultaten als volgt.

- Voor beroerte/systemische embolie waren de resultaten in de verschillende subgroepen consistent met de algemene studieresultaten. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen met verschillende graad van nierinsufficiëntie.
- Voor majeure bloedingen waren de resultaten niet gelijkmatig in alle subgroepen: met dabigatran 110 mg werden minder bloedingen vastgesteld vergeleken met warfarine bij patiënten met een eGFR 50-79 en een eGFR ≥80 mL/minuut, terwijl geen verschil werd vastgesteld bij patiënten met een eGFR < 50 mL.

Het verschil in behandelingseffect tussen de subgroepen was niet statistisch significant wanneer de eGFR berekend werd volgens Cockroft-Gault, maar wel statistisch significant wanneer berekend volgens CKD-EPI en MDRD.

Voor dabigatran 150 mg 2x/dag vergeleken met warfarine waren de resultaten als volgt.

- Voor beroerte/systemische embolie waren de resultaten in de verschillende subgroepen consistent met de algemene studieresultaten.



- Voor majeure bloedingen waren de resultaten niet consistent. Wanneer berekend volgens Cockcroft-Gault bleek de nierfunctie geen impact te hebben op het behandelingseffect van dabigatran 150 mg vergeleken met warfarine. Wanneer de eGFR daarentegen berekend werd volgens CKD-EPI of MDRD, werd een statistisch significant verschil tussen de subgroepen vastgesteld: met dabigatran 150 mg traden minder bloedingen op dan met warfarine bij patiënten met een eGFR ≥ 80 mL/minuut, terwijl dit niet het geval was met de twee andere groepen.

2.1.2.4.1.3. Edoxaban

De ENGAGE AF-TIMI 48-studie (Giugliano 2013) vergeleek edoxaban 60 mg/dag (behandelingsgroep met hoge dosis) met edoxaban 30 mg/dag (behandelingsgroep met lage dosis) en met warfarine (INR 2-3).

25,3% van de deelnemers kreeg een lagere dosis (edoxaban 30 mg/dag in plaats van 60 mg/dag in de behandelingsgroep met hoge dosis of 15 mg/dag in plaats van 30 mg/dag in de behandelingsgroep met lage dosis) indien de eGFR 30-50 mL/minuut bedroeg, indien ze ≤ 60 kg wogen of bij gelijktijdig gebruik van verapamil, kinidine of dronedaron.

2.740 deelnemers hadden een eGFR ≤ 50 mL/minuut. Patiënten met een eGFR < 30 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse volgens de initiële nierfunctie (Cockcroft-Gault) uitgevoerd in de behandelingsgroep met hoge dosis van edoxaban (60 mg of verlaagd naar 30 mg in geval van één van de bovengenoemde risicofactoren). Subgroepen waren > 50 mL/minuut versus ≤ 50 mL/minuut. (Bohula 2016)

De resultaten waren als volgt.

- Voor beroerte/systemische embolie waren de resultaten van de vergelijking tussen edoxaban en warfarine volgens de initiële nierfunctie consistent met de algemene studieresultaten: in beide subgroepen was er geen statistisch significant verschil tussen edoxaban in hoge dosis en warfarine en er waren geen verschillen tussen de groepen met verschillende graad van nierinsufficiëntie.
- Er traden minder majeure bloedingen op met edoxaban in hoge dosis dan met warfarine in beide subgroepen. Er werd geen statistisch significant verschil tussen de subgroepen vastgesteld.

2.1.2.4.1.4. Rivaroxaban

De ROCKET AF-studie (Patel 2011) vergeleek rivaroxaban 20 mg/dag met warfarine (INR 2-3). Er was een dosisverlaging van rivaroxaban naar 15 mg/dag bij 2.950 patiënten met een creatinineklaring 30-49 mL/minuut.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse volgens de initiële nierfunctie (eGFR 30-49 mL/minuut versus eGFR ≥ 50 mL/minuut) uitgevoerd (Fox 2011).

De resultaten van de vergelijking tussen rivaroxaban en warfarine in de groepen met verschillende graad van nierinsufficiëntie voor beroerte/systemische embolie en majeure bloedingen zijn consistent met de algemene studieresultaten en er waren geen verschillen tussen de groepen.

2.1.2.4.2. Informatie uit RCT's: verandering van nierfunctie tijdens de studie

Voor 2 van de grootste studies over de DOAC (apixaban, rivaroxaban) heeft de bibliografiegroep een post-hoc subgroepanalyse teruggevonden die de achteruitgang in nierfunctie (versus stabiel) in de loop van de tijd onderzocht. Het behandelingseffect van de DOAC versus warfarine werd vergeleken bij patiënten die tijdens de studie een achteruitgang in de nierfunctie $> 20\%$ CrCl vertoonden en patiënten bij wie de nierfunctie stabiel was gebleven.



De resultaten bij de patiënten met een verminderde nierfunctie in de loop van de tijd waren consistent met de algemene studieresultaten en er waren geen verschillen tussen de subgroepen (Bohm 2014, Fordyce 2016).

De evolutie van de nierfunctie in de loop van de tijd (en de mogelijke invloed van de OAC op de achteruitgang in nierfunctie) werd vergeleken tussen patiënten die DOAC kregen en patiënten die warfarine kregen in 3 studies (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) (Hijazi 2016, Bohm 2014, Fordyce 2016).

In alle studies met dabigatran en rivaroxaban vertoonden de patiënten die warfarine kregen een geringe, maar statistisch significante grotere achteruitgang in de nierfunctie, vergeleken met de patiënten die DOAC namen (absoluut verschil van 1 mL/minuut) (Bohm 2014, Fordyce 2016). De studie met apixaban vermeldt geen cijfers, maar het verschil in achteruitgang in de nierfunctie werd als klein beschreven en mogelijkkerwijs beïnvloed door versturende factoren (Hijazi 2016).

Aangezien het telkens om post-hoc analyses gaat, steunend op observationele gegevens uit de studies, met totaal verlies van randomisatie en causaal verband, is diepgaander onderzoek vereist om solide uitspraken te kunnen formuleren.

2.1.2.4.3. Informatie uit meta-analyses

2.1.2.4.3.1. Beroerte/systemische embolie (SE)

Een meta-analyse die DOAC met VKA vergeleek bij patiënten met VKF, volgens verschillende niveaus van creatinineklaring, vond geen evidentie voor verschil in behandelingseffect voor beroerte/SE tussen de verschillende subgroepen (Ruff 2014a).

2.1.2.4.3.2. Bloedingen

Een meta-analyse die DOAC met VKA vergeleek bij patiënten met VKF en een geschatte creatinineklaring (eGFR) van 50-80 mL/minuut of <50 mL/minuut rapporteerde een lager risico op hemorragische beroerte met DOAC in beide subgroepen (Racah 2016). Dit is consistent met de algemene studieresultaten.

Voor majeure bloedingen werd een lager risico vastgesteld met DOAC bij patiënten met een eGFR van 50-80 mL/minuut vergeleken met VKA. Voor patiënten met een eGFR<50 mL/minuut was het verschil tussen de DOAC en de VKA niet statistisch significant en werd een aanzienlijke heterogeniteit vastgesteld (Racah 2016). Een andere meta-analyse die de DOAC met VKA bij patiënten met VKF vergeleek, volgens verschillende niveaus van creatinineklaring, vond geen evidentie van verschil in behandelingseffect voor beroerte/SE of majeure bloedingen tussen de verschillende subgroepen (Ruff 2014a).

2.1.2.5. Dabigatran en het risico van myocardinfarct (MI)

Er zijn wat vragen gerezen over een mogelijk verhoogd risico van myocardinfarct (MI) met het gebruik van dabigatran (in vergelijking met warfarine).

In dit hoofdstuk bespreekt de bibliografiegroep een deel van de literatuur over dit vraagstuk.

Opmerking: voor apixaban, edoxaban en rivaroxaban werd geen verhoogd risico waargenomen.



2.1.2.5.1. RCT's

Tabel 10.

RE-LY dabigatran 150 versus warfarin in atrial fibrillation	
Myocardial infarction	<p><u>Original article</u> Dabigatran 150 mg: 89/6076; 0,74%/year Warfarin: 63/6022; 0,53%/year RR 1,38 (95%CI 1,00-1,91) SS more MI in dabigatran group p = 0,048 NNH (2 years): 238 (95%CI ∞ to 104)</p> <p><u>After revision (Hohnloser 2012)- total MI</u> Dabigatran 150 mg: 97/6067 0,81%/year Warfarin: 75/6022 ; 0,64%/year RR 1,27 (95%CI 0,94–1,71) NS p = 0,12</p>

In de originele publicatie van de RE-LY-studie waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine bij non-valvulaire voorkamerfibrillatie, werd een hoger aantal myocardinfarcten vastgesteld met dabigatran 150 mg (RR 1,38; 95% BI 1,00-1,75) dan met warfarine. Later werd een herziening van deze data gepubliceerd: na het toevoegen van een aantal MI's die eerder over het hoofd waren gezien (zowel silentieus als klinisch MI), was het verschil tussen dabigatran en warfarine niet langer statistisch significant (RR 1,27; 95% BI 0,94 – 1,71).

Wanneer we het absolute risico in de originele data beschouwen, bleek dabigatran geassocieerd met een risicoverhoging van 0,21% per patiënt per jaar in vergelijking met warfarine. In dit scenario zouden 238 vergelijkbare patiënten gedurende 2 jaar met dabigatran moeten worden behandeld om 1 bijkomend myocardinfarct te veroorzaken, vergeleken met warfarine (95% BI ∞ tot 104).

Tabel 11.

RE-LY dabigatran 110 versus warfarin in atrial fibrillation	
Myocardial infarction	<p><u>Original article</u> Dabigatran 110mg: 86/6015; 0,82%/year Warfarin: 63/6022 0,53%/year RR 1,35 (95%CI 0,98–1,87) p=0,07</p> <p><u>After revision (Hohnloser 2012)- total MI</u> Dabigatran 110 mg: n=98/6015 0,82%/year Warfarin: 75/6022 ; 0,64%/year RR 1,29 (95%CI 0,96–1,75) p=0,09</p>

Voor dabigatran 110 mg was het risico van myocardinfarct niet statistisch significant verschillend van warfarine, zowel in de originele studieresultaten als in de herziene versie.

Tabel 12.

RE-MEDY dabigatran 150 versus warfarin after at least 3 months of continuous anticoagulation	
Acute coronary syndrome:	<p>Dabigatran: 13/1430 (0,9%) Warfarin: 3/1426 (0,2%) p= 0,02 in favour of warfarin NNH (1 year)= 143</p>



In de RE-MEDY-studie waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine in de voortgezette behandeling van VTE (na minstens 3 maanden orale anticoagulatie), werd ook een hoger risico van acuut coronair syndroom vastgesteld met dabigatran (0,9% versus 0,2%; $p=0,02$).

Tabel 13.

RE-COVER I and II dabigatran 150 versus warfarin in VTE	
Acute coronary syndrome	Dabigatran:9/2553; 0,4% Warfarin:5/2554; 0,2% NS

In de RE-COVER I en II studies, waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine voor de behandeling van VTE, werd dan weer geen statistisch significant verschil gevonden.

2.1.2.5.2. Meta-analyses

De producent van dabigatran voerde een meta-analyse uit met de individuele patiëntengegevens uit alle fase II en fase III studies die dabigatran vergeleken met eender welke andere comparator (Clemens 2013).

In de gepoolde analyses van individuele patiëntengegevens waarbij dabigatran werd vergeleken met warfarine (voor de indicaties voorkamerfibrillatie en VTE, m.a.w. de studies die hierboven werden vermeld), werd een hoger risico van myocardinfarct vastgesteld met dabigatran 150 mg. Dit verschil was statistisch significant (OR 1,42; 95% BI 1,07–1,88). Voor dabigatran 110 mg was het verschil niet statistisch significant (OR 1,30; 95% BI 0,96–1,76).

De auteurs vonden geen verschil in risico van MI in de studies die dabigatran vergeleken met enoxaparine (ter preventie van VTE bij heelkundige ingrepen) of in de studies die dabigatran vergeleken met placebo (in de langetermijn secundaire preventie van VTE of bij acuut coronair syndroom). Het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten wordt echter beperkt door de brede betrouwbaarheidsintervallen, de korte follow-up duur, en het feit dat er verschillende indicaties worden gepoold. (*GRADE voor dabigatran versus enoxaparine en dabigatran versus placebo ZEER LAGE kwaliteit van bewijs*).

Zich baserend op deze bovenstaande analyses besluiten de auteurs van deze meta-analyse van individuele patiëntengegevens dat goed gecontroleerde warfarine een beschermend effect zou kunnen hebben tegen MI, terwijl dabigatran niet noodzakelijk het risico van MI zou verhogen (Clemens 2013).

Een tweede meta-analyse (Uchino 2012) poolde alle (zeven) studies die dabigatran vergeleken met een andere comparator (warfarine, enoxaparine, placebo) en besloot dat dabigatran (eender welke dosis) geassocieerd was met een verhoogd risico van MI in vergelijking met 'elke andere behandeling' (1,19% versus 0,79%; OR 1,33; 95% BI 1,03-1,71). Sensitiviteitsanalyses met de herziene RE-LY-data, of met exclusie van kortdurende studies gaf een vergelijkbaar resultaat. Er werd geen analyse uitgevoerd per individuele comparator of per indicatie.

Een derde meta-analyse van 12 RCT's, door Douxfils 2014 hanteerde bredere inclusiecriteria en stratificeerde de analyses volgens comparator en volgens dabigatran dosis. Deze analyse komt tot vrij vergelijkbare resultaten.

- Dabigatran (eender welke dosis) was geassocieerd met een verhoogd risico van MI in vergelijking met 'elke andere behandeling' (warfarine, enoxaparine, placebo) (OR 1,34; 95% BI 1,08–1,65).
- Dabigatran was geassocieerd met een verhoogd risico van MI in vergelijking met warfarine (Dabigatran eender welke dosis: OR 1,41; 95% BI 1,11–1,80; dabigatran 150 mg: OR 1,43; 95% BI 1,08 – 2,47).



De bibliografiegroep wenst op te merken dat alle bovenstaande analyses sterk bepaald werden door het grotere gewicht van een klein aantal studies (bijv. een groot gewicht van RE-LY voor de vergelijking met warfarine).

2.1.2.5.3. Observationale studies

Dit verhoogd risico van MI met dabigatran in vergelijking met VKA werd niet vastgesteld in een meta-analyse van observationele gegevens (Darwiche 2016).

Opmerking: volgens de inclusiecriteria zou deze referentie niet in het literatuuroverzicht mogen worden opgenomen, omdat dit een observationele vergelijking is tussen een DOAC en VKA (en hierdoor onderhevig aan een behoorlijk grote bias). Het organisatiecomité vroeg de bibliografiegroep echter om het vraagstuk rond dabigatran en MI te bekijken. Om deze reden wordt deze publicatie toch kort vermeld.

Wanneer alle observationele studies die dabigatran vergelijken met VKA voor VKF worden samengevoegd, werd geen statistisch significant verschil gevonden voor MI (RR 0,98; 95% BI 0,86-1,13). Bij OAC naïeve gebruikers was het risico van MI met dabigatran 150 mg lager dan met VKA (RR 0,82; 95% BI 0,71-0,96). Patiënten die dabigatran 110 mg gebruikten nadat ze overgeschakeld waren van VKA, vertoonden een hoger risico van MI (RR 1,40; 95 % BI 1,04-1,88).

Natuurlijk moet er rekening worden gehouden met de observationele setting: er kan geen oorzakelijk verband tussen het geneesmiddel en het geobserveerde eindpunt worden verondersteld – het is mogelijk dat verschillende patientkarakteristieken verantwoordelijk zijn voor het effect.

In deze meta-analyse is het ook niet duidelijk hoe MI werd gedefinieerd/gediagnosticeerd in elk van de geïnccludeerde observationele studies. Een andere belangrijke beperking is een mogelijke selectiebias: de keuze om dabigatran, dan wel een VKA voor te schrijven zal worden beïnvloed door vele factoren, die niet allemaal kunnen gemeten worden of voorspeld worden.

Volgens de auteurs van deze meta-analyse lijkt uit de beschikbare data op te maken dat de manier waarop dabigatran tegenwoordig in de klinische praktijk wordt geselecteerd, niet geassocieerd is met een verhoogd risico van MI, vergeleken met de huidige manier van gebruiken en selecteren van warfarine (Darwiche 2016).

2.1.2.5.4. GRADE en bijkomende opmerkingen

De kwaliteit van het bewijs omtrent een mogelijk verhoogd risico van MI met dabigatran in vergelijking met warfarine wordt beïnvloed door de kwaliteit van de geïnccludeerde studies, door een aantal inconsistenties in de resultaten en door de relatieve korte duur van follow-up in een aantal studies. Het is ook belangrijk om de grenzen van het betrouwbaarheidsinterval in bovenstaande resultaten te bekijken: het betrouwbaarheidsinterval reikt van geen (klinisch relevant) verschil tussen dabigatran en warfarine tot een klinisch relevant verschil in het voordeel van warfarine.

Er zijn meer gegevens nodig om een definitief besluit te kunnen trekken.

(GRADE C)

De hele discussie over een mogelijk verhoogd risico van myocardinfarct met dabigatran moet natuurlijk afgewogen worden tegenover de andere risico's en voordelen van zowel dabigatran als warfarine in de indicatie waarvoor ze worden gebruikt; een breder risico-baten profiel van alle majeure klinische eindpunten zal ons een meer genuanceerd beeld geven.

2.1.2.6. Therapietrouw bij voorkamerfibrillatie (VKF)

2.1.2.6.1. Therapietrouw bij voorkamerfibrillatie: RCT

[Zie hoofdstuk 1.1.2.1.2.](#)



2.1.2.6.2. Adherentie en persistentie bij voorkamerfibrillatie: observationele studies

[Zie hoofdstuk 1.1.2.1.3.](#)

2.1.2.6.3. Impact van adherentie en persistentie op klinische resultaten bij VKF: observationele studies

Twee retrospectieve cohortstudies, uitgevoerd in de Verenigde Staten, verschaffen gegevens over het risico op beroerte/systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (NVVKF) die niet therapietrouw zijn aan de behandeling met anticoagulantia. (Yao 2016a, Shore 2014)

- In een retrospectief cohort verhoogde het risico op beroerte bij het niet nemen van anticoagulantia met de duur van de onderbreking van de behandeling. Bij patiënten met hogere CHA₂DS₂-VASc -scores wordt dit risico duidelijk na een kortere onderbreking dan bij patiënten met lagere CHA₂DS₂-VASc -scores. Bij patiënten met een CHA₂DS₂-VASc -score van 0 of 1 leidde de onderbreking van de behandeling niet tot een verhoogd risico op beroerte/systemische embolie. (Yao 2016a)
- In een ander retrospectief cohort vertoonden de patiënten met een slechte adherentie (PDC <80%) aan dabigatran een hoger gecombineerd cijfer van mortaliteit door alle oorzaken en beroerte, vergeleken met adherente patiënten (PDC ≥80%). (Shore 2014)

2.1.2.6.4. Impact van tijd binnen de therapeutische marge (TTR) op klinische resultaten bij voorkamerfibrillatie

2.1.2.6.4.1. Informatie uit RCT's

In de pivotale RCT's die DOAC met warfarine vergelijken bij voorkamerfibrillatie, werden subgroepanalyses uitgevoerd om mogelijke verschillen in behandelingseffect te onderzoeken volgens de verschillende niveaus van INR-controle. Als substitutiemarkers voor INR-controle werd de gemiddelde tijd van het centrum binnen de therapeutische marge geschat (cTTR). Bijkomende analyses volgens de voorspelde individuele TTR (iTTR) werden soms uitgevoerd.

Een gemiddelde TTR van het centrum geeft het effect bij de individuele patiënt niet noodzakelijk accuraat weer en geeft ook niet het volledige effect van INR-controle op de studieresultaten weer. Deze benadering is vermoedelijk ook een marker voor verschillen in totale zorg tussen de centra.

2.1.2.6.4.1.1. Beroerte/systemische embolie

In de individuele studies vonden subgroepanalyses geen aanwijzing van een verschil in behandelingseffect voor beroerte/systemische embolie volgens de verschillende niveaus van cTTR (Wallentin 2013, Wallentin 2010, Giugliano 2013, Piccini 2014). De resultaten voor beroerte/systemische embolie in de verschillende subgroepen waren consistent met de algemene studieresultaten.

Een meta-analyse (Carmo 2017) die deze studies poolde vond echter een statistisch significante interactie tussen cTTR en beroerte/systemische embolie bij vergelijking van de DOAC met warfarine, wanneer een drempel-cTTR van 70% werd toegepast: er werd een voordeel van DOAC ten opzichte van warfarine vastgesteld bij een cTTR <70%, die niet langer zichtbaar was bij een cTTR ≥70%.

2.1.2.6.4.1.2. Majeure bloedingen

De resultaten voor majeure bloedingen variëren:



Voor apixaban vergeleken met warfarine vonden subgroepanalyses geen aanwijzing van een verschil in effect op majeure bloedingen volgens de verschillende niveaus van cTTR. De resultaten voor majeure bloedingen in de verschillende niveaus van cTTR waren consistent met de algemene studieresultaten. Vergelijkbare resultaten werden bereikt bij analyse van de resultaten volgens de voorspelde individuele TTR (iTTR). (Wallentin 2013)

Bij vergelijking van dabigatran 110 mg met warfarine vonden subgroepanalyses geen aanwijzing van een verschil in effect op majeure bloedingen volgens de verschillende niveaus van cTTR.

Bij vergelijking van dabigatran 150 mg met warfarine vonden subgroepanalyses minder majeure bloedingen met dabigatran in centra met een slechte INR-controle (cTTR <57,1%) terwijl het verschil tussen dabigatran en warfarine niet statistisch significant was met een hogere cTTR. (Wallentin 2010)

Voor beide doses van edoxaban vergeleken met warfarine vonden subgroepanalyses geen aanwijzing van een verschil in effect op majeure bloedingen volgens de verschillende niveaus van cTTR. (Giugliano 2013)

Bij vergelijking van rivaroxaban met warfarine vonden subgroepanalyses minder ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen met rivaroxaban in centra met slechte INR-controle. In centra met een goede INR-controle traden er meer ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen op met rivaroxaban vergeleken met warfarine. (Piccini 2014)

Een meta-analyse, die deze studies poolde, vond geen aanwijzing van een verschil in behandelingseffect op ernstige of klinisch relevante niet-majeure bloedingen bij vergelijking van de DOAC met warfarine volgens de cTTR, maar ze rapporteerde een aanzienlijke heterogeniteit voor deze analyses (Carmo 2017).

2.1.2.6.4.1.3. Intracraniale bloedingen

Het geringer optreden van intracraniale bloedingen met DOAC handhaafde zich voor alle DOAC in alle subgroepen.

2.1.2.6.4.2. Informatie uit observationele studies

Een Zweedse retrospectieve cohortstudie includeerde 40.449 patiënten bij wie recent warfarine werd opgestart. De patiënten werden gedurende maximum 5 jaar gevolgd en het optreden van complicaties werd geanalyseerd volgens de INR-controle van de patiënten (iTTR <70% versus ≥70%) en de INR-variabiliteit (sterk of zwak, vergeleken met de gemiddelde variabiliteit). (Bjorck 2016).

Patiënten met een goede INR-controle (iTTR ≥70%) hadden een 3x lagere mortaliteit vergeleken met de patiënten met een slechte(re) INR-controle (jaarpercentage 1,29% patiënt/jaar (95% BI 1,18 tot 1,39) versus 4,35% patiënt/jaar (95% BI 4,03 tot 4,66)).

Er traden ook minder majeure bloedingen en trombo-embolieën op bij patiënten met een goede INR-controle (respectievelijk 1,61 (95% BI 1,49 tot 1,73) versus 3,81 (95% BI 3,51 tot 4,11) voor majeure bloedingen en 2,37 (95% BI 2,23 tot 2,51) versus 4,41 (95% BI 4,09 tot 4,73) voor elke trombo-embolie). Voor de INR-variabiliteit wordt hetzelfde stramien vastgesteld: bij patiënten met zwakke variabiliteit zijn de cijfers voor mortaliteit, majeure bloedingen en trombo-embolie lager dan bij patiënten met sterke INR-variabiliteit.

De patiënten met een goede INR-controle hadden vaker een eerdere beroerte doorgemaakt, maar hadden gemiddeld een lagere comorbiditeit, zoals hypertensie, diabetes, hartfalen...

De bibliografiegroep merkt op dat geen enkel causaal verband kan worden afgeleid van een observationele studie.



2.1.2.6.5. Lage onderhoudsdosis van DOAC

Het KCE-rapport (Van Brabandt 2017) bespreekt de mate waarin de arts een adequate dosis voorschrijft.

In België, net als in andere landen, werd een verlaagde dosis van een DOAC in het dagelijkse leven frequenter gebruikt dan in de pivotale RCT's (zie onderstaande tabel).

Tabel 14.

	Dabigatran 110	Rivaroxaban 15	Apixaban 2,5
% verlaagde dosis in RCT's	49,7	20,7	4,7
% verlaagde dosis in België	58,1	44,1	23,7

Bron: KCE-rapport (Van Brabandt 2017)

Een verlaagde dosis is nodig bij verminderde nierfunctie, en voor apixaban en edoxaban ook volgens leeftijd en gewicht. Vanuit deze bovenstaande gegevens is het niet duidelijk of de patiënten de juiste dosis krijgen voorgeschreven.

Gezien het verschil tussen de doses in RCT's en huidige voorschrijfgewoonten is het in elk geval mogelijk dat de resultaten in de RCT's op het vlak van werkzaamheid en veiligheid niet in de reële dagelijkse praktijk toepasbaar zijn.

Voor informatie over de indicaties rond dosisreductie adviseert de bibliografiegroep om de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) te raadplegen.

2.1.2.7. Ongewenste effecten

2.1.2.7.1. Heparines met laag moleculair gewicht

- Bloeding⁷
- Trombocytopenie, maar geringer risico dan met niet-gefractioneerde heparines.⁷
- Hyperkaliëmie⁷
- Zelden:
 - Allergische reacties⁷
 - Osteoporose⁷
 - Alopecie bij langdurig gebruik⁷

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.⁷
- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.⁷
- Acute bacteriële endocarditis.⁷
- Nadroparine: ernstige nierinsufficiëntie.⁷

2.1.2.7.2. Vitamine K-antagonisten

- De vitamine K-antagonisten zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge.⁷

⁷ Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie www.bcfi.be (geraadpleegd 31/08/2017)



- Bloeding.⁷ In de AFFIRM-studie (4.060 patiënten over 3,5 jaar) bedroeg de jaarlijkse incidentie van majeure bloedingen 2% per jaar. Het verband tussen de intensiteit van de antistollingsbehandeling en het bloedingsrisico is zeer hoog. Gerandomiseerde studies tonen aan dat de kostprijs/winstverhouding het best is bij een INR tussen 2 en 3.⁸
- Zelden:
 - Huidnecrose, (bij 0,01 tot 0,1% van de patiënten. De morbiditeit van deze complicatie is zeer hoog. Ondanks adequate behandeling moet de helft van deze patiënten een ingreep ondergaan waarbij soms huidtransplantatie nodig is. Preventie van coumarine-geïnduceerde huidnecrose is mogelijk door de dosis voorzichtig te verhogen, vooral bij ouderen.)⁸
 - Allergische reacties⁷
- Bij zwangere vrouwen zijn vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd: er is een teratogeen effect tijdens het eerste trimester en een verhoogd risico op bloedingen bij de pasgeborene bij toediening op het einde van de zwangerschap; heparines met laag moleculair gewicht verdienen de voorkeur.⁷
- Vitamine K-antagonisten hebben een vaatverwijdend effect op de kransslagaders, perifere venen en capillaire bloedvaten, leidend tot het fenomeen van Raynaud. Perifere vasodilatatie kan verantwoordelijk zijn voor het koudegevoel dat sommige patiënten ervaren.⁸
- Er werden slechts enkele gevallen van leverschade gerapporteerd, gewoonlijk gekenmerkt door een cholestatisch klinisch beeld, ongeveer tien dagen na het begin van de behandeling met vitamine K-antagonisten.⁸

Contra-indicaties:

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.⁷
- Acute bacteriële endocarditis.⁷
- Zwangerschap.⁷
- Leverinsufficiëntie.⁷

2.1.2.7.3. Directe orale anticoagulantia (DOAC)

Eventuele ongewenste effecten op lange termijn zijn nog niet gekend.

- Bloeding: het risico neemt toe bij nierinsufficiëntie.⁷
- Gastro-intestinale stoornissen⁷.
- Zelden: trombopenie⁷.
- Gastro-intestinale bloedingen: statistisch significante toename met DOAC in hoge dosis (dabigatran etexilaat 300 mg per dag, rivaroxaban 20 mg per dag, apixaban 10 mg per dag en edoxaban 60 mg per dag) versus warfarine (RR = 1,25; 95 % BI 1,01 tot 1,55)⁹
- Dabigatran: vermoeden van licht verhoogd risico op myocardinfarct.⁷ (Zie hoofdstuk 'Dabigatran en myocardinfarct').

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.⁷
- Leveraandoening geassocieerd met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico.⁷
- Kunstkleppen (Formele contra-indicatie voor dabigatran, niet aanbevolen voor de andere DOAC).⁷
- Dabigatran: ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring <30 mL/minuut).⁷

⁸ Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006.

⁹ Folia Pharmacotherapeutica, mei 2014

2.1.2.7.3.1. Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product: apixaban¹⁰

Tabel 15. Bijwerkingen ingedeeld op basis van de Systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voor respectievelijk VTEp, NVVKF en VTEt

Systeem/Orgaanklasse	Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan (VTEp)	Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVVKF, met één of meerdere risicofactoren (NVVKF)	Behandeling van DVT en LE, en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
Anemie	Vaak	-	-
Trombocytopenie	Soms	-	-
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Zelden	Soms	
Pruritus	Soms	Soms	Soms
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
Bloeding van de hersenen	-	Soms	Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>			
Oghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Zelden	Vaak	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Soms	-	-
Intra-abdominale bloeding	-	Soms	-
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak
Hemoptysis	Zelden	Soms	Soms
Bloeding in het ademhalingsstelsel	-	Zelden	Zelden
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
Nausea	Vaak	-	-
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Vaak
Hemorroidale bloeding, mondbloeding	-	Soms	-
Bloederige feces	Soms	Soms	Soms
Rectale bloeding, bloedend tandvlees	Zelden	Vaak	Vaak

¹⁰ ema.europa.eu. (2017). Eliquis – Summary of product characteristics (SmPC) [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf [accessed 31 Aug. 2017]



Retroperitoneale bloeding	-	Zelden	-
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
Transaminasen verhoogd, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd gamma-glutamyltransferase, afwijkende leverfunctietest, verhoogd bloodalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed	Soms	-	-
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
Huiduitslag	-	Soms	-
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			
Spierbloeding	Zelden	-	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
Hematurie	Soms	Vaak	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	-	Soms	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
Bloeding op de toedieningsplaats	-	Soms	-
<i>Onderzoeken</i>			
Occult bloed positief	-	Soms	Soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>			
Kneuzing	Vaak	Vaak	Vaak
Postprocedurele bloeding (waaronder postprocedureel hematoom, wondbloeding, hematoom op punctieplaats van bloedvat en bloeding op katheterplaats), wondsecretie, bloeding op de plaats van een incisie (waaronder hematoom op incisieplaats), operatieve bloeding	Soms	-	-
Traumatische hemorragie, postprocedurele bloeding, bloeding op de incisieplaats	-	Soms	Soms

2.1.2.7.3.2. Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product: dabigatran¹¹

Tabel 16. Bijwerkingen ingedeeld op basis van de Systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

System/Orgaanklasse	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Verlaagd hemoglobine	Vaak
Anemie	Soms
Verlaagd hematocriet	Soms
Trombocytopenie	Zelden
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Angio-oedeem	Zelden
Urticaria	Zelden
Uitslag	Zelden
Pruritus	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Intracraniale bloeding	Zelden
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Hematomen	Soms
Wondbloeding	Soms
Bloedingen	Zelden
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Epistaxis	Soms
Hemoptoë	Zelden
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Gastro-intestinale bloeding	Soms
Rectale bloeding	Soms
Hemorroidale bloeding	Soms
Diarree	Soms
Misselijkheid	Soms
Braken	Soms
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Zelden
Gastro-oesofagitis	Zelden
Gastro-oesofageale refluxziekte	Zelden
Buikpijn	Zelden
Dyspepsie	Zelden
Dysfagie	Zelden
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Abnormale leverfunctie/abnormale leverfunctietest	Vaak

¹¹ ema.europa.eu. (2017). Pradaxa – Summary of product characteristics (SmPC) [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [accessed 31 Aug. 2017]



Toegenomen alanine-aminotransferase	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms
Verhoogde leverenzymen	Soms
Hyperbilirubinemie	Soms
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Huidbloeding	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Hemartrose	Soms
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden
Bloederige afscheiding	Zelden
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Traumatische bloeding	Soms
Postprocedurele hematomen	Soms
Postprocedurele bloeding	Soms
Postprocedurele afscheiding	Soms
Wondsecretie	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Zelden
Postoperatieve anemie	Zelden
<i>Chirurgische en medische verrichtingen</i>	
Wonddrainage	Zelden
Postprocedurele drainage	Zelden

2.1.2.7.3.3. Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product: edoxaban¹²

Tabel 17. Bijwerkingen ingedeeld op basis van de Systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Anemie	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Overgevoeligheid	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Allergisch oedeem	Zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Intracraniale bloeding (ICH)	Soms
Subarachnoïdale bloeding	Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>	
Conjunctiva/Sclerabloeding	Soms
Intraoculaire hemorrhagie	Soms
<i>Hartaandoeningen</i>	
Pericardhemorragie	Zelden
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Overige hemorrhagie	Soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas - en mediastinumaandoeningen</i>	
Bloedneus	Vaak
Haemoptysis	Soms
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Buikpijn	Vaak
Bloeding in het onderste deel van het maagdarmkanaal	Vaak
Bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal	Vaak
Orale/Farynxbloeding	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Retroperitoneale hemorrhagie	Zelden
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Bilirubine in bloed verhoogd	Vaak
Gammaglutamyltransferase verhoogd	Vaak
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Soms
Transaminasen verhoogd	Soms
Aspartaataminotransferase verhoogd	Soms
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Cutane wekedelenbloeding	Vaak
Rash	Vaak

¹² ema.europa.eu. (2017). *Pradaxa – Summary of product characteristics (SmPC)* [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [accessed 31 Aug. 2017]



Pruritus	Vaak
Urticaria	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Intramusculaire bloeding (geen compartimentsyndroom)	Zelden
Intra-articulaire hemorragie	Zelden
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Macroscopische hematurie/uretrale bloeding	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Vaginale bloeding	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Bloeding op een injectieplaats	Vaak
<i>Onderzoeken</i>	
Leverfunctietest abnormaal	Vaak
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep	Soms
Subdurale hemorragie	Zelden
Bloedverlies tijdens ingrepen	Zelden

2.1.2.7.3.4. Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de Kenmerken van het Product: rivaroxaban¹³

Tabel 18. Bijwerkingen ingedeeld op basis van de Systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Anemie	Vaak
Trombocytemie	Soms
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Allergische reactie	Soms
Allergische dermatitis	Soms
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Cerebrale en intracraniale hemorragie	Soms
Syncope	Soms
<i>Oogaandoeningen</i>	
Hemorragie van de ogen	Vaak
<i>Hartaandoeningen</i>	
Tachycardie	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Hypotensie	Vaak
Hematoom	Vaak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Epistaxis	Vaak
Bloed ophoesten	Vaak
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Tandvleesbloeding	Vaak
Hemorragie van het maagdarmkanaal	Vaak
Gastro-intestinale end abdominale pijn	Vaak
Dyspepsie	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Obstipatie	Vaak
Diarree	Vaak
Braken	Vaak
Droge mond	Soms
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Abnormale leverfunctie	Soms
Geelzucht	Zelden
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Pruritus	Vaak
Huiduitslag	Vaak
Ecchymose	Vaak
Cutane en subcutane hemorragie	Vaak

¹³ ema.europa.eu. (2017). Xarelto – Summary of product characteristics (SmPC) [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [accessed 31 Aug. 2017]



Urticaria	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Pijn in de extremiteiten	Vaak
Hemartrose	Soms
Spierhemorragie	Zelden
Compartimentsyndroom secundair aan een bloeding	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Urogenitale hemorragie	Vaak
Verminderde nierfunctie	Vaak
Nierfalen/ acuut nierfalen secundair aan een bloeding welke een hypoperfusie kan veroorzaken	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Koorts	Vaak
Perifeer oedeem	Vaak
Verminderde algehele kracht en energie	Vaak
Zich onwel voelen	Soms
Gelokaliseerd oedeem	Zelden
<i>Onderzoeken</i>	
Verhoogde transaminasen	Vaak
Verhoogd bilirubine	Soms
Verhoogd alkalische fosfatase	Soms
Verhoogd LDH	Soms
Verhoogd lipase	Soms
Verhoogd amylase	Soms
Verhoogde GGT	Soms
Verhoogd geconjugeerd bilirubine	Zelden
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Postprocedurele hemorragie	Vaak
Vasculair pseudoaneurysma	Zelden

2.2. Wat zeggen de deskundigen? (Heidbuchel 2017b, Verhamme/Vanassche 2017, Rydant 2017, Van Brabandt 2017)

2.2.1. Heidbuchel (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Voorkeur voor DOAC of VKA in patiënten met VKF?

De ESC-richtlijnen zijn erg strikt in dit opzicht: in VKF-patiënten die in aanmerking komen voor anticoagulatie is er een duidelijke voorkeur voor behandeling met DOAC (het is een klasse 1, LOE A, indicatie, de sterkst mogelijke) eerder dan met VKA. (Kirchhof 2016) Deze voorkeur is gebaseerd op het feit dat DOAC een significant en consistent hoger netto klinisch voordeel bieden dan VKA (hoewel de definitie van 'netto klinisch voordeel' erg verschillend kan zijn en idealiter zou moeten worden gewogen voor de invloed op de levenskwaliteit van de verschillende uitkomsten). Bovendien hebben DOAC een onmiskenbaar voordeel t.a.v. VKA op het vlak van mortaliteit, en dit geldt zowel voor DOAC in het algemeen (in meta-analyses), maar ook voor sommige DOAC in hun respectieve fase III-studies (bijv. apixaban in ARISTOTLE; bijv. dabigatran bij een combinatie van beide onderzoeksgroepen; het is mogelijk dat de statistische power in andere onderzoeken onvoldoende was om tot dezelfde conclusies te komen inzake voordeel op het vlak van mortaliteit). Als klinisch wetenschapper heeft het argument



dat “een ischemische CVA optreedt en een bloeding wordt veroorzaakt” geen waarde: we moeten op een objectieve, niet-emotionele manier naar de gegevens kijken en ze als zodanig ook uitleggen, zowel aan collega’s als aan patiënten. De gegevenssets over DOAC versus VKA in voorkamerfibrillatie (VKF) behoren tot de grootste en meest consistente gegevenssets uit de klinische geneeskunde en hebben betrekking op een breed spectrum van patiënten.

Men zou kunnen stellen dat in patiënten met optimale INR-controle dit netto klinisch voordeel geringer is of zelfs onbestaande, aangezien er geen interactie was met het kwartiel van centrumgebaseerde INR-controle op de ischemische uitkomsten hoewel in de meeste onderzoeken (behalve ROCKET-AF) het voordeel op het vlak van bloeding behouden bleef. (Carmo 2017) In de richtlijnen werd dit echter niet opgenomen als een reden om hun aanbeveling om “de voorkeur te geven aan DOAC” af te zwakken of aan te passen omwille van volgende argumenten:

- 1) het is bekend dat INR-controle in real-life zwakker is dan in klinische onderzoeken; (Claes 2005)
- 2) er was een consistent lager percentage intracraniale bloeding (ICH) in DOAC-patiënten, ook in centra met een goede INR-controle;
- 3) het is bekend dat de meeste ICH in VKA-patiënten optreden bij patiënten met een INR tussen 2 en 3;
- 4) VKF-patiënten worden behandeld op lange termijn en INR-stabiliteit zal moeilijker worden naarmate de patiënten ouder worden en meer comorbiditeiten krijgen, terwijl in DOAC-onderzoeken werd aangetoond dat zelfs in de meest kwetsbare patiëntenpopulaties, het netto klinisch voordeel van DOAC op VKA werd behouden; (Kato 2016, Steffel 2016)
- 5) de voorkeur van de patiënt, ook al is dit een moderne hype, wordt zelden gebruikt als bepalende factor voor de behandeling; voor VKF-patiënten die anticoagulatie nodig hebben, wordt duidelijk de voorkeur gegeven aan DOAC t.o.v. VKA-therapie. (Zolfaghari 2015)

Een intrigerend nieuw gebied zijn patiënten met een eerdere intracraniale bloeding. Hoewel deze patiënten werden uitgesloten van alle onderzoeken met DOAC in VKF-patiënten wijzen gegevens uit de praktijk erop dat patiënten die opnieuw starten met anticoagulatie het beter doen dan patiënten bij wie de OAC niet opnieuw wordt hervat. Dit heeft geleid tot gedetailleerde richtlijnen voor klinische situaties waarin hervatting van OAC kan worden overwogen na een intracraniale bloeding en waarin duidelijk een voorkeur wordt uitgesproken om dit te doen met een DOAC eerder dan met een VKA gezien het consistente, zeer aanzienlijke en significant lagere percentage intracraniale bloeding bij patiënten die worden behandeld met DOAC in vergelijking met patiënten die worden behandeld met VKA (zowel in de fase III-onderzoeken als in latere real-world gegevenssets).

Er kan enige bezorgdheid zijn over het feit dat langetermijngegevens voor DOAC ontbreken in vergelijking met gegevens voor VKA-behandeling, aangezien de opvolging in de klinische hoofdstudies tussen 1,8 en 2,8 jaar bedroeg. Er is echter geen enkele aanwijzing dat het klinisch voordeel op lange termijn lager zou zijn dan voor VKA, of lager dan dat vastgesteld in de onderzoeken, in tegendeel. Meerdere gegevenssets uit de praktijk wezen niet op bezorgdheid op het vlak van veiligheid en bevestigden grotendeels de bevindingen uit de onderzoeken. Er zijn voorlopige gegevens die erop lijken te wijzen dat de achteruitgang van de nierfunctie waarvan bekend is dat die het gevolg is van een behandeling met VKA, niet wordt vastgesteld bij DOAC-patiënten. (Bohm 2015) In patiënten bij wie de nierfunctie afnam na verloop van tijd (wat kan worden verwacht bij alle VKF-patiënten over een lange opvolgingsperiode) werd het netto klinisch voordeel van de DOAC bovendien behouden. (Fordyce 2016, Hijazi 2016)

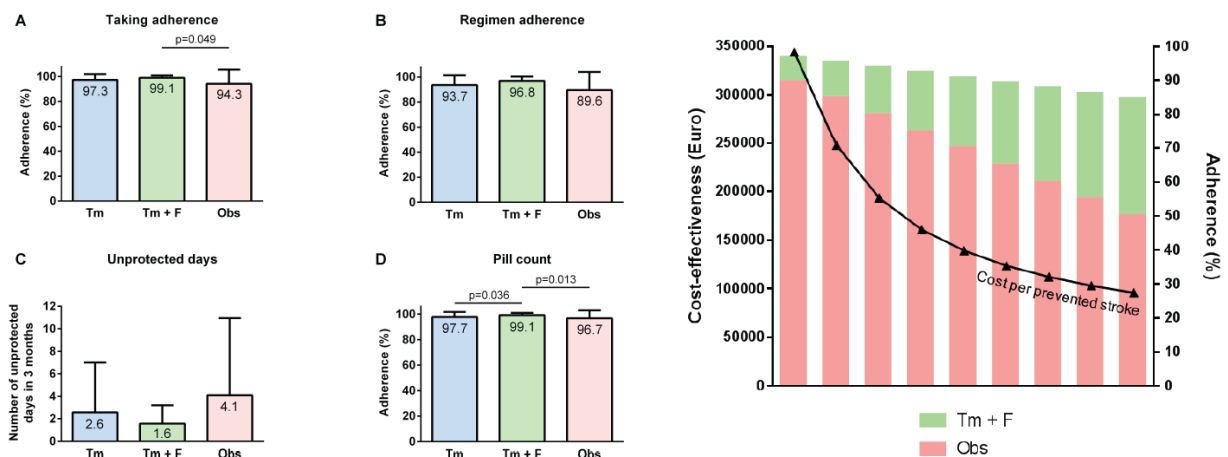
Er is terecht bezorgdheid over de persistentie van de antistollingstherapie, hoewel dit zowel voor VKA als voor DOAC geldt. Terwijl de fase III-onderzoeken geen verschillende persistentie voor therapie aantoonde voor DOAC versus VKA, is dit wel het geval in gegevenssets uit de praktijk. (Beyer-Westendorf 2016, Lamberts 2017) De redenen voor het stopzetten worden nog slecht begrepen (met inbegrip van de Belgische gegevens) en waarschijnlijk liggen meerdere factoren aan de basis ervan, vaak geassocieerd met intercurrente gebeurtenissen. De observationele gegevens kunnen ook worden beïnvloed door het feit dat jongere patiënten die niet in aanmerking komen voor een OAC-behandeling



op lange termijn, maar die wel een korte termijn OAC-behandeling nodig hebben (bijv. rond cardioversie of ablatie) nu bij voorkeur worden behandeld met een DOAC die dan later (terecht) wordt stopgezet.

Hoewel therapietrouw cruciaal is voor de verwachte effecten van de behandeling, en hoewel INR een hulpmiddel kan zijn om VKA-therapietrouw te 'controleren', beschouwen de ESC-richtlijnen of de EHRA- Practical Guide opvolging van INR niet als de belangrijkste manier om VKA-therapietrouw te optimaliseren. Therapietrouw hangt voornamelijk af van de motivatie van de patiënt, die zich verantwoordelijk moet voelen voor zijn/haar medische resultaten. De VKA-inname door patiënten kan zelfs onregelmatig zijn vanwege de INR-meting zelf die slechts op specifieke tijdpunten gebeurt. Voor motivatie is een goede educatie van patiënten en hun zorgverleners nodig. Onze onderzoeksgroep heeft de impact onderzocht van geïndividualiseerde educatie, gecombineerd met een dagelijkse elektronische meting van DOAC-inname (Desteghe et al, Eur Heart J, in publicatie). (Desteghe 2017) Onze gegevens toonden dat deze aanpak leidt tot therapietrouwwaarden boven 93% en een verdere verbetering na installatie van op monitoring op afstand gebaseerde persoonlijke feedback (tot 97%). Dergelijke aanpak is economisch niet haalbaar voor elke DOAC-patiënt, maar een doelgericht gebruik van dergelijke therapietrouwmetingen kan kosteneffectief zijn voor patiënten met een hoog risico op beroerte of bloeding en/of een verwachte lage therapietrouw (zoals werd berekend in ons manuscript). Het is duidelijk dat verder onderzoek in grootschaliger studies noodzakelijk is, maar we hebben wel het concept bewezen dat verbeterde therapietrouw door middel van verbeterde educatie resultaten geeft. (Desteghe 2017)

Figuur 8.



2.2.2. Verhamme/Vanassche (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

2.2.2.1. Inleiding

De voordelen van anticoagulatie voor de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) en voor de preventie van aan voorkamerfibrillatie (VKF) gerelateerde beroerte werden duidelijk aangetoond in klinische onderzoeken tijdens de voorbije 50 jaar. Vitamine K-antagonisten (VKA) waren lange tijd de enige optie voor orale anticoagulatie. Aangezien er geen alternatief beschikbaar was, werden de klinische gegevens uit studies met VKA gebruikt als basis om anticoagulatie te geven aan alle patiënten, hoewel er voor specifieke subgroepen weinig bewijsmateriaal voorhanden was.

De klinische ontwikkeling van een nieuwe klasse orale anticoagulantia, de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC), biedt klinisch artsen nu de mogelijkheid te evalueren welke behandeling de



beste keuze is voor verschillende patiëntsubgroepen. Met de beschikbaarheid van grootschalige, hoogwaardige, gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, gevolgd door grootschalige fase IV gegevenssets, is onze kennis over anticoagulatie sterk vooruitgegaan tijdens de voorbije 10 jaar.

Als resultaat van deze nieuwe gegevens over zowel VKA als DOAC, werden de directe orale anticoagulantia (DOAC: apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban) de aanbevolen voorkeursbehandeling in internationale wetenschappelijke richtlijnen voor patiënten met ofwel VKF (Kirchhof 2016) als VTE (Kearon 2016). Deze toenemende hoeveelheid gegevens biedt bovendien de mogelijkheid om op bewijs gestoelde specifieke aanbevelingen te doen in verschillende belangrijke klinische scenario's, daar waar de behandeling vroeger gebaseerd was op alleen de mening van de deskundige.

Voor de meeste patiënten geven artsen de voorkeur aan DOAC omdat deze geneesmiddelen doeltreffend zijn bij de behandeling en preventie van trombotische voorvallen, omdat deze geneesmiddelen minder ernstige bloedingen veroorzaken en omdat ze gebruiksvriendelijker zijn. Tegenwoordig worden DOAC veel gebruikt bij verschillende trombo-embolische aandoeningen, waaronder de behandeling en secundaire preventie van VTE en de preventie van beroerte in VKF-patiënten, terwijl VKA de gouden standaard blijven in patiënten met mechanische hartkleprothesen.

DOAC worden toegediend aan vaste doseringsschema's, ofwel eenmaal per dag (OD), ofwel tweemaal per dag (BID). De dosering wordt bepaald volgens indicatie, leeftijd, creatinineklaring, lichaamsgewicht, bloedingsrisico en het gebruik van concomitante geneesmiddelen die werken als sterke P-glycoproteïneremmers. DOAC vertonen meer voorspelbare farmacokinetische en farmacodynamische kenmerken dan VKA. Bijgevolg is het routinematig controleren van de coagulatie niet vereist, hoewel het meten van de geneesmiddelconcentraties en de antistollende werking haalbaar is.

De verbeterde klinische uitkomsten van DOAC in vergelijking met VKA werden consistent aangetoond in grootschalige fase III klinische onderzoeken en in multiële analyses van 'real world data', dit zijn o.a. fase IV studies, registers en retrospectieve analyses van verzekeringsclaims en elektronische medische dossiers. In het geval van specifieke patiëntenpopulaties en in specifieke klinische scenario's zijn er echter soms nog onvoldoende gegevens beschikbaar die klinisch artsen kunnen helpen bij een optimale keuze van anticoagulantia (VKA of DOAC), het verkiezen van de ene DOAC boven de andere, of de optimale dosering van een bepaalde DOAC.

Tot deze klinische situaties behoren het management van patiënten met extreme kenmerken: hoogbejaarden, erg kwetsbare patiënten, patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, patiënten met een voorgeschiedenis van bloeding, patiënten met extremen in lichaamsgewicht, patiënten met polyfarmacie of met bekende geneesmiddelinteracties, patiënten met comorbiditeiten zoals kanker, hematologische aandoeningen (bijv. trombocytopenie) of die duale antiplaatjetherapie nodig hebben omwille van een coronaire hartziekte of stenting.

Deze klinische situaties, waarvoor maar beperkt bewijsmateriaal beschikbaar was, werden de afgelopen jaren veel besproken. Internationale en nationale wetenschappelijke verenigingen hebben klinisch artsen advies gegeven in praktische richtlijnen, zoals de EHRA Practical Guide door Heidbuchel et al (Heidbuchel 2013). Deze praktische richtlijnen vullen de op bewijs gestoelde richtlijnen aan en behandelen klinische situaties waarin artsen concrete gedeelde beslissingen moeten nemen samen met de patiënten.

Op dit zich zeer snel evoluerende gebied blijven er echter leemten in de kennis en hierdoor kunnen dilemma's ontstaan voor patiënten, artsen en gezondheidszorgsystemen. Opmerkelijk is dat deze analyses ook veel leemten in de kennis over VKA en (laagmoleculairgewicht)heparines aan het licht



brachten omdat deze patiëntengroepen nooit diepgaand werden onderzocht in het VKA-tijdperk. Het betreft hier dan vooral de erg kwetsbare hoogbejaarde patiënten en de patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Hier concentreren we ons op een aantal van deze klinische situaties die een uitdaging blijven vormen voor artsen bij het beoordelen van de antitrombotische strategie die het ultieme evenwicht biedt tussen werkzaamheid en veiligheid: 1) kankerpatiënten, 2) patiënten met een indicatie voor (duale) antiplaatjetherapie, 3) hoogbejaarde patiënten en 4) patiënten met nierinsufficiëntie.

2.2.2.2. Kankerpatiënten: voorkamerfibrillatie (VKF)

Veel bejaarde kankerpatiënten lijden ook aan voorkamerfibrillatie. Omdat kanker vaak hypercoagulabiliteit (verhoogde stolbaarheid van het bloed) veroorzaakt, hebben deze patiënten een verhoogd risico op zowel arteriële als veneuze trombo-embolie. Welke de optimale antistollingsstrategie is in deze erg heterogene patiëntenpopulatie is echter niet goed gedefinieerd. Omdat een VKA-behandeling vaak ingewikkeld is, krijgen veel van deze VKF-patiënten geen anticoagulatie of krijgen ze LMWH's, op een vergelijkbare manier als bij de aanbevolen behandeling voor VTE. Het is belangrijk op te merken dat de optimale LMWH-dosis voor patiënten met voorkamerfibrillatie bij de preventie van beroerte en arteriële trombo-embolie nog nooit werd onderzocht.

Subgroepanalyses en praktijkgegevens wijzen erop dat de relatieve werkzaamheid en veiligheid van DOAC vergeleken met VKA ook bij deze meer problematische patiënten met kanker en VKF, wordt behouden (Heidbuchel 2013). Vandaar dat, sinds de komst van DOAC, ook patiënten met VKF en kanker worden behandeld met DOAC voor preventie van beroerte als wordt geoordeeld dat de eventueel voordelen van een dergelijke behandeling opwegen tegen de risico's ervan. Inderdaad, omwille van het meer voorspelbare farmacokinetisch/farmacodynamisch-profiel van DOAC en de verhoogde flexibiliteit om de behandeling stop te zetten en weer te hervatten in geval van invasieve procedures, worden DOAC beschouwd als de meer gebruiksvriendelijke behandeling in vergelijking met VKA, hoewel bewijsmateriaal bij deze erg heterogene populatie eerder schaars is.

2.2.2.3. Patiënten met een indicatie voor (duale) antiplaatjetherapie

Antibloedplaatjetherapie is de hoeksteen van secundaire preventie van arteriële trombose. Duale antibloedplaatjetherapie heeft voordelen voor patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) en na het plaatsen van een stent (stenting). Het optimale management van patiënten met zowel een indicatie voor anticoagulatie (omwille van VKF, VTE of mechanische hartklep) en antibloedplaatjetherapie is een hele uitdaging. Veel studies, waarvan sommige vrij recent terwijl andere bijna tot de geschiedenis van de geneeskunde behoren, geven aanwijzingen om het management voor deze patiënten te verbeteren.

2.2.2.3.1. Antibloedplaatjetherapie en anticoagulatie voor stabiele atherosclerose: combineren of niet combineren?

Historische studies hebben aangetoond dat VKA minstens even doeltreffend of zelfs meer doeltreffend zijn dan lage doses aspirine voor de secundaire preventie van atherotrombotische voorvallen, maar het overmatig bloeden dat optreedt met VKA weegt zwaarder dan de voordelen. Vandaar dat VKA niet de voorkeursoptie zijn voor de secundaire preventie van atherotrombose en de reden waarom de bloedplaatjesaggregatieremmers dit domein blijven overheersen.



Bloedplaatjesaggregatieremmers zijn daarentegen minder doeltreffend dan zowel VKA als DOAC bij de behandeling en secundaire preventie van VTE en ter preventie van VKF-gerelateerde beroerte. Daarom is voor deze patiënten anticoagulatie noodzakelijk. In studies werd aangetoond dat in patiënten met een indicatie voor langdurige anticoagulatie, de toevoeging van een bloedplaatjesaggregatieremmer aan de antistollingstherapie het risico van bloeding verhoogt zonder zinvolle aanvullende antitrombotische bescherming te bieden. Dit werd vastgesteld voor zowel VKA als voor DOAC.

Daarom bestaat er voor patiënten met een stabiele atherosclerotische aandoening en een indicatie voor langdurige anticoagulatie geen indicatie om routinematig een bloedplaatjesaggregatieremmer te combineren met de anticoagulatie. Hoewel de combinatie van bloedplaatjesaggregatieremmers en anticoagulatie het risico op bloeding verhoogt, werd geen interactie met het type anticoagulatie opgemerkt. Vandaar dat de relatieve veiligheid van DOAC versus VKA ook wordt behouden bij patiënten die aanvullende bloedplaatjesaggregatieremmers krijgen.

Patiënten met stabiele coronaire hartziekte of stabiele perifere slagaderziekte die een DOAC aan een therapeutische dosis krijgen voor VKF of VTE hebben dus geen indicatie voor het routinematig combineren van anticoagulatie met bloedplaatjesaggregatieremmers, en dit wordt ook bevestigd door de internationale richtlijnen (Kirchhof 2016).

De combinatie van anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmers kan echter worden overwogen voor welbepaalde patiënten met een voorgeschiedenis van multipiele/complex/gecompliceerde coronaire stenting met verhoogd risico op stenttrombose of voor patiënten met polyvasculaire ziekte, na zorgvuldige overweging van het verhoogde bloedingsrisico. Opmerkelijk is dat in de recente COMPASS-studie werd aangetoond dat een lage dosis rivaroxaban (2,5 mg BID) met aspirine 100 mg het aantal grote cardiovasculaire voorvallen en de mortaliteit significant verminderde in patiënten met stabiele en coronaire hartziekte, waardoor de therapeutische opties voor deze patiënten in de toekomst zouden kunnen worden uitgebreid. (Eikelboom 2017).

2.2.2.3.2. Antibloedplaatjestherapie en anticoagulatie voor onstabiele atherosclerotische ziekte: hoe combineren?

In tegenstelling tot stabiele coronaire hartziekte, toonden eerdere studies zoals de STARS-studie aan dat orale anticoagulatie (VKA) inferieur is aan duale antibloedplaatjestherapie (DAPT) in het kader van een acuut coronair syndroom met implantatie van een coronaire stent. Anderzijds is DAPT minder doeltreffend bij het voorkomen van VKF-gerelateerde beroerte vergeleken met anticoagulantia (VKA of DOAC).

Voor het bieden van maximale bescherming tegen zowel beroerte als stenttrombose, werd triple therapie bestaande uit een VKA en twee bloedplaatjesaggregatieremmers als de 'gouden standaard' beschouwd in patiënten met VKF of met mechanische hartkleppen die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergingen of een acuut coronair syndroom (ACS) kregen. Deze aanbeveling was gebaseerd op het geven van maximale antitrombotische bescherming, maar werd niet gevalideerd in klinische onderzoeken tot een Belgisch-Nederlandse gezamenlijke studie onder leiding van Dr. Dewilde de overmatige bloeding die optrad bij dergelijke strategie onder de aandacht bracht in vergelijking met duale therapie (VKA plus clopidogrel) (Dewilde 2013). Belangrijk was ook dat de overmatige bloeding de werkzaamheid van de triple therapie in gevaar bracht in vergelijking met duale therapie.

Naarmate steeds meer patiënten werden behandeld met DOAC vergeleken recente studies verschillende combinaties op basis van VKA of DOAC met verschillende combinaties van bloedplaatjesaggregatieremmers. Recent behandelden twee veiligheidsstudies de meest optimale



behandeling van patiënten met VKF na PCI met rivaroxaban (PIONEER-PCI) (Gibson 2016) en dabigatran (RE-DUAL PCI) (Cannon 2017). In deze studies, die vergelijkbaar zijn met de WOEST-studie, werd de verhoogde veiligheid aangetoond van een DOAC gecombineerd met één enkele bloedplaatjesaggregatieremmer (de thienopyridine clopidogrel was de meest onderzochte bloedplaatjesaggregatieremmer) vergeleken met triple of duale therapie met warfarine, zonder een klinisch significante tendens van gewijzigde werkzaamheid, alhoewel deze studies niet de power hadden om non-inferioriteit aan te tonen voor de werkzaamheidsuitkomsten. Studies met apixaban en edoxaban zijn nog bezig en omvatten ook een groter aantal patiënten die worden behandeld met nieuwe bloedplaatjesaggregatieremmers zoals ticagrelor en prasugrel.

Deze studies vergemakkelijken het management van deze hoogrisicopatiënten die nood hebben aan zowel een doeltreffende bescherming tegen trombo-embolische en atherotrombotische voorvallen, als aan het verbeteren van de veiligheid van de antitrombotische therapie in deze hoogrisicopopulatie. Ze laten toe om de duur van de duale antibloedplaatjestherapie tot een minimum te beperken of, wanneer voortgezette toediening van duale antibloedplaatjestherapie noodzakelijk wordt geacht, om een laaggedoseerde DOAC aan te bieden als alternatief voor de meeste patiënten.

Talrijke richtlijnen, opgesteld door verschillende wetenschappelijke verenigingen, zijn beschikbaar om de klinisch arts te begeleiden; ze worden vaak bijgewerkt wanneer nieuwe studies nieuwe belangrijke inzichten aan het licht brengen. In de meest recente ESC-richtlijnen voor het management van myocardinfarct met zowel non-ST-verhoging als met ST-verhoging, worden gedetailleerde aanwijzingen voor deze situatie gegeven, op basis van dit nieuw beschikbaar bewijsmateriaal. Daarnaast heeft de ESC recent een bijgewerkte richtlijn gepubliceerd over het management van DAPT, ook voor patiënten die nood hebben aan een langetermijnbehandeling met anticoagulantia. (Valgimigli 2017).

2.2.2.4. Hoogbejaarde patiënten

Recent was er discussie over de aanvaardbaarheid van anticoagulatie (VKA) bij tachtigjarigen, aangezien het bloedingsrisico en het risico op vallen de voordelen van preventie van beroerte zou beperken. Bij deze patiënten werden VKA helemaal niet opgestart of werd een poging daartoe snel stopgezet en werd voor de antitrombotische behandeling overgeschakeld naar laaggedoseerd aspirine. Prospectieve studies hebben in deze situaties echter duidelijk het voordeel aangetoond van anticoagulatie versus geen anticoagulatie in dit cohort van oudere patiënten (Mant 2007). Tegenwoordig wordt antitrombotische behandeling besproken bij negentig- en honderdjarigen.

Een recente mijlpaal is het inzicht dat laaggedoseerde aspirine niet erg werkzaam is voor de primaire en secundaire preventie van zowel VTE als beroerte in VKF-patiënten vergeleken met warfarine of DOAC. Aspirine werd teveel gebruikt bij hoogbejaarden omwille van de angst voor bloedingen met VKA en het ongemak van VKA-management. Belangrijk is dat in recente studies ook het veel hogere bloedingsrisico met aspirine bij bejaarden aan het licht werd gebracht.

Andere inzichten die uiteindelijk leidden tot een verbeterde behandeling voor bejaarden was de consistente vaststelling dat de meest gevreesde complicatie van anticoagulatie, nl. intracerebrale bloeding en hemorragische beroerte, met meer dan de helft verminderden bij het gebruik van DOAC in vergelijking met VKA. Dit wordt ten dele verklaard door een verschillend bloedingspatroon met DOAC in vergelijking met VKA, maar er moet onmiddellijk aan worden herinnerd dat patiënten met zwakke gastro-intestinale mucosa meer risico lopen op met DOAC-geassocieerde maagdarmbloedingen.

Dankzij de grote fase III-onderzoeken met DOAC versus VKA zijn er gegevens beschikbaar gekomen over een zeer grote subgroep van bejaarde patiënten die contrasteren met de kleinschaligheid van



de VKA-onderzoeken van de laatste decennia. Meer dan 20.000 patiënten ouder dan 75 jaar namen deel aan deze fase III-onderzoeken. Na een grondige studie van de literatuur (zoals samengevat in de bibliografie voor de consensusvergadering van het RIZIV), wordt duidelijk dat de absolute voordelen van DOAC versus VKA in deze hoogrisicopopulatie aanzienlijk groter zijn dan bij jongere patiënten die minder risico hebben op zowel trombose als op bloedingsvoorvallen.

Diepgaande studie (zie bibliografie) zal ook het verhoogde risico op grote en klinisch relevante bloeding aan het licht brengen. Zelfs wanneer er minder ernstige of levensbedreigende bloedingen optreden bij ouderen in vergelijking met VKA, toch blijft bloeding een belangrijk punt van zorg. Bloeding, zelfs indien niet ernstig, leidt vaak tot de stopzetting van de anticoagulatie en verklaart waarom bloeding naar voren komt als een risicofactor voor trombotische voorvallen.

Zelfs al is de vrees voor bloedingen bij ouderen wanneer wordt gestart met DOAC gegrond, toch zou de vrees voor een beroerte wanneer geen anticoagulatie wordt gebruikt, de voornaamste drijfveer moeten zijn voor de meeste patiënten en artsen. Gepersonaliseerd management in patiënten met comorbiditeiten of cognitieve achteruitgang is in die gevallen zeker gerechtvaardigd. Opmerkelijk is dat het risico op cognitieve achteruitgang lager kan zijn bij VKF-patiënten die anticoagulatie krijgen, hetgeen in een recente studie werd vastgesteld (Friberg 2017).

Ondanks het grote aantal patiënten ouder dan 75 jaar dat deelnam aan fase III-onderzoeken, bevatten deze studies relatief weinig hoogbejaarde patiënten. Patiënten in klinische onderzoeken vertegenwoordigen bovendien meestal ook een fittere en gezondere subset van patiënten. Daarom zijn het toenemende aantal fase IV-verslagen een erg belangrijke aanvullende gegevensbron om na te gaan of het gebruik van DOAC in een minder selecte patiëntengroep dezelfde voordelen zou behouden als die vastgesteld in de klinische onderzoeken. Het is geruststellend te zien dat deze fase IV-studies sterk in de lijn liggen van de prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeksbevindingen (Nielsen 2017).

Artsen maken er zich zorgen over dat de dosis voor een optimale langetermijn persistentie van de behandeling nog niet duidelijk gedefinieerd is voor hoogbejaarden of voor erg kwetsbare bejaarden. Deze patiënten werden inderdaad niet gerekruteerd voor fase III-onderzoeken. Dit kan ten dele verklaren waarom aangepaste doses meer worden gebruikt dan kan worden verwacht op basis van de door de Samenvatting van de Kenmerken van het Product gedefinieerde criteria voor dosisverlaging. Toekomstige studies zouden zich hierover moeten buigen. Het is nuttig eraan te herinneren dat in deze populaties de historische comparator voor (aangepaste dosis) DOAC niet VKA zijn, maar het ontbreken van een antitrombotische behandeling of laaggedoseerd aspirine. Onderzoeken bij tachtig- en negentigjarigen vormen een hele uitdaging, maar de maatschappij moet deze uitdaging aangaan.

2.2.2.5. Patiënten met nierinsufficiëntie

2.2.2.5.1. Terminale nierinsufficiëntie of hemodialyse

Patiënten met nierinsufficiëntie lopen verhoogd risico zowel op trombotische voorvallen als op bloedingen. VKA hebben een berucht hoog bloedingspercentage, wat ten dele te wijten is aan de kwetsbaarheid van deze patiënten (en hun bloedvaten). Er is enig bewijs dat VKA atherosclerose (vaatverkalking) bevorderen, vooral in deze populatie die vatbaar is voor atherosclerose, omdat VKA ook het vitamine K afhankelijke matrix gla proteïne (MGP) remmen, en dit is een remmer van atherosclerose. Dus, ondanks het uiterst hoge risico op trombotische voorvallen, is men het er nog steeds niet over eens of VKA klinisch zinvolle voordelen bieden aan patiënten die hemodialyse nodig hebben of aan patiënten met terminale nierinsufficiëntie.



Voor deze patiënten bestaan er ook geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van DOAC, zelfs al heeft apixaban een door de FDA goedgekeurde indicatie voor gebruik bij hemodialysepatiënten. Alle DOAC worden gedeeltelijk geklaard via de nieren en dit is een belangrijke reden waarom een evaluatie van de nierfunctie verplicht is tijdens de opvolging.

Er zijn dus geen goed onderzochte antistollingsbehandelingen in patiënten met terminale nierinsufficiëntie of in dialysepatiënten, die deze patiënten beschermen tegen trombo-embolie en die tevens een aanvaardbaar veiligheidsprofiel hebben. Er bestaat een onvervulde nood voor veiligere antitrombotische behandelingen in patiënten met terminale nierinsufficiëntie (CrCl < 15 mL/minuut of dialyse). Onderzoeken hiernaar lopen nog, met inbegrip van Belgische studies met apixaban (Prof. Meijers, UZ Leuven, persoonlijke communicatie) en rivaroxaban (Dr. De Vriese, Sint-Jan Brugge). Dr. De Vriese voerde een farmacokinetisch/farmacodynamisch hoofdonderzoek uit waarin werd aangetoond dat rivaroxaban 10 mg in dialysepatiënten een vergelijkbare blootstelling aan het geneesmiddel gaf als rivaroxaban 20 mg in patiënten bij wie de nierfunctie is behouden (De Vriese 2015).

2.2.2.5.2. Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 15-30 mL/minuut)

Klinische studies met DOAC rekruteerden geen patiënten met een creatinineklaring onder 30 mL/minuut (Cockcroft-Gault formule) en de meeste richtlijnen raden uiterste voorzichtigheid aan bij het gebruik van DOAC in patiënten met een creatinineklaring onder 30 mL/minuut. Volgens de SKP van apixaban, edoxaban en rivaroxaban (nierklaring van respectievelijk ongeveer 27, 50 en 35%,) mogen ze worden gebruikt tot een creatinineklaring van 15 mL/minuut, mits de lagere dosis wordt gebruikt bij deze patiënten, maar dit is gebaseerd op farmacokinetische/farmacodynamische modellering en niet op studies met klinische uitkomsten. Het gebruik van dabigatran, dat voor 80% afhankelijk is van de nieren voor zijn klaring, wordt niet aanbevolen bij patiënten met een CrCl onder 30 mL/minuut, hoewel het FDA een dosis van 75 mg BID voor deze patiënten heeft goedgekeurd.

We kunnen dus concluderen dat er momenteel geen gegevens uit RCT's zijn voor patiënten met een CrCl tussen 15 en 30 mL/minuut, hoewel veel artsen er de voorkeur aan geven strikt toezicht te houden bij het gebruik van DOAC eerder dan over te schakelen naar VKA of de antistollingsbehandeling stop te zetten. De rol van laboratoriumtesten in deze populatie moet worden gevalideerd. Een belangrijk feit is dat het verhoogde bloedingsrisico voornamelijk wordt verklaard door de kwetsbaarheid van deze patiënten (en hun bloedvaten), en niet zozeer door de ophoping van het geneesmiddel wanneer aangepaste lagere doses worden gegeven.

2.2.2.5.3. Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 30-50 mL/minuut)

In subgroepanalyses van de klinische studies van DOAC, zowel bij VTE als bij VKF, werd aangetoond dat de relatieve voordelen op het vlak van werkzaamheid en veiligheid van de DOAC in patiënten met een CrCl tussen 30 en 50 mL/minuut minstens vergelijkbaar waren met die van patiënten met een creatinineklaring boven 50 mL/minuut. Na zorgvuldige raadpleging van de literatuur (zie bibliografie) wordt duidelijk dat de absolute voordelen van DOAC versus VKA in deze hoogrisicopopulatie aanzienlijk groter zijn dan bij patiënten met een CrCl > 50 mL/minuut (Turpie 2017).



2.2.3. Rydant

2.2.3.1. Welk OAT (oral anticoagulation therapy) geniet de voorkeur met betrekking tot therapietrouw?

De patiënt zal eerst en vooral akkoord moeten gaan om überhaupt te starten met een anticoagulatiebehandeling (initiatie). Daarbij zal de arts de voor- en nadelen van een behandeling goed moeten uitleggen aan de patiënt en de patiënt mee laten beslissen (shared-decision), wat de therapietrouw ten goede komt (Heidbuchel 2015a, Joosten 2008). Eveneens is het van belang om de voorkeur en perceptie van de patiënt (patient preference) te begrijpen, omdat deze verschillend kan zijn van de voorschrijver en een impact kan hebben op de therapietrouw (Witticke 2012).

De belangrijkste factoren die bijdragen aan de beslissing om al dan niet te starten met orale anticoagulantia zijn het risico op beroerte en het risico op bloedingen, maar patiënten met voorkamerfibrillatie zijn bereid om een hoger bloedingsrisico te aanvaarden indien er voldoende bescherming is om beroerte te vermijden (Wilke 2017).

Van zodra de patiënt overtuigd is van het belang van het opstarten van medicatie, zal de voorschrijver als eerste stap een wetenschappelijk onderbouwde keuze moeten maken uit de bestaande groepen anticoagulantia (VKA versus DOAC), rekening houdend met de risk/benefit, het veiligheidsprofiel van de medicatie, contra-indicaties en alle klinische parameters die een invloed kunnen hebben op de uitkomst van de therapie. Deze keuze (VKA of DOAC) zal hij moeten toelichten aan de patiënt, met alle praktische implicaties die er zijn en alternatieven:

- VKA: opvolging van TTR via monitoring via INR-waarden, geregeld doktersbezoek met bloedprikken, factoren die de TTR kunnen beïnvloeden zoals voeding, geregeld veranderen van dosering, herverdelen van tabletten (1/4; 1/2; 3/4)
- DOAC: voorspelbare farmacologie (korte halfwaardetijd, geen monitoring nodig), minder doktersbezoek, geen interacties met voeding, gebruiksgemak (één of tweemaal daags met vaste dosering), grootte van de tablet/gelule.

2.2.3.1.1. Voorkeur van de patiënt – aandachtspunten

Patiënten met voorkamerfibrillatie verkiezen een eenvoudiger doseerschema, minder bloedafnames, geen bridging en minder geneesmiddel/voeding interacties. Dit impliceert dat VKF-patiënten eerder DOAC verkiezen dan VKA, hoewel het niet zeker is dat dit een impact heeft op de persistentie (Wilke 2017). Daarnaast is er bij verschillende chronische aandoeningen vastgesteld dat eenvoudigere doseerregimes leiden tot betere therapietrouw (Claxton 2001). Dit alles doet vermoeden dat er ook bij orale anticoagulantia in chronische aandoeningen een betere implementatie kan bekomen worden bij DOAC.

Indien er wordt gekozen voor een DOAC, waarbij er gelijkaardige klinische karakteristieken zijn, speelt het gebruiksgemak een rol voor patiënten waarbij verschillende praktische aspecten van de verschillende DOAC in acht moet genomen worden:

- Eén- of tweemaal daags
- Met of zonder voedsel innemen
- Pletbaarheid van de tablet/gelule



2.2.3.1.2. DOAC: afwegingen bij de keuze OD versus BID

Patiënten hebben een voorkeur voor éénmaal daags inname en dit is ook geassocieerd met een betere therapietrouw (Wilke 2017, Laliberte 2013, Srivastava 2013), maar vanuit een klinisch standpunt kan je aanhalen dat tweemaal daags beter is voor de continuïteit van de werking van het geneesmiddel (betere drug forgiveness). Indien er één dosis gemist wordt bij een BID inname, zal er slechts 24 uur tussen twee innames zitten, terwijl dit bij éénmaal daags 48 uur zal zijn. Dit houdt in dat er dus meer voorzichtigheid aan de dag gelegd moet worden met éénmaal daags (Vrijens 2015).

2.2.3.1.3. DOAC: met of zonder voedsel

Geneesmiddelen die bij de maaltijd genomen moeten worden zijn onderhevig aan biologische beschikbaarheid met mogelijks klinische gevolgen. Daarom moet het inname-moment steeds worden afgestemd op de gewoonten van de patiënt (indien de patiënt 's morgens niet ontbijt zal hij ofwel toch iets moeten eten, ofwel moet de inname naar een ander tijdstip worden verplaatst).

2.2.3.1.4. DOAC: pletbaarheid van de tablet/gelule

Magistrale vormen die geplet of geopend kunnen worden genieten de voorkeur bij patiënten die moeilijk of niet (al dan niet tijdelijk) kunnen slikken. Er zijn echter ook medische hulpmiddelen beschikbaar die dit probleem kunnen verhelpen (bijv. MediSpend®). Ook dient er aandacht te worden besteed aan het ontblisteren van medicatie indien er een mogelijke impact is op de biologische beschikbaarheid.

Opmerking van de jury: de SKP van Pradaxa vermeldt:

Wijze van toediening

Pradaxa is bedoeld voor oraal gebruik.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Pradaxa capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water om afgifte in de maag te vergemakkelijken.

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubrieken 5.2 en 6.6).

2.2.4. Van Brabant – KCE Report (Connolly 2009, Patel 2011, Granger 2011, Giugliano 2013)

Opmerking van de jury: Het KCE gebruikt de afkorting NOAC. In dit consensusrapport werd gekozen voor de afkorting DOAC. De betekenis is dezelfde.

2.2.4.1. Kernboodschappen

2.2.4.1.1. Werkzaamheid

Op basis van de gerandomiseerde klinische trials (RCT's) waarin NOAC (Novel Oral AntiCoagulants) vergeleken worden met VKA (Vitamine K-Antagonisten) kunnen we besluiten dat deze twee klassen geneesmiddelen gelijkwaardig zijn om ischemische beroertes bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) te voorkomen.



2.2.4.1.2. Veiligheid

Op vlak van nevenwerkingen scoren de NOAC in termen van tienden van een procent beter dan de VKA: het risico op hersenbloeding is lichtjes (maar statistisch significant) lager (-0,20 à -0,31% per jaar). Daarentegen blijken ze een hoger aantal gastro-intestinale bloedingen (+0,51 à -0,10% per jaar) te veroorzaken. Het valt te noteren dat deze RCT's wegens bias in de RCT's mogelijk de NOAC bevoordelen.

Met NOAC zijn er duidelijk minder laboratoriumcontroles nodig dan bij VKA.

De effecten van NOAC op lange termijn zijn nog niet gekend, ofschoon deze geneesmiddelen door sommige patiënten gedurende 10, 20 jaar of meer moeten worden genomen.

2.2.4.1.1. Doelmatigheid

Wanneer hun effecten over de volledige levensduur van een patiënt geëxtrapoleerd worden blijkt uit Belgische economische modellen dat de NOAC het leven van een patiënt gemiddeld verlengen met 1 à 4 levensmaanden (gecorrigeerd voor levenskwaliteit (QALY)). De kosten over deze periode zijn slechts weinig hoger dan die van de VKA. Om die reden beschouwen deze modellen de NOAC kosten-effectief tegenover de VKA (de incrementele kosten-effectiviteitsratio (ICER) varieert van 2.800 tot 13.600 € per QALY). Dit geldt slechts in de veronderstelling dat de anticoagulantia in de dagelijkse praktijk gebruikt worden zoals in de RCT's en dat de resultaten van de RCT's op lange termijn van toepassing blijven.

2.2.4.1.1. Therapietrouw

Door de korte werkingsduur van de NOAC, is strikte therapietrouw bij hen nog belangrijker dan bij de VKA. Een patiënt die slechts één maal een NOAC vergeet in te nemen, loopt al een verhoogd risico op beroerte, wat niet het geval is voor VKA.

In tegenstelling tot wat verwacht werd, is de therapietrouw van patiënten onder NOAC niet beter dan met een VKA, terwijl er bij NOAC nochtans geen regelmatige bloedcontroles nodig zijn. Volgens de cijfers van het IMA onderbreekt 20 à 30% van de mensen die een anticoagulans nemen hun behandeling; deze cijfers gelden voor beide klassen van geneesmiddelen.

Een substantieel deel (43%) van de Belgische patiënten krijgt in de dagelijkse praktijk een lagere dosis voorgeschreven dan die in de RCT's. Bovendien bleek zelfs in het strikte kader van de RE-LY studie (dabigatran) dat 20% van de patiënten, die de hen toegewezen dosis innamen, buiten de therapeutisch optimale serumspiegels viel. Dat is een probleem, omdat met het wegvallen van de routine stollingstesten de arts voor NOAC onmogelijk kan nagaan of de patiënt de adequate dosis krijgt/inneemt. Het is dus niet uitgesloten dat sommige patiënten onder een NOAC niet beter beschermd zijn dan onder een VKA.

2.2.4.1.1. Veiligheid/Toezicht/(Doelmatigheid?)

De NOAC zijn een goede keuze bij patiënten bij wie onder VKA moeilijk een stabiele INR kan worden bereikt, of bij wie regelmatige bloednames problematisch zijn. Voorwaarde is wel dat deze patiënten de correcte NOAC dosis voorgeschreven krijgen en voldoende therapietrouw zijn, waarbij ze nauwgezet hun één of twee dosissen (naargelang de NOAC) per dag innemen.

Naar verwachting zullen in de komende jaren de uitgaven van het RIZIV aan NOAC de € 100 miljoen bereiken. Dit is meer dan zestig maal het bedrag dat in 2004 aan anticoagulantia besteed werd. Deze stijging is het gevolg van de hoge prijs van de NOAC en van de toenemende aandacht die



internationale richtlijnen schenken aan het gebruik van anticoagulantia bij VKF. Deze cijfers zijn gebaseerd op de officiële prijzen van de NOAC, zonder rekening te houden met eventuele kortingen, die echter om commerciële redenen geheim gehouden worden. Ze houden ook geen rekening met besparingen, ondermeer op labotesten, door het gebruik van NOAC in plaats van VKA.

Er is bezorgdheid over de betrokkenheid van de farmaceutische industrie bij het opstellen van de richtlijnen en over de belangenconflicten bij de leden van de Guidelines Development Groups.

2.2.4.2. Economische aspecten

2.2.4.2.1. Terugbetaling van NOAC in België

NOAC worden in België terugbetaald sinds 2009. Eerst gebeurde dat alleen voor de preventie van veneuze trombose na een heup- of knieoperatie, later ook voor de preventie van veneuze trombose in het algemeen. In 2012 werd de preventie van ischemische CVA's bij patiënten met VKF toegevoegd als indicatie voor NOAC.

Bij het aanvatten van dit rapport (eind 2015) werden in België drie NOAC terugbetaald: dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) en apixaban (Eliquis®). Ondertussen is daar een vierde bijgekomen, namelijk edoxaban (Lixiana®), dat sinds 1 oktober 2016 wordt terugbetaald.

De voorwaarden voor de terugbetaling van NOAC zijn vrij beperkend en niet in overeenstemming met de internationale richtlijnen (zie tabel 19). Voor een diabetespatiënt van 60 jaar met hypertensie en VKF bijvoorbeeld heeft de arts geen andere keuze dan een VKA voor te schrijven.

Tabel 19. Voorwaarden voor de terugbetaling van NOAC bij voorkamerfibrillatie in België (1 mei 2016)

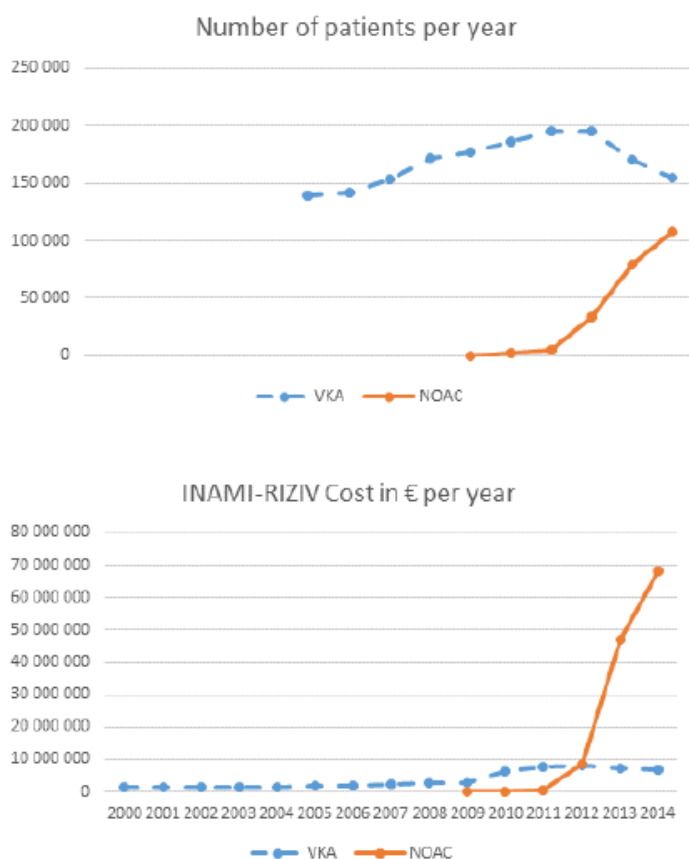
	<65 jaar	65-74 jaar	≥75 jaar
	Secundaire preventie	Secundaire preventie	
OF	EF<40%	EF<40%	Geen bijkomende voorwaarden
OF	Hartfalen NYHA ≥2	Hartfalen NYHA ≥2	
OF		Diabetes	
OF		Coronair vaatlijden	
OF		Hypertensi	

Bron: RIZIV

(<https://www.riziv.fgov.be/webprd/appl/pssp/ssp/cns2/pages/DemandFormStandard.asp>).

EF: linkerventrikel ejectiefractie. Secundaire preventie = preventie na ischemisch CVA of systemische embolie. NYHA: functionele classificatie van de New York Heart Association die patiënten met hartinsufficiëntie in 4 categorieën indeelt op basis van hun beperkingen qua fysieke activiteit.

Figuur 9 toont dat het gebruik van anticoagulantia in België fors is toegenomen sinds 2012, het jaar waarin NOAC terugbetaald werden voor VKF. De RIZIV-gegevens tonen dat het aantal patiënten dat met anticoagulantia wordt behandeld, tussen 2004 en 2015 bijna verdubbeld is, en dat het aandeel van de NOAC vanaf 2012 toegenomen is ten koste van VKA. Tijdens dezelfde periode zijn de uitgaven van het RIZIV voor anticoagulantia verzeftigvoudigd van € 1.6 tot 95.3 miljoen. We verwachten dat in de komende jaren de jaarlijkse uitgaven van het RIZIV aan NOAC de 100 miljoen euro zullen bereiken. Deze uitgaven zijn gebaseerd op de officiële prijzen zonder rekening te houden met kortingen die om commerciële redenen geheim gehouden worden. (Uit het RIZIV MORSE rapport van 2015 blijkt dat de budgettaire compensatie voor farmaca uit de ATC klasse B in het kader van een “overeenkomst artikel 81/81bis” globaal 29,1% bedroeg.) De uitgaven houden ook geen rekening met eventuele besparingen die voortvloeien uit het gebruik van NOAC in plaats van VKA.

**Figuur 9.** Jaarlijkse uitgaven van het RIZIV voor anticoagulantia

Bron: Farmanet, RIZIV. De gegevens van 2015 zijn nog niet volledig beschikbaar. Door de gegevens van 11 maanden te extrapoleren, kunnen de uitgaven voor 2015 geraamd worden op € 6,1 miljoen voor VKA en € 89,2 voor NOAC.

2.2.4.2.2. Economische evaluaties

De literatuurstudie van het KCE-rapport over de economische kosten-effectiviteitsanalyses is gebaseerd op 41 studies uit 17 landen. De oudste dateren uit 2011, en 24 ervan werden in 2014 of 2015 gepubliceerd (zie wetenschappelijk rapport, deel 8.3, voor gedetailleerde informatie over de studies).

Hoewel een dagelijkse dosis NOAC 10 keer zoveel kost als een dagelijkse dosis VKA (€ 2,85 per dag voor NOAC tegen € 0,28 per dag voor VKA - prijzen 2016), zijn de kosten blijkens de gepubliceerde modellen voor de rest van het leven van de patiënt niet veel hoger voor NOAC dan voor VKA als we rekening houden met de monitoring en de bijwerkingen. Omdat NOAC volgens de RCT's enigszins doeltreffender zijn dan VKA, concluderen de internationale economische evaluaties dat NOAC kosteneffectief zijn.

Er werden 3 economische studies gepubliceerd waarbij de gegevens van de RCT's geëxtrapoleerd werden over de levensduur van een Belgische patiënt. De auteurs besluiten dat NOAC ten opzichte van VKA gemiddeld 1 à 4 extra kwaliteitsvolle levensmaanden opleveren. Zij berekenden een ICER (incrementele kosteneffectiviteitsratio) tussen € 2.807 en € 12.564 per gewonnen kwaliteitsvol levensjaar.

Het kan evenwel niet uitgesloten worden dat deze economische modellen al te optimistisch zijn. De RCT's over NOAC vertonen namelijk een aantal biases waardoor ze hen in een te gunstig licht stellen.



Bovendien zijn deze studies gebaseerd op een gebruik van NOAC onder de zeer strikte voorwaarden van een RCT die niet overeenkomen met de therapietrouw in de dagelijkse praktijk en met het feit dat artsen vaak gebruik maken van de gereduceerde doses. Er moet ook worden gewezen op de onzekerheden over de werkzaamheid en de veiligheid van deze geneesmiddelenklasse op lange termijn. Momenteel is het ook niet aangetoond dat over een tijdshorizon die overeenstemt met de levensverwachting van de VKF-patiënten (10 jaar of langer), NOAC klinisch beter zijn dan VKA.

2.2.4.3. Conclusies

2.2.4.3.1. 1^{ste} vraag: Anticoagulantia bij VKF of niet?

- Voor patiënten met een CHADS₂-VASc-score = 0 (inclusief vrouwen zonder andere risicofactor) bevelen internationale richtlijnen formeel aan geen anticoagulantia voor te schrijven.
- Voor patiënten met een CHADS₂-VASc-score ≥2 (mannen) en ≥3 (vrouwen) bevelen internationale richtlijnen formeel aan een anticoagulantia voor te schrijven.
- Voor patiënten met een CHA₂DS₂-VASc-score = 1 (mannen) en = 2 (vrouwen) is het risico van ischemisch CVA dat men wil vermijden van dezelfde grootte orde als het risico van hemorragisch CVA veroorzaakt door anticoagulantia. Volgens onze analyse is een behandeling met anticoagulantia bij deze patiënten niet aangewezen. Hierover is onder experts geen consensus.

2.2.4.3.2. 2^{de} vraag: VKA of NOAC?

2.2.4.3.2.1. Voordelen van NOAC ten opzichte van VKA

- Wat de preventie van ischemische CVA's bij patiënten met VKF betreft, kan worden aangenomen dat NOAC en VKA een vergelijkbare werkzaamheid hebben.
- Op het vlak van de risico's bieden NOAC volgens de RCT's een licht voordeel dat in tienden van een procent wordt uitgedrukt. Met NOAC is het risico van hersenbloedingen significant kleiner, al is het verschil zeer gering in absolute cijfers (-0,20 tot -0,31% per jaar), en is het risico van bloedingen in het maagdarmkanaal iets groter (+0,51 tot -0,10% per jaar).
- Monitoring van de bloedstolling is niet nodig voor NOAC, maar de nierfunctie en de therapietrouw moeten in het oog gehouden worden.
- Op het vlak van de kosteneffectiviteit blijkt uit een extrapolatie van de gegevens van de RCT's naar de Belgische bevolking dat de winst met NOAC ten opzichte van VKA 1 tot 4 kwaliteitsvolle levensmaanden bedraagt. Omdat de geraamde kosten over de volledige levensduur slechts weinig hoger zouden zijn voor de NOAC, worden de NOAC in economische evaluaties als kosteneffectief beschouwd ten opzichte van VKA. Dit geldt echter alleen indien de NOAC onder dezelfde voorwaarden worden gebruikt als in de RCT's (wat in de praktijk vaak niet het geval lijkt te zijn), en dat de RCT gegevens ook voor de lange termijn gelden. Bovendien is er nog het probleem van de mogelijke bias in het voordeel van de NOAC in de RCT's.

2.2.4.3.2.2. Nadelen van NOAC ten opzichte VKA

- Een groot nadeel van NOAC is dat we hun effecten op lange termijn niet kennen, terwijl het toch om geneesmiddelen gaat die theoretisch voor 10 jaar of langer moeten worden voorgeschreven.
- Er werd verwacht dat het niet opleggen van een monitoring van de bloedstolling bij patiënten die NOAC gebruiken, hun therapietrouw zou bevorderen. Nochtans zijn de percentages patiënten die de behandeling stoppen vergelijkbaar voor de twee geneesmiddelenklassen. Volgens de Belgische gegevens van het IMA onderbreekt voor de twee geneesmiddelenklassen 20 tot 30% van de patiënten de behandeling.



- Door de korte werkingsduur van de NOAC is de nauwgezette inname ervan nog belangrijker dan voor de VKA. Wanneer de patiënt één dosis NOAC overslaat, wordt hij reeds blootgesteld aan een verhoogd trombo-embolisch risico, wat niet het geval is voor VKA.
- Het ontbreken van monitoring kan in het nadeel van de NOAC spelen aangezien de arts hierdoor niet altijd weet of de voorgeschreven dosis afdoende is wat kan leiden tot onderbehandeling bij een aanzienlijk deel van de patiënten.
- Een groot deel van de patiënten (43% in België) krijgt een verlaagde dosis NOAC ten opzichte van wat getest werd in de RCT's. Zelfs in het kader van een RCT (RE-LY) heeft men bovendien aangetoond dat 20% van de patiënten buiten de optimale serumconcentraties viel. Het is dus mogelijk dat bepaalde patiënten die NOAC gebruiken, eigenlijk niet beter beschermd worden dan het geval zou zijn met VKA.

2.2.4.3.2.3. Besluit

Onze analyse toont aan dat, in de optimale omstandigheden van een RCT, NOAC slechts in beperkte mate beter scoren dan VKA. Dat NOAC geen monitoring van de bloedstolling vereisen, is een belangrijk voordeel dat ze meer aanvaardbaarder maken voor patiënten en artsen. Men zou kunnen verwachten dat dit de therapietrouw ten goede komt. Toch stellen we vast dat dit in de praktijk niet het geval is. De afwezigheid van monitoring leidde bovendien tot een onverwacht ongewenst effect: de artsen, op hun hoede voor het risico van een bloeding, schrijven lagere doses NOAC voor dan die welke in RCT's getest werden, en ze kunnen niet controleren of hun patiënten voldoende beschermd zijn tegen het risico van CVA's.

Hierdoor is er van het beperkte voordeel dat de NOAC hebben in RCT's, mogelijk geen sprake meer in de dagelijkse praktijk. Het is dan ook moeilijk om de extra kosten die ze voor onze ziekteverzekering meebrengen te verantwoorden. Een heronderhandeling van de prijs van de NOAC in het kader van artikel 81/81bis dringt zich derhalve op.

NOAC zijn een goede keuze voor patiënten bij wie het moeilijk is een stabiele INR te bekomen met VKA of bij personen voor wie regelmatige bloedafnames een probleem zijn, maar alleen op voorwaarde dat ze een correcte dosis krijgen en ze nauwlettend elke dag of twee keer per dag de voorgeschreven dosis innemen.

2.2.4.4. Aanbevelingen¹⁴

2.2.4.4.1. Aan de voorschrijvende artsen

- Het voorschrijven van anticoagulantia bij patiënten met een niet-valvulaire VKF en een $CHA_2DS_2-VASc=1$ (♂) of 2 (♀) dient zeer terughoudend gebeuren omdat waarschijnlijk niet al deze mensen een netto klinisch voordeel hebben bij deze behandeling.
- Bij patiënten onder een Novel Oral Anticoagulant (NOAC) is evenzeer als bij hen onder een vitamine-K antagonist (VKA) strikte opvolging noodzakelijk, in het bijzonder wat betreft hun nierfunctie en hun therapietrouw.

2.2.4.4.2. Aan richtlijnontwikkelaars

- In praktijkrichtlijnen dient men het absoluut risico op beroerte in relatie tot de CHA_2DS_2-VASc score duidelijk te vermelden. Daarbij moet melding gemaakt worden van de onzekerheden hierover, en de vermoedelijke overschatting van dit risico bij mensen met een lage CHA_2DS_2-VASc score.

¹⁴ Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



- In de *Guideline Development Groups* dienen methodologische experts te worden betrokken en dient de inbreng van de industrie te worden beperkt.

2.2.4.4.3. Aan de overheid

- Er zijn geen gedocumenteerde argumenten die de officiële prijs waaraan de NOAC worden gecommmercialiseerd rechtvaardigen. Het budget dat het RIZIV besteedt voor deze klasse geneesmiddelen is niet gekend, maar het lijkt aanzienlijk hoger te liggen dan dat voor de VKA. In nieuwe prijsonderhandelingen tussen RIZIV en industrie dient rekening gehouden te worden met het feit dat het onduidelijk is of patiënten in de dagelijkse praktijk beter af zijn met een NOAC dan met een VKA.

2.2.4.4.4. Research agenda

- Het verdient aanbeveling studies uit te voeren naar de mogelijke invloed van de apotheker en van hulpmiddelen in het Elektronisch Medisch Dossier zoals pop-ups op het verbeteren van de therapietrouw van de patiënt onder anticoagulantia.



2.3. Wat besluit de jury?

De **Tabel 20** vat de keuze samen van een behandeling met VKA of DOAC volgens de verschillende richtlijnen.

	Warfarine	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
AHA/ACC/HRS 2014 (LoE)	Voor patiënten met VKF met mechanische hartkleppen (I, B) NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 (I, A) NVVKF en CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 en terminale CNI (IIb, B)	NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 (I, B)	NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 (I, B) NIET gebruiken bij een patiënt met een mechanische hartklep (III harm, B) Niet aanbevolen voor patiënten met terminale CNI (III no benefit, C)		NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 (I, B) Niet aanbevolen voor patiënten met terminale CNI (III no benefit, C)
CCS 2016/2014/2012	VKF en mechanische hartkleppen, mitralisklepstenose veroorzaakt door reuma, of matige en ernstige mitralisklepstenose niet veroorzaakt door reuma (strong, mod quality)	Een DOAC krijgt de voorkeur voor NVVKF (strong, high QoE) ook in geval van een coronaire hartziekte (CAD) + risicofactoren (beroerte, TIA, diabetes mellitus (DM), hypertensie, hartfalen) krijgt een DOAC de voorkeur (conditional recommendation, low QoE)			
ESC 2016	VKF bij patiënten met matige tot ernstige mitralisklepstenose (QoE: C) of mechanische hartkleppen (QoE: B)	Een DOAC krijgt de voorkeur boven een VKA bij patiënten die in aanmerking komen voor DOAC (IA)			
NICE 2014		Aanbevolen bij NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte of TIA -≥75 jaar -hypertensie -diabetes mellitus -symptomatisch hartfalen	Aanbevolen bij patiënten met NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte, TIA of systemische embolie -LV ejectiefractie <40% -symptomatisch hartfalen (NYHA ≥2) -≥75 jaar -≥65 jaar en CAD, diabetes mellitus of hypertensie		Aanbevolen bij patiënten met NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte of TIA -congestief hartfalen -hypertensie -≥75 jaar -diabetes mellitus



De jury dringt aan op bepaalde aanbevelingen uit de richtlijnen:

- VKA worden aanbevolen en DOAC zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorkamerfibrillatie die een mechanische hartklep hebben. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)
- VKA zijn aanbevolen bij patiënten met een niet-valvulaire fibrillatie en een $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ die een terminale nierinsufficiëntie vertonen. Die vereisen niettemin een nauwgezette behandeling en opvolging om de baten en risico's van de anticoagulatie op lange termijn te evalueren. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)
- Met betrekking tot DOAC in het kader van terminale nierinsufficiëntie zijn er nog onvoldoende studies om DOAC te evalueren (momenteel apixaban en rivaroxaban in verlaagde dosis) bij dialysepatiënten. Dabigatran is gecontra-indiceerd. (*GRADE C*)

Algemene opmerkingen

De jury wil preciseren dat de conclusies geformuleerd zijn op basis van gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies (RCT's) die betrekking hebben op de korte termijn (minder dan 2 jaar) en methodologische beperkingen vertonen waardoor de resultaten niet kunnen worden geëxtrapoleerd naar de reële populatie. Deze resultaten kunnen enkel gevalideerd worden op basis van gegevens op langere termijn. Niettemin zullen deze gegevens afkomstig zijn van observationele studies die wetenschappelijk minder bewijskracht hebben en mogelijk worden beïnvloed door selectiebiassen of andere verwarrende factoren. Bovendien zouden de resultaten van de meta-analyses verschillen kunnen vertonen waarvan de klinische relevantie gering zou zijn.

Volgens de gerandomiseerde gecontroleerde klinische proeven (RCT's) kreeg tot 40% van de patiënten een orale anticoagulans in combinatie met aspirine (ASA). Deze combinatie kan het bloedingsrisico verdubbelen (stijging met 2 % in absolute zin).

Werkzaamheid

Op basis van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische proeven (RCT's) waarin de directe orale anticoagulantia (DOAC) en de vitamine K-antagonisten (VKA) worden vergeleken, lijkt de werkzaamheid equivalent in termen van preventie van ischemisch CVA. (*GRADE B*)

Veiligheid

De meta-analyses rapporteren een daling van de mortaliteit bij de patiënten onder DOAC, in vergelijking met patiënten onder VKA. In de RCT's was dit verschil niet statistisch significant voor alle DOAC. (*GRADE B*)

Er is een daling van het risico op majeure bloeding onder DOAC, die voornamelijk toe te schrijven lijkt aan een daling van het risico op intracraniale bloeding van DOAC in vergelijking met VKA. Dit verschil in risico op intracraniale bloeding is weliswaar statistisch significant, maar blijft laag in absolute zin: tussen 0,20 en 0,31% per jaar. (*GRADE B*)

Er wordt echter een groter aantal bloedingen in het spijsverteringskanaal gemeld onder DOAC met de standaarddosissen (verschil met VKA tussen -0,10 en + 0,51% per jaar). (*GRADE B*)

Met betrekking tot de analyses van subgroepen bij oudere patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie moeten de resultaten met enige reserve worden geïnterpreteerd, aangezien de opzet van de RCT's niet is bedoeld om die subgroepen solide te analyseren.



- Bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) is het effect van DOAC vergelijkbaar met het effect dat wordt genoemd in de algemene conclusies van de verschillende RCT's, behalve bij patiënten ≥ 80 jaar onder dabigatran in hoge dosis, waar het risico op majeure bloeding groter is dan bij patiënten onder VKA. (GRADE C) Studies op lange termijn bij zeer oude en broze patiënten (uitgesloten van de RCT's) zijn noodzakelijk om te zien of de aanbevolen dosis het verhoopte voordeel van de RCT's levert. (Expert opinion)
- Bij patiënten met een gematigde nierinsufficiëntie (creatinineklaring (CrCl) > 30 mL/minuut) zijn de resultaten vergelijkbaar met die van de algemene conclusies van de RCT's. Apixaban lijkt zelfs een extra voordeel op te leveren in vergelijking met VKA wanneer de CrCl tussen 30 en 50 mL/minuut bedraagt, door het risico op majeure bloeding te verlagen. (GRADE C)
- Bij patiënten die tegelijk een behandeling met antiaggregantia nodig hebben, lijken studies te wijzen op een grotere veiligheid bij het gebruik van DOAC in combinatie met antiaggregantia in vergelijking met VKA in combinatie met aggreantia. (Expert opinion)
- Bij kankerpatiënten met NVVKF (niet-valvulaire voorkamerfibrillatie) lijkt het gebruik van DOAC een mogelijk alternatief, maar het ontbreekt momenteel aan studies om hun non-inferioriteit aan te tonen. (Expert opinion)
- Er is geen stijging van myocardinfarct tussen patiënten behandeld met een VKA en patiënten behandeld met een DOAC, uitgezonderd misschien met dabigatran 150 mg (zie punt 2.1.2.5.). (GRADE C)

Toezicht

DOAC hebben, tot op heden, het voordeel dat er standaard geen therapeutische monitoring vereist is, in tegenstelling tot VKA waarbij de patiënten voor de rest van hun dagen herhaaldelijk bloedafnames en tal van dosisaanpassingen krijgen.

Niettemin adviseert de jury een regelmatige follow-up bij de voorschrijvende arts (elke 3 maanden), om bepaalde klinische eigenschappen op te volgen die de halfwaardetijd van DOAC kunnen verlengen (nierfunctie, leverfunctie, ...) maar ook om mogelijke interacties met andere geneesmiddelen te bewaken, die het risico op bloeding of trombose van de patiënt kunnen verhogen. (Expert opinion, sterke aanbeveling)

Door nauwlettende opvolging van de patiënten onder orale anticoagulantia (VKA of DOAC) moet de voorschrijvend en/of behandelend arts in kunnen spelen op alle klinische parameters die kunnen worden gewijzigd en die de ontwikkeling van bijwerkingen van de orale anticoagulantia kunnen versnellen (preventieve strategieën). (Sterke aanbeveling)

“Een analyse van de BMJ uit 2014 heeft aan het licht gebracht dat monitoring van dabigatran wel degelijk mogelijk is, en zelfs het bloedingsrisico ten opzichte van VKA kan doen verminderen. Dit gegeven werd echter aanvankelijk door de fabrikant verzwegen omdat het zijn belangrijkste marketingargument afzwakte.” (Expert opinion – studie KCE)

De jury stelt vast dat de deskundigen geen standaardcontrole van de plasmaconcentraties van DOAC aanbevelen. Tijdens de algemene bespreking hebben interveniënten er echter op gewezen dat de literatuur dit suggereerde of monitoring van plasmaconcentratie aanbeval in bepaalde omstandigheden zoals:

- Zeer gevorderde leeftijd
- Extreem lichaamsgewicht (cachexie, morbide obesitas)
 - Er bestaan aanbevelingen van de International Society on Thrombosis and Haemostasis voor patiënten met morbide obesitas (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936273/>)
- Belangrijke interacties met geneesmiddelen



- Ernstige nierinsufficiëntie
- Bloeding of trombo-embolie onder DOAC
- Urgentie met noodzaak van invasieve ingreep met hoog bloedingsrisico of fibrinolytische behandeling
- Gebruik van het antidotum idarucizumab
 - Er bestaan aanbevelingen van de International Society on Thrombosis and Haemostasis voor het gebruik van antidota (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911798>)

De jury verklaart dat deze voorstellen of aanbevelingen nog moeten worden ondersteund door andere klinische studies.

De jury stelt voor dat voor de juiste interpretatie van de resultaten van de plasmaconcentraties van DOAC op elk ogenblik een team kan worden geraadpleegd dat gespecialiseerd is in anticoagulantia. *(Sterke aanbeveling)*

Verder beveelt de jury het gebruik aan van specifieke gevalideerde en gestandaardiseerde laboratoriumtesten voor de meting van de plasmaconcentraties van DOAC. *(Sterke aanbeveling)*

De jury adviseert om de reproduceerbaarheid en betrouwbaarheid te verifiëren van de INR-waarden die worden gemeten door gedelokaliseerde toestellen. *(Sterke aanbeveling)*

Therapietrouw

Voorafgaande opmerking: Vraag 1 bespreekt de therapietrouw in detail.

De afwezigheid van monitoring en het gebruiksgemak van DOAC (minder interacties met geneesmiddelen en voedingsmiddelen en constante dosering) zijn factoren die de therapietrouw voor deze anticoagulantia kunnen verbeteren. In de RCT's werd evenwel geen enkel verschil in drop-out gevonden tussen DOAC en warfarine, terwijl de patiënten onderworpen zijn aan strikte opvolgingsvoorwaarden. De Belgische gegevens van het IMA wijzen in dezelfde richting, met 20 tot 30% behandelingsonderbrekingen voor de twee klassen geneesmiddelen.

Vanwege de korte werkingsduur van DOAC is een strikte naleving van de voorschriften bij deze klasse geneesmiddelen echter nog belangrijker dan bij VKA. Patiënten onder DOAC moeten, ondanks de afwezigheid van monitoring, regelmatig en nauwgezet worden opgevolgd, in het bijzonder met betrekking tot de nierfunctie en de therapietrouw. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Voor patiënten onder VKA is het ook van essentieel belang om de therapietrouw te optimaliseren. Studies hebben namelijk aangetoond dat een goede therapietrouw (geëvalueerd door een TTR \geq 70 %) gepaard ging met een drie keer lagere mortaliteit, en ook een significante daling van de risico's op majeure bloeding en trombo-embolische events. *(GRADE B, Sterke aanbeveling)*

Het is van essentieel belang om rekening te houden met het profiel van de patiënt, zijn of haar levenswijze (eetgewoonten, verplaatsingen voor werk of privé), zijn/haar capaciteiten en zijn/haar voorkeuren teneinde de anticoagulans te kiezen die het best bij hem/haar past en zo de therapietrouw van de patiënt te vergroten. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury benadrukt met klem dat de aanbevolen dosis DOAC voorgeschreven moet worden op basis van de klinische eigenschappen van de patiënt voor een optimale anticoagulantie voor zijn/haar trombo-embolisch risico. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



Te veel patiënten krijgen namelijk een verlaagde dosis DOAC, in de hoop het risico op majeure bloeding van de behandeling met anticoagulantia te verlagen (volgens de gegevens van het IMA betreft dit 43% van de patiënten in België). Met uitzondering van dabigatran en edoxaban werden de verlaagde dosissen evenwel niet onderzocht in termen van werkzaamheid en veiligheid in vergelijking met VKA in RCT's.

Doelmatigheid

Hoewel de kostprijs van een dagelijkse dosis van een DOAC 10 keer hoger ligt dan die van een VKA, lijkt de berekening van de kostprijs voor de rest van het leven van de patiënt niet veel hoger voor DOAC dan voor VKA, rekening houdend met de kosten die verbonden zijn aan monitoring en bijwerkingen.

In België laten 3 economische modellen waarin de gegevens van de RCT's werden geëxtrapoleerd naar de levensduur van een Belgische patiënt zien dat DOAC 1 tot 4 extra levensmaanden in goede gezondheid opleveren in vergelijking met VKA. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) zou liggen tussen € 2807 en € 13.564 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid.

Niettemin omvatten de RCT's over DOAC een aantal biases in hun voordeel. Bovendien zijn deze modellen gebaseerd op een veel optimaler gebruik van DOAC met strikte opvolging van een RCT dan in het echte leven en wordt geen rekening gehouden met het hoge aantal DOAC dat off-label wordt voorgeschreven (verlaagde dosissen). Het is ook nog niet aangetoond dat deze resultaten worden bereikt bij een langdurig gebruik (> 10 jaar).

CONCLUSIES

Alvorens een uitspraak te doen over een voordeel van een behandeling, wil de jury er nogmaals op wijzen dat er maar een beperkte gezondheidswinst te maken is in functie van de keuze van het medicament.

Veel belangrijker is een zeer doordachte keuze te maken om al dan niet een behandeling te starten en deze al dan niet op een ander ogenblik terug te stoppen. Immers gaat het hier over preventie. Sommigen zullen dus enkel nadelen ondervinden (o.a. hersenbloedingen) door de behandeling, terwijl anderen van het voordeel van de behandeling (o.a. het voorkomen van trombotische herseninfarcten) zullen genieten. Daarom moeten op populatieniveau de voordelen een grote meerwaarde vermoeden (Net benefit) om de schade op individuele basis te kunnen verantwoorden. *(Sterke aanbeveling)*

Vervolgens is de jury van mening dat het verhogen van de therapietrouw een belangrijkere impact zal hebben op de gezondheidswinst dan de absolute voordelen van het ene of het andere product. *(Sterke aanbeveling)*

De jury formuleert een lichte voorkeur voor het gebruik van DOAC voor de behandeling van NVVKF *(zwakke aanbeveling)*. Hun werkzaamheid voor wat betreft de preventie van CVA's is niet inferieur aan die van VKA, maar vertoont toch wel een voordeel op het vlak van vermindering van majeure bloeding, vooral intracranieële bloedingen. Met de verhoging van het risico op maagbloeding moet rekening worden gehouden bij de keuze van een DOAC. Een nauwgezette opvolging is noodzakelijk voor alle orale anticoagulantia, ook voor die welke geen standaard therapeutische monitoring vereisen. Hun doelmatigheid moet opnieuw worden geëvalueerd op lange termijn, vooral voor populaties die zijn in de RCT's uitgesloten werden.



3. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)? (juryvraag 3)

3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Drie richtlijnen bespreken de overschakeling op DOAC: AHA/ACC/HRS 2014, ESC 2016 en NICE 2014. De eerste twee vermelden dat overschakelen op een DOAC aanbevolen is bij een slechte controle van de TTR. De ESC 2016 richtlijn vermeldt ook de therapietrouw (in die zin dat deze overschakeling enkel overwogen moet worden indien de ontoereikende TTR niet te wijten is aan slechte therapietrouw).

AHA/ACC/HRS 2014 vermeldt dat de keuze “met regelmatige intervallen” herbeoordeeld moet worden in het licht van het beroerte- en bloedingsrisico.

De sterkte van aanbeveling is zwak voor beide richtlijnen. Het niveau van evidentie is laag volgens AHA/ACC/HRS 2014, maar hoog voor ESC 2016.

NICE 2014 definieert nauwkeuriger wat een slechte controle van de antistolling is: 2 INR-waarden hoger dan 5 of één hoger dan 8 in de afgelopen 6 maanden, 2 INR-waarden lager dan 1,5 in de afgelopen 6 maanden, of een TTR <65%. In die gevallen is het aanbevolen om met de patiënt te overleggen over andere preventiestrategieën voor beroerte en over de potentiële risico's en voordelen van apixaban, dabigatran of rivaroxaban.

Geen enkele richtlijn vermeldt een situatie waarin een overschakeling van een DOAC op warfarine geïndiceerd zou zijn.

3.1.2. Wat zeggen de studies?

3.1.2.1. Opgelet bij het overschakelen van het ene anticoagulans op het andere

Verschillende auteurs bespreken het risico (zowel trombo-embolisch risico als bloedingsrisico) dat blijkt op te treden bij de overschakeling van het ene anticoagulans op het andere (Caldeira 2014, Mahaffey 2013, Ruff 2014b). Deze overschakeling valt buiten het kader van het literatuuroverzicht. Toch is het belangrijk om te beseffen dat overschakeling een hoogrisicoperiode voor de patiënten is en dat uiterste voorzichtigheid geboden is bij de manier van overschakeling, de richtlijnen aan de patiënt en de follow-up, om de risico's volgend uit inadequate antistolling te minimaliseren.



3.1.2.2. Redenen om over te schakelen

Zie richtlijnen.

3.1.2.3. Hoe overschakelen

Geen enkele RCT heeft verschillende overschakelingsmethoden vergeleken. De bibliografiegroep heeft dus geen sterke evidentie over de optimale methode.

Na meldingen van een hoger risico op beroerte en bloeding bij patiënten die van een DOAC op een VKA overschakelen op het einde van 2 studies die DOAC met warfarine vergelijken bij VKF (Mahaffey 2013, Granger 2012), ontwikkelden de auteurs van ENGAGE AF TIMI een transitiemethode op het einde van de studie, om deze risico's te minimaliseren (Ruff 2014b).

Voor meer informatie over hoe men best overschakelt, raden wij aan om de Samenvatting van de Kenmerken van het Product te raadplegen.

3.2. Wat zegt de deskundige? (Heidbuchel 2017b) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Wanneer overschakelen van DOAC naar VKA of vice-versa in VKF-patiënten?

De term 'niet-valvulaire voorkamerfibrillatie' is volledig verdwenen uit de Europese richtlijnen en documenten met richtlijnen, ondanks het feit dat bij de SKP van alle DOAC deze erg verwarrende naam nog steeds wordt gebruikt. De eenvoudige verklaring hiervoor is dat in alle vier de gerandomiseerde DOAC-onderzoeken de rekrutering van patiënten met hartklepaandoeningen was toegestaan en dat patiënten alleen expliciet werden uitgesloten met 1) mechanische hartkleppen, en 2) met matige tot ernstige mitralisklepstenose (wat gewoonlijk optreedt in het kader van reumatische hartziekte, wat in onze moderne Westerse wereld een erg zeldzame aandoening is maar één die wordt geassocieerd met een hoog risico op trombo-embolie). De gerandomiseerde onderzoeken omvatten 14-26% patiënten met milde tot matige hartklepaandoeningen, voornamelijk mitralis- en tricuspidalisklepregurgitatie, maar ook milde mitralisklepstenose en milde tot matige aortaklepstenose. Post-hoc analyses van deze 'valvulaire' patiëntengroepen wezen erop dat de relatieve werkzaamheid en veiligheid van DOAC versus VKA van vergelijkbare aard was als in de andere groepen (Avezum 2015, De Caterina 2017) met uitzondering van lichtjes hogere (maar significant) ernstige + klinisch relevante niet-ernstige bloedingsrisico's in het ROCKET-AF-onderzoek. (Breithardt 2014) Het is belangrijk op te merken dat 'valvulaire' patiënten hogere percentages absolute trombo-embolische en bloedingsvoorvallen hebben en dit betekent dat het absolute voordeel in deze groepen bij een behandeling met DOAC versus VKA hoger is. Zelfs enkele honderden patiënten met biologische kunsthartkleppen of eerder hartklepherstel (wat vaak een kunstring inhoudt) werden opgenomen in de fase III-hoofdonderzoeken, zonder enig teken voor een slechtere uitkomst. (Avezum 2015, De Caterina 2017) Die bevinding contrasteerde met een significant hoger percentage bloeding en trombo-embolie in het enkelvoudige prospectieve onderzoek dat DOAC-therapie (met dabigatran) evalueerde bij patiënten (kort na) implantatie van een mechanische hartklep, hetgeen de duidelijke contra-indicatie verklaart voor DOAC in dergelijke VKF-patiënten. (Eikelboom 2013) Ook het feit dat er geen aannemelijke biologische reden is waarom DOAC minder performant zouden zijn bij patiënten met biologische kunsthartkleppen, percutane hartklepimplantatie (TAVI - transcatheter aortic valve implantation) of eerder hartklepherstel (omstandigheden die op zich geen antistollingstherapie noodzaken) verklaart de richtlijn om ook de voorkeur te geven aan DOAC in dergelijke VKF-patiënten op basis van het verwachte totale netto



klinisch voordeel, en om enkel VKF-patiënten voor DOAC-therapie uit te sluiten (en dus de voorkeur te geven aan VKA-therapie) in het geval van 1) mechanische hartkleppen; 2) matige tot ernstige mitralisklepstenose (een aandoening met een bekend risico van trombo-embolie en geen onderzoeksgegevens); 3) verstoorde nierfunctie (cut-off, afhankelijk van de SKP van de verschillende DOAC); en 4) prohibitief gelijktijdig geneesmiddelengebruik (zoals getoond in tabel 5 van de bijgewerkte EHRA Practical Guide). (Kirchhof 2016, Heidbuchel 2015b)

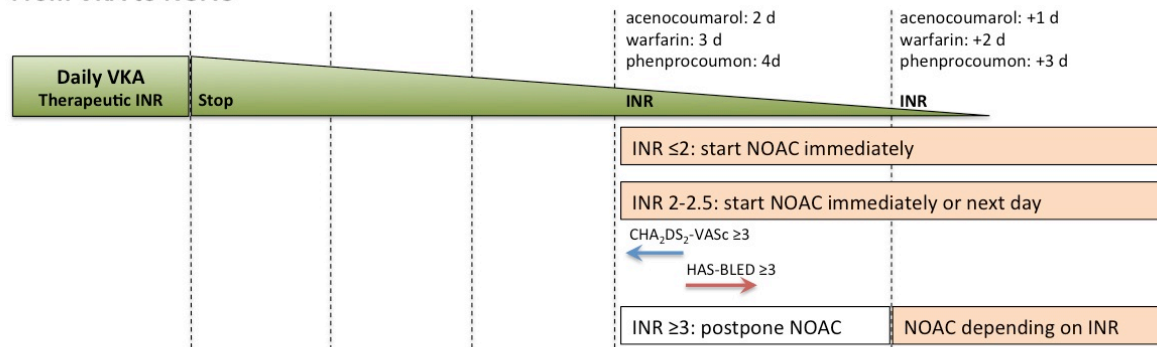
De ESC-richtlijnen namen het concept van een ‘VKA-onderzoek’ niet aan als kwalificator om een DOAC te selecteren, gezien hun analyse van superieur netto klinisch voordeel met DOAC in de meeste VKF-patiënten, met inbegrip van hen die afkomstig waren uit centra met een hoog cTTR. Anderzijds, indien VKA-patiënten een suboptimale INR-controle vertonen ondanks een goede therapietrouw (zonder specifieke waarde vermeld in de VKF-richtlijnen; de EHRA Practical Guide geeft een TTR $\leq 65\%$ aan als cut-off; NICE gebruikt dezelfde cut-off), (Kirchhof 2016, Heidbuchel 2015b) zou een overschakeling naar DOAC moeten worden overwogen (Klasse IIa aanbeveling).

Naast de bovenvermelde uitsluitingscriteria kunnen er situaties zijn bij in aanmerking komende patiënten bij wie een combinatie van verschillende factoren leidt naar grote onzekerheid over het DOAC-plasmaniveau. Deze factoren kunnen o.m. co-medicaties en fysiologische parameters zijn (extremen van lichaamsgewicht, borderline nierfunctie, leeftijd, kwetsbaarheid, ...) zoals beschreven in Tabel 5 van de bijgewerkte EHRA Practical Guide en die hieronder ook worden besproken. Men zou de bepaling van DOAC-plasmaniveaus in dergelijke patiënten kunnen verdedigen, maar de interpretatie van de gemeten niveaus hangt samen met veel onzekerheid: het bereik van dergelijke niveaus in de fase III-onderzoeken was eerder ruim; de dosering moet gebeuren op zeer goed gedefinieerde tijdpunten; en er zijn geen definitieve gegevens over wat het ‘doelplasmaniveau’ zou moeten zijn. In dergelijke patiënten zou het daarom wenselijk kunnen zijn om te kiezen voor VKA-therapie die getitreerd wordt volgens de INR-metingen.

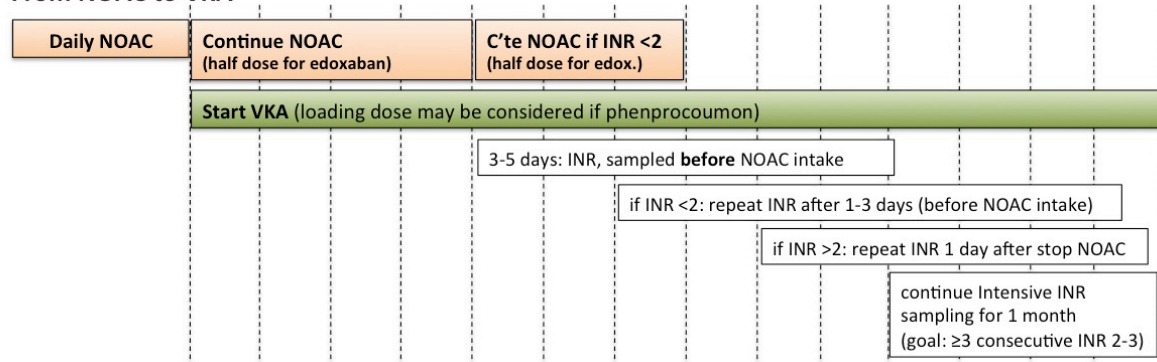
De vraag ‘hoe om te schakelen’ werd in detail besproken in de EHRA Practical Guide. (Heidbuchel 2015b) Vooral het overschakelen van DOAC naar VKA is een kritieke overgang, zoals bleek uit de gegevens bij de afronding van de fase III-onderzoeken: tijdens die fase, zowel in ROCKET-AF (Mahaffey 2013) als in ARISTOTLE, was er een overdaad aan ischemische voorvallen. Dit houdt verband met een tijdelijk verhoogd risico op trombo-embolie tijdens het opstarten van de VKA-therapie, gecombineerd met een mogelijke overschatting van de INR door het effect van aFX-remmers. Daarom is een bevestigde INR-aflezing >2 een of twee dagen na dergelijke waarde vereist vooraleer de concomitante toediening van DOAC stop te zetten, en is verder intensief toezicht op de INR in de 2 weken na de overgang vereist om zeker te kunnen zijn van een stabiele anticoagulatie met VKA.

Wat betreft de overschakeling van VKA naar DOAC, specificeert elke SKP verschillende INR-waarden waaronder met DOAC zou moeten worden gestart na stopzetting van VKA. Aangezien in de dagelijkse praktijk verwarring leidt tot fouten, en aangezien er geen biologische grondslag is voor de verschillende INR-waarden, stelt de redactie van de EHRA Practical Guide een eenvormig schema voor dit scenario voor.

From VKA to NOAC



From NOAC to VKA



3.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt vast dat de evidentie beperkt is. Er is geen systematische reden om een VKA-behandelde patiënt over te schakelen naar DOAC. (*Sterke aanbeveling*) Elke verandering van medicatieschema houdt risico's in en moet met de nodige omzichtigheid gebeuren en in overleg tussen huisarts en specialist. De bibliografiegroep verwijst voor de specifieke aanpak bij elke switch naar de SKP van/naar de betrokken DOAC.

Van VKA naar DOAC:

Een verminderde TTR kan een reden zijn om van VKA naar DOAC over te schakelen. In geval van een onverklaarbare slechte TTR moet eerst een evaluatie van de patiënt plaatsvinden om na te gaan wat factoren zouden kunnen zijn die een tijdelijke ontregeling zouden kunnen veroorzaakt hebben (*expert opinion, sterke aanbeveling*). Een verminderde TTR kan gedefinieerd worden zoals in de NICE 2014 richtlijn: 2 x INR >5 of 1 x INR >8 afgelopen 6 maanden OF 2 x INR <1,5 OF TTR <65%.

Ongeacht de specifieke anticoagulatetherapie is en blijft het van belang dat de patiënt goed gevolgd moet kunnen worden (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury stelt dat een overschakeling enkel overwogen mag worden indien de ontoereikende TTR niet te wijten is aan slechte therapietrouw (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

Voorkeur of praktische omstandigheden van de patiënt kunnen een rol spelen in de beslissing tot switch (*expert opinion, zwakke aanbeveling*).

De wetenschappelijke bijsluiter van de betrokken DOAC moet worden geraadpleegd om correct van VKA naar DOAC over te schakelen (*expert opinion, sterke aanbeveling*).



Uit pragmatische overwegingen stelt de jury voor om de praktische aanbevelingen van “EHRA practical guide” te gebruiken (*expert opinion, zwakke aanbeveling*).

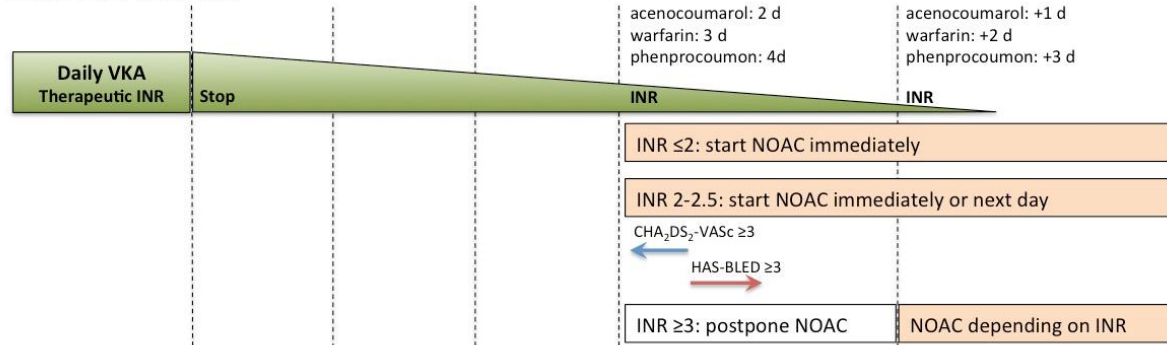
From VKA to NOAC:

Goal to unify divergent SmPC: rivaroxaban: INR ≤ 3

edoxaban: INR ≤ 2,5

apixaban & dabigatran: INR ≤ 2

From VKA to NOAC



De jury stelt vast dat de huidige terugbetalingscriteria voor DOAC ter preventie van CVA in het kader van VKF (december 2017) beperkend zijn t.o.v. de huidige richtlijnen, die gebaseerd zijn op de RCT's. In de RCT's werd het opstarten van anticoagulatie bij VKF gekoppeld aan een zeker risico op CVA (geschat met de CHA₂DS₂-VASC-score). Verder wordt door een deskundige aangehaald dat VTE-patiënten onder VKA-therapie (gedurende >12 maanden) niet overgeschakeld kunnen worden naar een DOAC, tevens vanwege de beperkingen opgelegd door de terugbetalingscriteria.

Van DOAC naar VKA:

In tegenstelling tot de situatie die optreedt bij een switch van een VKA naar een DOAC, houdt de periode van een switch van een DOAC naar een VKA een beduidend **hoger risico in**. In verschillende RCT's met DOAC in de VKF-setting werden op het einde van de studie patiënten op open-label warfarine gezet. In die periode kon in sommige studies een verhoogde incidentie van trombotische events worden vastgesteld. De patiënt moet gepast worden opgevolgd in deze transitieperiode (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

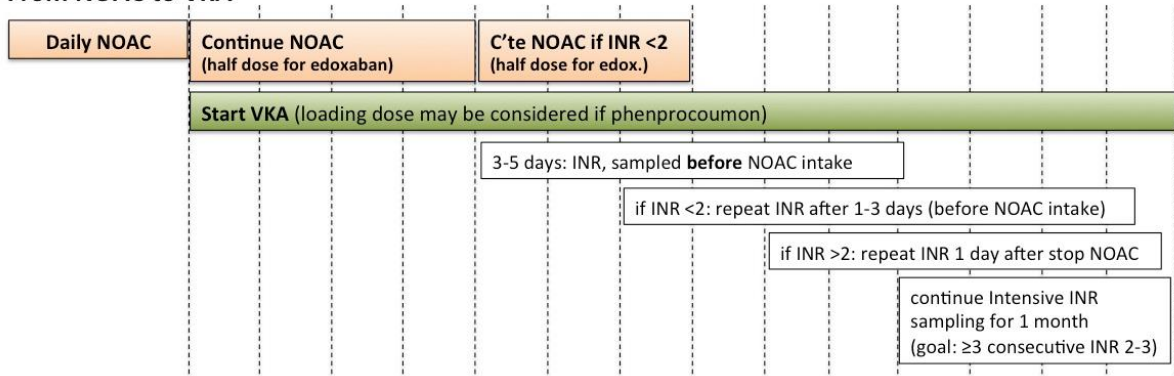
In geval van reumatisch kleplijden en/of matige tot ernstige mitralisklepstenose (zeldzaam in België), of nieuwe mechanische kunstkleppen is er een absolute contra-indicatie voor DOAC en moet er een VKA gegeven worden (*GRADE B, sterke aanbeveling*).

In geval van een nierfunctievermindering (bepaald met CrCl, volgens de Cockcroft-Gault-formule) onder de ondergrens zoals vermeld in de resp. SKP van de DOAC, moet de DOAC gestopt worden en kan er een VKA gegeven worden (*expert opinion, sterke aanbeveling*). De jury stelt vast dat de evidentie bij deze patiënten ook sterk beperkt is voor VKA. Dialyse valt buiten het bestek van deze consensus.

Het gebruik van specifieke geneesmiddelen kan omwille van mogelijke interacties leiden tot een switch van DOAC naar VKA. Hiervoor verwijst de jury naar de resp. bijsluiters van de DOAC (*sterke aanbeveling*). Voor meer achtergrond en details over hoe om te gaan met geneesmiddeleninteracties verwijst de jury naar de praktische gids, zoals uitgewerkt door Heidbuchel et al, gesteund door de EHRA, (Heidbuchel 2015b) (*expert opinion, zwakke aanbeveling*).



From NOAC to VKA





4. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, indien er voor een DOAC wordt geopteerd, welke zijn de argumenten om het ene DOAC boven het andere te verkiezen? (juryvraag 4)

4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De ESC 2016 richtlijn vermeldt geen enkel verschil tussen de DOAC.

De AHA/ACC/HRS 2014 richtlijn maakt geen verschil tussen de DOAC, behalve bij terminale CNI. Warfarine is de aanbevolen behandeling (zie: "Keuze van eerste behandeling: starten met een VKA of een DOAC?"), maar dabigatran wordt afgeraden omwille van mogelijke nadelige effecten, terwijl rivaroxaban niet aanbevolen wordt.

CCS 2016/2014/2012 maakt geen onderscheid in aanbeveling voor één van de DOAC, maar vermeldt een dosisaanpassing voor dabigatran bij patiënten ≥ 75 jaar.

NICE 2014 inventariseert de risicofactoren vermeld in de marktvergunningen, hieronder samengevat in een tabel:

Tabel 21. Verschillende risicofactoren in de marktvergunning van de DOAC

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Antecedent van beroerte of TIA	X	X	X
Antecedent van systemische embolie		X	
≥ 75 jaar	X	X	X
Hypertensie	X	≥ 65 jaar	X
Diabetes mellitus	X	≥ 65 jaar	X
Symptomatisch/congestief hartfalen	X	NYHA-klasse 2 of hoger	X
Linkerventrikel ejectionfractie $< 40\%$		X	
≥ 65 jaar en 1 risicofactor zoals: diabetes mellitus, hypertensie, CAD		X	

KCE 2017 geeft geen aanbevelingen maar verklaart het volgende:

Binnen de groep van de DOAC beveelt geen enkele richtlijn de ene DOAC aan boven de andere.



4.1.2. Wat zeggen de studies?

4.1.2.1. DOAC versus DOAC bij voorkamerfibrillatie. Informatie uit observationele studies

Observationele cohortstudies die verschillende DOAC vergelijken, kunnen ons aanwijzingen geven over hoe DOAC in reële omstandigheden presteren. In een observationele studie kunnen we echter geen causaal verband leggen tussen de gebruikte geneesmiddelen en de vastgestelde klinische resultaten. Andere factoren, gerelateerd aan het gebruik van deze geneesmiddelen, kunnen het vastgestelde effect veroorzaken of ertoe bijdragen.

De afgelopen jaren beginnen observationele studies te verschijnen die verschillende DOAC bij VKF vergelijken. De (geringere) kwaliteit van de gegevens wordt beïnvloed door de volgende factoren:

- De follow-upduur in deze studies is nog vrij kort (doorgaans <1 jaar).
- De meeste gegevens zijn afkomstig van databanken met elektronische voorschriften. De accuraatheid en de volledigheid van de databanken (bijv. over patiëntenkenmerken) kunnen de resultaten beïnvloeden.
- Zoals voor alle informatie over voorschriften, betekent een geneesmiddel voorschrijven daarom nog niet dat het geneesmiddel daadwerkelijk (correct) door de patiënt wordt genomen.

In de GRADE-classificatie starten observationele studies met LAGE kwaliteit van evidentie. Deze score kan verlaagd worden naar ZEER LAAG in geval van problemen van studiekwaliteit, directheid, nauwkeurigheid...

De bibliografiegroep beoordeelt de kwaliteit van de evidentie afkomstig uit deze observationele studies als ZEER LAAG, vooral omwille van de korte follow-upduur.

4.1.2.1.1. Apixaban versus dabigatran

4.1.2.1.1.1. Beroerte

Een retrospectieve cohortstudie bij 13.048 patiënten met VKF, uitgevoerd in de Verenigde Staten, stelde geen statistisch significant verschil in beroertes vast tussen apixaban en dabigatran (Noseworthy 2016).

4.1.2.1.1.2 Majeure bloedingen

De resultaten voor majeure bloedingen zijn niet eenduidig.

Een Deense retrospectieve cohortstudie bij 54.321 nieuw OAC-gebruikers stelde minder majeure bloedingen vast, met borderline statistische significantie, met apixaban vergeleken met dabigatran (Lamberts 2017).

Een Amerikaanse cohortstudie bij 12.099 nieuwe OAC-gebruikers stelde geen statistisch significant verschil vast (Lip 2016).

In een andere Amerikaanse cohortstudie bij 13.084 nieuwe DOAC-gebruikers traden er minder majeure bloedingen op met apixaban dan met dabigatran (Noseworthy 2016).

Een systematische review vond 5 bijkomende cohortstudies (abstracts van vergaderingen) die geen statistisch significant verschil in majeure bloedingen rapporteerden tussen apixaban en dabigatran, hoewel er in 4 van deze cohorten numeriek minder majeure bloedingen met apixaban optraden dan met dabigatran (Deitelzweig 2017).



4.1.2.1.2. Apixaban versus rivaroxaban

4.1.2.1.2.1 . Beroerte

Een retrospectieve cohortstudie bij 13.130 nieuwe DOAC-gebruikers, uitgevoerd in de Verenigde Staten, stelde geen statistisch significant verschil in beroertes vast tussen apixaban en rivaroxaban (Noseworthy 2016).

4.1.2.1.2.2. Majeure bloedingen

Een Deense en 2 Amerikaanse retrospectieve cohortstudies bij nieuwe OAC/DOAC-gebruikers stelden meer majeure bloedingen vast met rivaroxaban vergeleken met apixaban (Lamberts 2017, Lip 2016, Noseworthy 2016).

Een systematische review vond 5 bijkomende cohortstudies (abstracts van vergaderingen) die ook meer majeure bloedingen met rivaroxaban rapporteerden dan met apixaban (Deitelzweig 2017).

4.1.2.1.3. Dabigatran versus rivaroxaban

4.1.2.1.3.1. Beroerte/systemische embolie

Een meta-analyse van 6 observationele cohortstudies stelde een vergelijkbaar risico op beroerte/systemische embolie vast bij de gebruikers van rivaroxaban en dabigatran (Bai 2017).

Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijk al in de meta-analyse opgenomen).

4.1.2.1.3.2 Mortaliteit

De meta-analyse van 4 observationele cohortstudies stelde een hogere mortaliteit vast bij de gebruikers van rivaroxaban dan bij de dabigatran-gebruikers (Bai 2017).

Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijk al in de meta-analyse opgenomen).

4.1.2.1.3.3. Myocardinfarct

Er was geen statistisch significant verschil in optreden van myocardinfarct tussen rivaroxaban- en dabigatran-gebruikers, in een meta-analyse van 2 observationele cohortstudies (Bai 2017).

Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijk al in de meta-analyse opgenomen).

4.1.2.1.3.4 Bloedingen

Een meta-analyse van 5 observationele cohortstudies bij patiënten met voorkamerfibrillatie stelde meer majeure bloedingen vast met rivaroxaban dan met dabigatran.



Een systematische review vond 1 bijkomende cohortstudie (abstract van een vergadering) die ook meer majeure bloedingen met rivaroxaban rapporteerde vergeleken met dabigatran (Deitelzweig 2017).

Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijk anderszins al in de meta-analyse opgenomen).

Gastro-intestinale bloedingen werden ook frequenter vastgesteld met rivaroxaban dan met dabigatran. Er werd geen statistisch significant verschil vastgesteld voor intracraniale bloedingen (Bai 2017).

Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijk anderszins al in de meta-analyse opgenomen).

Een Deense cohortstudie bij 22.358 patiënten met NVVKF rapporteerde hogere cijfers van alle bloedingen van welke aard ook met rivaroxaban 20 mg vergeleken met dabigatran 150 mg. Het verschil voor rivaroxaban 15 mg versus dabigatran 110 mg was niet statistisch significant (Gorst-Rasmussen 2016).

4.1.2.2. DOAC bij oudere patiënten met voorkamerfibrillatie

Zie [hoofdstuk 2.1.2.3.](#)

4.1.2.3. DOAC bij patiënten met verminderde nierfunctie en voorkamerfibrillatie

Zie [hoofdstuk 2.1.2.4.](#)

4.1.2.4. Dabigatran en het risico van myocardinfarct

Zie [hoofdstuk 2.1.2.5.](#)

4.2. Wat zegt de deskundige? (Heidbuchel 2017b, Verhamme/Vanassche 2017)

4.2.1. Heidbuchel (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Het effect en het netto klinisch voordeel van DOAC is uiterst consistent in vergelijking met VKA in de verschillende fase III-onderzoeken en registratiegegevens uit de praktijk. Daarom spreken de richtlijnen zelden een voorkeur uit voor enige DOAC behalve in een paar bijzondere omstandigheden. De richtlijnen benadrukken voornamelijk de juiste toepassing van de dosisverlagingsystemen voor alle DOAC.



Een speciale situatie is bijvoorbeeld de nood aan concomitante enkelvoudige of duale antibloedplaatjetherapie (SAPT (Single Antiplatelet Therapy) of DAPT (Double Antiplatelet Therapy)) naast anticoagulatie in VKF-patiënten die coronaire revascularisatie (PCI) met of zonder stenting nodig hebben. Van de klassieke triple therapie van VKA + DAPT is bekend dat ze geassocieerd wordt met een zeer hoog risico op grote bloedingen. Desondanks bepaalt de angst voor stenttrombose en/of een nieuw infarct de nood voor antibloedplaatjetherapie. Eerdere richtlijnen raadden aan om de lage DOAC-dosis te gebruiken bij dergelijk combinatiescenario's, maar latere richtlijnen suggereerden eerder om een DOAC-dosis te gebruiken waarvan de werkzaamheid bij de preventie van ischemische beroerte werd bewezen. Dit is het geval voor elk van de lagere doseringsschema's in patiënten die niet in aanmerking komen voor de lagere dosis (bijv. op basis van nierfunctie), behalve voor de dabigatran-dosis van 110 mg (die non-inferieur was aan VKA in het RE-LY-onderzoek). Vandaar dat de voorkeur zou kunnen worden gegeven aan dabigatran 110 mg BID in dergelijke triple therapiesituaties, zoals wordt geïndiceerd in de EHRA Practical Guide. (Heidbuchel 2015b) Meer recente gegevens wezen op het feit dat vroegtijdige duale therapie (SAPT + OAC) een veilig alternatief is (cf. PIONEER-AF met rivaroxaban 15 mg, en RE-DUAL met dabigatran 110 of 150 mg) (Cannon 2017, Gibson 2016) hoewel deze onderzoeken onvoldoende power hebben voor werkzaamheidsuitkomsten (en een gedetailleerde bestudering van de numerieke gegevens duiden op het feit dat de lagere doseringsschema's van beide geneesmiddelen minder beschermen tegen ischemische voorvallen dan het klassieke triple => duale schema met VKA).

Het verkiezen van de ene DOAC over een andere kan bijvoorbeeld in het geval van patiënten met een voorgeschiedenis van of die risico lopen op maagdarmbloedingen. ARISTOTLE (met apixaban) was het enige DOAC-onderzoek dat geen stijging liet zien van het aantal maagdarmbloedingen in vergelijking met VKA, dit in tegenstelling met andere DOAC. De praktijkgegevens lijken deze vaststelling te bevestigen. (Yao 2016b) De juiste verklaring van deze bevinding blijft onduidelijk, maar de consistentie ervan kan worden gebruikt als argument om de voorkeur te geven aan apixaban bij VKF-patiënten met een voorgeschiedenis van of die risico lopen op maagdarmbloeding.

Een derde situatie is bij patiënten met een verminderde nierfunctie, een aandoening waarvan wordt verwacht dat ze zal verergeren in een populatie die langdurig wordt behandeld. (Fordyce 2016, Hijazi 2016) Hoewel alle DOAC gedeeltelijk worden geklaard door de nieren, is dat deel het hoogst voor dabigatran (80%), gevolgd door edoxaban (50%), rivaroxaban (33%) en apixaban (27%). Het is bekend dat het percentage bloedingen met DOAC toeneemt met de stijging van de plasmaniveaus. In RE-LY (dabigatran) waren er significante interacties tussen behandeling en nierfunctie voor beide doses. (Hijazi 2014) Voor apixaban was er ook een verband tussen eGFR en ernstige bloeding, maar in een verschillende richting, d.w.z. met een beter veiligheidsprofiel vergeleken met VKA in patiënten met een eGFR ≤ 50 mL/minuut. (Hohnloser 2012b) Daarom bevelen de Europese aanbevelingen een dosisverlaging van dabigatran aan voor patiënten met een afnemende nierfunctie en spreken ze hun voorkeur uit voor een DOAC met minder renale klaring (bij voorkeur apixaban) in patiënten aan het lage eind van het goedgekeurde nierfunctiespectrum en/of met verwachte onstabiele nierfunctie. (Kirchhof 2016)

Op hogere leeftijd (vooral >80 jaar) gaat het voordeel op het vlak van bloeding van dabigatran versus VKA verloren (met vergelijkbare percentages ernstige bloeding voor D110, maar hogere bloedingspercentages met D150). (Eikelboom 2011) Daarom specificeert de Europese SKP een dosisverlaging op basis van leeftijd, maar alleen voor dabigatran (wat niet het geval is voor andere DOAC), zonder dat het gebruik ervan daarom wordt uitgesloten. Op te merken valt dat niet alle fase III-onderzoeken een analyse maakten van de groep van plus 80-jarigen (de meesten verdeelden de populatie tussen <75 jaar versus ≥ 75 jaar), hoewel dit klinisch een erg relevante analyse is. Dergelijke gegevens zijn beschikbaar voor apixaban en edoxaban (Kato 2016, Alexander 2016, Halvorsen 2014) (beiden tonen consistent netto klinisch voordeel met DOAC bij de populatie van hoogbejaarde patiënten) en meer recent voor dabigatran (wat de bevindingen bevestigt van het verloren gaan van het voordeel op het vlak van bloeding voor D110 en hogere bloedingspercentages voor D150 uit de



vroegere Eikelboom-analyse in de leeftijdsgroepen van >80 jaar en >85 jaar). (Lauw 2017) De deskundige meent dat dit zou kunnen worden geïnterpreteerd als een voorkeur voor het gebruik van apixaban en edoxaban (met hun aangepast dosisverlagingsalgoritmes) in de populatie van +80 jaar.

Een vierde situatie betreft de comediatie of comorbiditeiten van de patiënten aangezien die het plasmaniveau van de DOAC kunnen beïnvloeden. De EHRA Practical Guide biedt het meest uitgebreide en meest geharmoniseerde advies over hoe men met dergelijke situaties moet omgaan, door een kleurgecodeerde tabel te gebruiken (zie tabel 22 hierna). (Heidbuchel 2015b, Heidbuchel 2017a) De tabel is samengesteld op basis van beschikbare farmacokinetische en/of farmacodynamische interacties en biedt een rationeel kader voor het selecteren van een DOAC die het best aangepast is aan de patiënt (en aan welke dosis). De auteurs erkenden dat 1) voor sommige interacties er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn (waarbij zij de bedrijven aanspoorden om deze informatie te bezorgen) en 2) dat verder onderzoek naar de relatie tussen het plasmaniveau van de DOAC en de werkzaamheid/veiligheid de benadering van de selectie verder zou kunnen verbeteren. Zoals uit de tabel kan worden afgeleid, biedt in sommige gevallen het kiezen van een andere DOAC een veiliger alternatief door het elimineren van mogelijke interacties. Ondanks de gemelde bezorgdheid over interacties tussen geneesmiddelen, toonden post-hoc analyses van de studies ROCKET-AF en ARISTOTLE geen specifiek veiligheidssignaal in patiënten met polyfarmacie (hoewel het voordeel op het vlak van bloeding geringer was bij de patiënten die polymedicatie kregen met apixaban; interactie p-waarde = 0,017), en ook niet in de groep patiënten die P-gp interagerende geneesmiddelen nam. (Jaspers 2016, Piccini 2016) Patiënten met polymedicatie vormen duidelijk een populatie met hogere percentages beroerte en ernstige bloeding en hogere mortaliteit. (Jaspers 2016, Piccini 2016) Op te merken valt dat dezelfde factoren een impact kunnen hebben op de klaring van de DOAC tijdens een tijdelijke onderbreking voor een (geplande) chirurgische ingreep, bijv. een tragere klaring in DOAC-patiënten die concomitant amiodaron of verapamil gebruiken. (Godier 2017)

Het al dan niet beschikbaar zijn van specifieke neutraliserende middelen (antidotum) leidde niet tot een specifieke voorkeur voor één specifieke DOAC in de richtlijnen, omwille van volgende redenen: 1) er was een netto klinisch voordeel van de DOAC over VKA ondanks de afwezigheid van specifieke neutraliserende middelen op het ogenblik van de fase III-onderzoeken; 2) er zijn gevalideerde niet-specifieke neutraliserende strategieën met (geactiveerde) protrombine-complexconcentraten, die toepasbaar zijn op alle DOAC-types; 3) het is niet bewezen dat een vroegtijdige neutralisering de uitkomst van ernstige bloedingsvoorvallen zou veranderen versus geen neutralisering, of dat specifieke neutralisering de uitkomst zou wijzigen versus niet-specifieke neutralisering hoewel er bewijs is dat bijv. voor intracerebrale bloeding vroegtijdige neutralisering de uitbreiding van de bloeding zou kunnen beperken. Er zijn nochtans omstandigheden waarin de mogelijkheid van een specifiek neutraliserend middel duidelijke voordelen biedt, zoals bij patiënten die op een wachtlijst voor transplantatie staan. Dankzij specifieke neutraliserende middelen kan bovendien sneller een chirurgische noodinterventie gebeuren. Er komt ook steeds meer bewijs dat erop wijst dat trombolysen voor ischemische beroerte in patiënten die worden behandeld met een DOAC haalbaar is en veilig na toediening van idarucizumab om het effect van dabigatran tegen te gaan. Deze mogelijke voordelen moeten worden geëvalueerd in het kader van de bovenvermelde overwegingen bij het selecteren van een specifieke DOAC en kosten, en kunnen de keuze op het einde van 2017 misschien laten doorwegen in het voordeel van dabigatran dat op dit moment de enige DOAC is met een specifiek antidotum.

Tabel 22.

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data ^a	+40%	Minor effect ^a (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54%
Rifampicin***	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase	No data yet	Up to +153%

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100%	+87-95% (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160%
Immunosuppressive					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
Antiphlogistics					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55%	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
Antacids					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%	No effect	No effect	No effect
Others					
Carbamazepine ^b ; Phenobarbital ^b ; Phenytoin ^b ; St John's wort ^b	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	minus 35%	Up to minus 50%
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		b	d	
Age ≥ 75 years	Increased plasma level			d	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		b		
Renal function	Increased plasma level	See specific dose instructions according to renal function			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥ 3			



4.2.2. Verhamme/Vanassche

[Zie hoofdstuk 2.2.2.](#)

4.3. Wat besluit de jury?

Algemene opmerkingen:

Momenteel bestaat er geen enkele studie van het type RCT waarin een DOAC rechtstreeks wordt vergeleken met een andere DOAC. Alleen de observationele studies kunnen ons informatie geven over de performantie van DOAC in de populatie, maar die kampen met methodologische beperkingen (selectiebias, ontbrekende gegevens, ...), waardoor de bewijskwaliteit dus zeer gering is. Bovendien zijn ze momenteel van te korte duur, en moeten de conclusies die worden geformuleerd door de jury dus opnieuw worden bekeken op lange termijn.

Met betrekking tot de analyses van subgroepen in bepaalde populaties met een hoger risico, zoals mensen op zeer hoge leeftijd of met gematigde nierinsufficiëntie, wil de jury benadrukken dat de methodologische verschillen binnen de verschillende RCT's een zekere voorzichtigheid gebieden met betrekking tot de interpretatie van de resultaten van die analyses om de ene DOAC te verkiezen boven een andere.

Op basis van de huidige literatuur concludeert de jury dat er geen wetenschappelijke argumenten zijn op basis waarvan het gebruik van een DOAC in het bijzonder kan worden gestimuleerd.

Op basis van de meningen van deskundigen en analyses van subgroepen van de RCT's herinnert de jury er evenwel aan dat de keuze van een DOAC bepaald moet worden op basis van de klinische eigenschappen van de patiënt, evenals zijn leefgewoonten (optimalisering van DOAC met de beste therapietrouw).

Op basis van de RCT's kunnen enkele klinische eigenschappen de keuze bepalen:

- Bij patiënten met een hoog risico op maagdarmbloedingen meent de jury dat apixaban interessant zou kunnen zijn wegens het lagere risico op maagdarmbloedingen in vergelijking met VKA en andere DOAC. (*GRADE B, zwakke aanbeveling*)
- Bij patiënten met een gematigde nierinsufficiëntie (met aangepaste dosering) blijven de resultaten in termen van non-inferioriteit of voordelen behouden voor alle DOAC. Apixaban biedt echter een bijkomend voordeel doordat het majeure bloedingen vermindert bij patiënten met een gematigde nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 50 mL/minuut). Voor patiënten met een gematigde nierinsufficiëntie met CrCl in de buurt van 30 mL/minuut raadt de jury aan om DOAC te kiezen die de minste eliminatie via de nieren vertoont (apixaban, ...). (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)
- Bij patiënten ouder dan 80 jaar raadt de jury het gebruik van dabigatran in een dosis van 150 mg af, wegens een toename van het risico op majeure bloedingen. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- Momenteel zijn er onvoldoende bewijzen om een toename van myocardinfarct bij het gebruik van dabigatran te bevestigen of te ontcrachten. De jury raadt aan voorzichtig te zijn met het voorschrijven van dabigatran bij patiënten met een coronair risico. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- De keuze van DOAC moet worden gestuurd met het oog op een minimale interactie van geneesmiddelen met de rest van de behandeling van de patiënt. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Indien een DOAC evenwel sterk aanbevolen is op basis van relevante klinische



eigenschappen en zelfs als er mogelijke interacties met geneesmiddelen aanwezig zijn, kan een standaardplasmadosering van DOAC, georganiseerd door een team dat gespecialiseerd is in orale anticoagulantia, worden voorgesteld om het risico op over- of onderdosering van DOAC te vermijden. *(Sterke aanbeveling)*

Klinische situatie van de patiënt met NVVKF die op de lijst staat voor een transplantatie:

- De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige en beveelt momenteel dabigatran aan voor deze patiënten, wegens de beschikbaarheid van het specifieke antidotum idarucizumab, waardoor in geval van nood een peri-operatieve behandeling van de geanticoaguleerde patiënt onder dabigatran mogelijk is. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



5. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien? (juryvraag 5)

Dit hoofdstuk bevat ook elementen van antwoord op juryvraag 11 (zie hoofdstuk 9).

5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Overbrugging ('bridging')

CCS 2016/2014/2012, ESC 2016 en AHA/ACC/HRS 2014 bespreken overbrugging bij voorkamerfibrillatie.

Al dan niet onderbreken

Voor de beslissing om OAC al dan niet op te schorten, dient men het risico op beroerte in geval van onderbreking af te wegen tegen het bloedingsrisico in geval van voortzetting van de OAC (CCS 2016). Onderbreken wordt niet nodig geacht voor ingrepen met laag bloedingsrisico, waaronder ook cardiovasculaire procedures zoals de implantatie van een pacemaker en percutane ingrepen (CCS 2016, ESC 2016).

CCS geeft een lijst van chirurgische procedures met hun geassocieerd bloedingsrisico.

Overbruggen ('bridging') of niet

Voor de beslissing om al dan niet met LMWH's te overbruggen bij het onderbreken van OAC, dient men ook het risico op beroerte tegen het bloedingsrisico af te wegen (CCS 2016, AHA/ACC/HRS 2014).

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij patiënten met mechanische hartkleppen een overbruggingsbehandeling noodzakelijk is (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016)

CCS 2016 stelt overbrugging voor ('suggests') bij patiënten met hoog beroeterisico. (CHADS₂-score ≥ 4 , mechanische hartklep, beroerte/TIA binnen de 3 voorafgaande maanden, reumatische hartziekte). AHA/ACC/HRS 2014 en ESC 2016 formuleren geen formele aanbeveling over welke patiënten overbrugging nodig hebben.

CCS 2016 en ESC 2016 verwijzen beide naar de BRIDGE-trial, waarin opschorting van de antistolling niet inferieur was aan overbrugging, en tot minder majeure bloedingen leidde.



CCS beveelt aan om geen overbrugging op te starten bij patiënten met NVVKF die DOAC krijgen en die een electieve (geprogrammeerde) chirurgische ingreep of invasieve procedure ondergaan die onderbreking van de antistolling vereist.

5.1.2. Wat zeggen de studies?

5.1.2.1. Systematische review

Een systematische review (Daniels 2015) zocht publicaties op (gecontroleerde studies, observationele studies en richtlijnen) omtrent het beleid van de anticoagulantia in de perioperatieve periode.

Deze review vond één meta-analyse (Siegal 2012) van observationele studies die de klinische resultaten van overbrugging met LMWH vergeleek met geen overbrugging bij patiënten met opschorting van VKA (meestal warfarine) omwille van een electieve chirurgische ingreep of procedure.

Volgens deze meta-analyse is er geen verschil in risico op trombo-embolische events (8 cohortstudies, 5.184 patiënten) met of zonder overbrugging. Overbrugging leidde daarentegen tot een verhoogd risico op majeure bloedingen (5 cohortstudies, 3.501 patiënten) vergeleken met geen overbrugging.

SR Daniels 2015 rapporteerde eveneens een meer recente RCT, Douketis 2015a, BRIDGE.

5.1.2.2. Informatie uit RCT's

Overbrugging met LMWH versus placebo na opschorting van warfarine bij VKF

Douketis 2015a BRIDGE Trial

In deze dubbelblinde, non-inferioriteits- en superioriteits-RCT (Douketis 2015a) werd overbrugging met het LMWH dalteparine (100 IE/kg lichaamsgewicht) vergeleken met geen overbrugging (subcutaan toegediend placebo) bij 1.884 patiënten met NVVKF bij wie de behandeling met warfarine werd opgeschort omwille van een electieve invasieve procedure. De patiënten werden gedurende 30 dagen na de procedure gevolgd.

Patiënten met een hoog risico op trombo-embolische events (mechanische hartklep, beroerte, systemische embolie of TIA binnen de 12 voorafgaande weken) werden uit deze studie uitgesloten.

Bij patiënten met NVVKF die warfarine opschorten voor een electieve chirurgische ingreep of procedure was geen overbrugging niet inferieur aan overbrugging voor het risico op beroerte, systemische embolie of TIA.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Bij patiënten met NVVKF die warfarine opschorten voor een electieve chirurgische ingreep of procedure leidde geen overbrugging tot een statistisch significant verlaagd risico op majeure bloedingen vergeleken met overbrugging.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

Bijkomende informatie uit andere RCT's:



In de RE-LY-studie (Connolly 2009) werd dabigatran 110 mg 2x/dag vergeleken met dabigatran 150 mg 2x/dag en met warfarine (INR 2-3) bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie.

Een vooraf gespecificeerde subanalyse (Douketis 2015b) vergeleek overbrugging (LMWH of niet-gefractioneerde heparine) met geen overbrugging bij patiënten bij wie de antistollingsbehandeling werd opgeschort omwille van een electieve procedure.

Bij 1.415 patiënten werd de behandeling met warfarine onderbroken. Overbrugging leidde niet tot een verandering in het risico op beroerte en systemische embolie vergeleken met geen overbrugging. Met overbrugging traden er daarentegen meer majeure bloedingen en meer trombo-embolische events op. Deze resultaten bekrachtigen de resultaten van de RCT van Douketis 2015a.

Bij 2.691 patiënten werd de behandeling met dabigatran opgeschort. Overbrugging leidde niet tot een verandering in het risico op beroerte en systemische embolie, noch tot trombo-embolie van welke aard ook, vergeleken met geen overbrugging. Met overbrugging traden er daarentegen meer majeure bloedingen op.

5.2. Wat zegt de deskundige? (Wautrecht 2017, vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

5.2.1. Inleiding

De tijdelijke vervanging van een anticoagulans met lange werkingsduur (VKA) door een anticoagulans met korte werkingsduur (LMWH of UFH) in geval van geplande chirurgie en de hervatting hiervan na de ingreep wordt in de literatuur “bridging” genoemd. Bridging is al jarenlang een onderwerp van discussie in zoverre dat in elk geval de risico’s en baten goed tegen elkaar moeten worden afgewogen wanneer men de behandeling met VKA wil stopzetten of voortzetten: risico op trombose versus risico op bloedingen. Dit probleem was en is nog steeds zorgwekkend voor VKA waarvan de halfwaardetijd ongeveer 8 uur bedraagt voor acenocoumarol, 20 tot 60 uur voor warfarine en 140 tot 160 uur voor fenprocoumon. Het probleem is minder groot voor DOAC waarvan de halfwaardetijd relatief kort is, meer vergelijkbaar met die van de LMWH's (tussen 7 en 17 uur ongeveer).

De peri-operatieve behandeling van een patiënt onder orale anticoagulantia zoals VKA of DOAC is een courante klinische situatie, want ze betreft vooral 2 grote groepen patiënten: patiënten met een niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) en een CHADS₂-score van 2 of meer, en patiënten die worden behandeld voor een veneuze trombo-embolie (VTE). Patiënten met een mechanische hartkleprothese moeten ook worden behandeld met een anticoagulans.

Het doel van deze bespreking is de resultaten van het literatuuronderzoek te becommentariëren, eventuele andere nuttige informatie aan te voeren en de volgende twee vragen te beantwoorden:

- Vraag 1. In geval van VKF met indicatie voor gebruik van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er een (tijdelijke) substitutie worden voorzien?
- Vraag 2. In geval van VTE met indicatie voor gebruik van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er een (tijdelijke) substitutie worden voorzien?



5.2.2. Chirurgische ingrepen en andere invasieve procedures

De operatieprocedures konden worden ingedeeld op grond van het risico op trombose bij stopzetting van de anticoagulantia (ACCP 2012 (Douketis 2012), “Table 1”) en op grond van het bloedingsrisico (Spyropoulos 2016) (“Table 2”).

Table 1 Suggested patient-related risk stratification for perioperative thromboembolism from American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines [3]

Risk category	Mechanical heart valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism
High (> 10% per year risk of ATE or > 10% per month risk of VTE)	Any mechanical mitral valve Caged ball or tilting disk valve in mitral/aortic position Recent (< 6 months) stroke or TIA	CHADS ₂ score of 5 or 6 Recent (< 3 months) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (< 3 months) VTE Severe thrombophilia Deficiency of protein C, protein S, or antithrombin Antiphospholipid antibodies Multiple thrombophilias
Intermediate (4–10% per year risk of ATE or 4–10% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve with major risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 3 or 4	VTE within the past 3–12 months Recurrent VTE Non-severe thrombophilia Active cancer
Low (< 4% per year risk of ATE or < 2% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve without major risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 0–2 (and no prior stroke or TIA)	VTE more than 12 months ago

ATE, arterial thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

Table 2 Suggested risk stratification for procedural bleeding risk

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of ≥ 2%)	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of < 2%)	
		Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy ± biopsy	–
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy ± biopsy	–
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	–
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	–
Bowel resection	Abdominal hernia repair	–
Percutaneous endoscopic gastrotomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	–
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy ± biopsy	–
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of < 1.2	–
Any major operation (procedure duration of > 45 min)	–	–

INR, International Normalized Ratio.

*Associated with pocket hematoma, but randomized controlled trial (Level I) evidence reveals that procedures can be performed without oral anticoagulant interruption.



5.2.3. Voorkamerfibrillatie

5.2.3.1. Studies

Het overzicht van Daniels (Daniels 2015) geeft een beeld van alles wat al is gedaan op dit gebied. Daaruit blijkt evenwel dat 3 studies, die hierna worden beschreven, de vraag met betrekking tot VKF deels beantwoorden.

5.2.3.1.1. De eerste studie is BRIDGE (Douketis 2015a).

In deze placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie werden 1.884 patiënten onder warfarine voor een niet-valvulaire VKF die een electieve ingreep moesten ondergaan, gerandomiseerd naar een substitutieanticoagulans (bridging) in de vorm van een LMWH (Dalteparine 100 UI/kg/12 uur) of een placebo SC 2x/dag, vanaf 3 dagen vóór de procedure tot 24 uur vóór en hervatting daarna gedurende 5 tot 10 dagen. De warfarine werd 5 dagen vóór de procedure stopgezet en 24 uur erna terug opgestart. De follow-up van de patiënten duurde tot 30 dagen na de ingreep. De voornaamste voorvallen (primary outcomes) waren een arteriële embolie (CVA, systemische embolie of TIA) of een majeure bloeding. 950 patiënten kregen een placebo (PI) en 934 patiënten kregen een alternatieve anticoagulans toegediend (Br).

De incidentie van arteriële embolie bedroeg 0,4% in de groep PI en 0,3% in de groep Br ($p=0,01$ voor de non-inferioriteit). De incidentie van majeure bloeding was 1,3% in de groep PI en 3,2% in de groep Br (RR 0,41; $p=0,005$ voor de superioriteit).

De incidentie van mineure bloedingen was eveneens hoger in de groep Br (20,9%) dan in de groep PI (12%) ($p<0,001$ voor de superioriteit). Er was geen significant verschil tussen de 2 groepen voor wat betreft secundaire voorvallen (acuut myocardinfarct, diep-veneuze trombose, longembolie, overlijden).

De patiënten die in aanmerking kwamen, hadden een chronische VKF (permanent of paroxistisch) of een voorkamerflutter behandeld met warfarine sinds minstens drie maanden. Ze moesten een chirurgische ingreep of een andere electieve invasieve procedure ondergaan die een onderbreking van de behandeling met anticoagulantia vereiste. Ze moesten minstens een van de volgende risicofactoren CHADS₂ hebben: hartdecompensatie of linkerventrikelhypertrofie, arteriële hypertensie, minstens 75 jaar oud, diabetes mellitus, antecedenten van CVA, systemische embolie of TIA.

In de volgende gevallen kwamen de patiënten niet in aanmerking: mechanische hartklep; CVA, systemische embolie of TIA in de laatste 12 weken; majeure bloeding in de laatste 6 weken; creatinineklaring <30 mL/minuut; bloedplaatjes $> 100.000/\text{mm}^3$; geplande hart-, schedel- of spinale chirurgie.

Opgemerkt dient te worden dat ongeveer 1/3 van de patiënten aspirine kreeg bij de inclusie (34,1% in de groep PI en 35,2% in de groep Br) en dat deze behandeling niet werd onderbroken in ongeveer 2/3 van de gevallen (59% in de groep PI en 62% in de groep Br).

Deze goed uitgevoerde studie, al is het de enige en bleef ze niet gespeend van kritiek, toont aan dat de afwezigheid van bridging in vergelijking met een peri-operatieve bridging met een LMWH (in elk geval de dalteparine) een duidelijk voordeel heeft. Deze vaststellingen komen overeen met verschillende eerdere niet-gerandomiseerde studies.

Bovendien heeft een meta-analyse (Siegal 2012) van observatiestudies met 12.278 patiënten met VKF of een mechanische hartklep aangetoond dat er geen significant verschil was op het vlak van arteriële trombo-embolieën met of zonder bridging met een LMWH (OR met bridging 0,80 BI 95% 0,42-1,54) maar dat er meer majeure bloedingen waren in geval van bridging (OR 3,60; BI 95% 1,52-8,50).

5.2.3.1.2. De tweede studie is een substudie van RE-LY (Douketis 2015b).

In deze open studie werd het belang van een bridging geëvalueerd bij patiënten met VKF die warfarine of dabigatran kregen. In deze studie ging bridging bij 1.415 patiënten die zijn behandeld



met warfarine gepaard met een verhoogd risico op majeure bloedingen (6,8% versus 1,6%, $p < 0,001$) en een trombo-embolisch voorval (1,8% versus 0,3%, $p = 0,007$) in vergelijking met patiënten die geen bridging hadden, terwijl er geen verschil was op het vlak van CVA of systemische embolie (0,5% versus 0,2%; $p = 0,32$). In de groep van de 2.691 patiënten die werden behandeld met dabigatran werd bij bridging een hoger percentage majeure bloedingen vastgesteld (6,5% versus 1,8 %, $p < 0,001$) maar er was geen verschil voor wat betreft globale trombo-embolische voorvallen (1,2% versus 0,6%, $p = 0,16$) of CVA en systemische embolieën (0,5% versus 0,3 %, $p = 0,46$).

5.2.3.1.3. De derde studie is het register ORBIT-AF (Steinberg 2015).

Deze studie werd uitgevoerd bij 2.200 patiënten met VKF die een electieve procedure nodig hadden, en ook hier werd een hogere frequentie bloedingen aangetoond in geval van bridging. De studie BRIDGE, de enige beschikbare gerandomiseerde studie, ondersteund door de twee andere studies, lijkt dus aan te tonen dat bridging bij patiënten met VKF die een electieve invasieve procedure moeten ondergaan, het risico op een arteriële trombo-embolie niet verhoogt, maar anderzijds het risico op majeure en mineure bloedingen wel verhoogt.

Deze studie vertoont niettemin enkele mogelijke beperkingen:

- De meeste deelnemende patiënten hadden een laag tot matig risico op CVA en de resultaten zijn misschien niet van toepassing op patiënten met een hoger risico (CHADS₂ 5 of 6).
- De patiënten met een hoog operatief- en bloedingsrisico waren niet vertegenwoordigd in de studie: vasculaire chirurgie, hartchirurgie, neurochirurgie, zware oncologische chirurgie.
- Het totale percentage arteriële trombo-embolieën was lager dan verwacht, wat afbreuk kan doen aan het vermogen van de studie om aan te tonen dat bridging een voordeel kan opleveren.

5.2.3.2. Richtlijnen

De aanbevelingen die zijn opgenomen in de belangrijkste richtlijnen (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016, ESC 2016), stroken met de resultaten van deze studies.

In deze richtlijnen wordt ook gesteld dat een aanpak zonder bridging, met behoud van de anticoagulans, of het nu VKA of DOAC is, steeds meer aanbeveling verdient, want het bloedingsrisico lijkt klein voor verschillende “cardiologische” procedures zoals de implantatie van een pacemaker of een defibrillator, katheterablatie, coronarografie.

Hierna volgt de samenvatting van de aanbevelingen van deze richtlijnen, opgenomen in de analyse van de literatuur:

Onderbreken of niet

De beslissing of de behandeling met orale anticoagulantia al dan niet moet worden onderbroken, moet worden genomen door het risico op beroerte bij een onderbreking af te wegen tegen het risico op bloedingen wanneer de behandeling met orale anticoagulantia wordt voortgezet (CCS 2016).

Een onderbreking wordt niet noodzakelijk geacht voor ingrepen met een laag risico op bloedingen, waaronder cardiovasculaire ingrepen zoals de implantatie van een cardiaal device en percutane ingrepen (CCS 2016, ESC 2016).

De CCS heeft een lijst opgesteld van chirurgische ingrepen en het daaraan verbonden risico op bloedingen (zie volgende pagina).

**Table 1. Bleeding risks for various invasive/surgical procedures**

High risk
Neurosurgery (intracranial or spinal surgery)
Cardiac surgery (coronary artery bypass or heart valve replacement)
Major vascular surgery (abdominal aortic aneurysm repair, aortofemoral bypass)
Major urologic surgery (prostatectomy, bladder tumour resection)
Major lower limb orthopaedic surgery (hip/knee joint replacement surgery)
Lung resection surgery
Intestinal anastomosis surgery
Selected invasive procedures (kidney biopsy, prostate biopsy, cervical cone biopsy, pericardiocentesis, colonic polypectomy or biopsies)
Intermediate risk
Other intra-abdominal surgery
Other intrathoracic surgery
Other orthopaedic surgery
Other vascular surgery
Low risk
Laparoscopic cholecystectomy
Laparoscopic inguinal hernia repair
Dental procedures
Dermatologic procedures
Ophthalmologic procedures*
Coronary angiography
Gastroscopy or colonoscopy
Selected invasive procedures (bone marrow aspirate and biopsy, lymph node biopsy, thoracentesis, paracentesis, arthrocentesis)
Cardiac implantable device surgery (pacemaker or implantable defibrillator) [†]
Very low risk
Dental extractions (1 or 2 teeth) or teeth cleaning
Skin biopsy or skin cancer removal
Cataract removal

* Selected ophthalmic procedures might be high risk such as those with retrobulbar block.

[†] Based on results from the **Bridge** or **Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial (BRUISECONTROL)** trial.

Overbruggen of niet

Bij de beslissing om al dan niet met LMWH te overbruggen wanneer de behandeling met orale anticoagulantia wordt onderbroken, zou ook het risico op beroerte moeten worden afgewogen tegen het risico op bloedingen (CCS 2016, AHA/ACC/HRS 2014).

In alle richtlijnen wordt gesteld dat patiënten met mechanische hartkleppen overbruggingstherapie nodig hebben (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016).

CCS 2016 stelt voor patiënten met een hoog risico op beroerte een overbrugging voor. (CHADS₂-score ≥4, mechanische hartklep, beroerte/kortstondige ischemische aanval binnen 3 maanden, reumatisch hartlijden). AHA/ACC/HRS 2014 en ESC 2016 doen geen formele aanbeveling over wie er precies een overbrugging zou moeten krijgen.

Zowel CCS 2016 als ESC 2016 verwijzen naar de BRIDGE-trial, waarbij een onderbreking van de anticoagulantia niet-inferieur was aan overbrugging en tot een lagere graad van majeure bloeding leidde.

De CCS beveelt het niet-overbruggen aan voor NVVKF-patiënten die met DOAC worden behandeld en die electieve heekunde of invasieve ingrepen ondergaan die een onderbreking van de anticoagulantia vereisen.



Voor de arts is bovenstaande informatie waardevol, maar ontoereikend. Het is immers belangrijk om te weten welke ingrepen een hoog risico op trombose met zich meebrengen, om het bleedingsrisico te kunnen inschatten, en te weten dat in veel gevallen bridging niet hoeft (bij behandeling met VKA). Voor DOAC is over het algemeen geen bridging nodig, aangezien het volstaat om 24, 48, 72 of 96 uur voor de geplande ingreep of procedure te stoppen. Deze variabele tijden hangen samen met de eigenschappen van DOAC, die hoofdzakelijk worden geëlimineerd via de nieren. Het is dus van belang om precieze regels te hebben voor de manier van werken.

Volgens de deskundige, lijken de aanbevelingen die worden gedaan in de praktische handleiding van de EHRA (Heidbuchel 2015b) optimaal, gezien de huidige kennis op het vlak van de aanpassingen op grond van de creatinineklaring (Tabel 23).

Tabel 23. Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 mL/min [§]	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 mL/min [§]	not indicated	not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min	no official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				
<p>Bold values deviate from the common stopping rule of ≥ 24 h low risk, ≥ 48 h high risk. Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding, high risk with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact. See also table 1 CrCl, creatinine clearance. § Many of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2,5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (i.e. 15 mg OD) or edoxaban (i.e. 30 mg OD)</p>				

Bridging is vermoedelijk nodig voor patiënten met een hoog trombotisch risico (zoals mechanische mitralis e.a. kunstklep), maar er is geen zekerheid.

Er zijn dus nog onzekere gebieden en het is mogelijk dat een bloedmonitoring soms nuttig kan zijn. Welke en in welke omstandigheden blijft onduidelijk?

In afwachting van precieze informatie die binnenkort beschikbaar is, rekening houdend met de complexiteit van het peri-operatieve management van de anticoagulantia, is het absoluut noodzakelijk dat er duidelijke richtlijnen worden ontwikkeld en verspreid in alle ziekenhuizen, om de behandeling lokaal te harmoniseren. Dit geldt ook voor de huisartsen die worden geconfronteerd met patiënten die geopereerd gaan worden of uit het ziekenhuis komen. Er zijn al verschillende handleidingen voor DOAC voor huisartsen in België.

5.2.4. Veneuze trombo-embolie

In geval van VTE is het risico op recidief van DVT en/of LE zeer hoog gedurende de eerste drie maanden na het voorval (Kearon 1997): het risico op recidief binnen drie maanden bedraagt ongeveer 50% bij afwezigheid van anticoagulatie; een maand behandeling met warfarine vermindert dat risico tot ongeveer 10% en drie maanden behandeling zorgt voor een daling tot ongeveer 5%. Op basis daarvan kan eventueel een bridging worden overwogen bij patiënten die een VTE hebben ontwikkeld in de laatste drie maanden, maar helaas zijn er amper gegevens over hoe er te werk moet gegaan worden: daarom moet geval per geval bekeken worden, en als besloten wordt tot een bridging, is het ideaal vermoedelijk om de aanbevelingen te volgen die worden voorgesteld voor VKF. Meer dan drie maanden na een acute episode van VTE is een bridging niet aanbevolen. Men stelt in



de meeste gevallen gewoon een postoperatieve preventieve behandeling voor met een tijdelijke LMWH in profylactische dosis.

5.2.5. Antwoorden op de vragen

Op basis van het literatuuroverzicht, de best onderbouwde richtlijnen en de persoonlijke ervaring van de deskundige vindt u hierna de antwoorden die het meest adequaat lijken, op de twee gestelde vragen.

- Vraag 1. In geval van VKF met indicatie voor gebruik van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulans worden opgeschort, en zo ja, moet er een (tijdelijke) substitutie worden voorzien?
- Antwoord 1. De behandeling met een anticoagulans moet worden opgeschort voor ingrepen met een hoog en laag tot gematigd bloedingsrisico (high en low risk, punt 5.2.2. - “Table 2”). Er moet geen substitutie (bridging) plaatsvinden voor DOAC: de momenten van stopzetting op basis van de stoffen, het soort ingreep (risico) en de nierfunctie zijn vermeld in tabel 23. Met VKA moet bridging enkel worden overwogen bij patiënten met een hoog risico op trombose (punt 5.2.2. - “Table 1”).
- Vraag 2. In geval van VTE met indicatie voor gebruik van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulans worden opgeschort, en zo ja, moet er een (tijdelijke) substitutie worden voorzien?
- Antwoord 2. De behandeling met een anticoagulans moet worden opgeschort voor ingrepen met een hoog en laag tot gematigd bloedingsrisico (high en low risk, punt 5.2.2. - “Table 2”). Er moet geen substitutie (bridging) plaatsvinden voor DOAC: de momenten van stopzetting op basis van de stoffen, het soort ingreep (risico) en de nierfunctie zijn vermeld in tabel 23. Met VKA moet bridging enkel worden overwogen bij patiënten die in de loop van de voorafgaande drie maanden een acute VTE hebben gehad.

5.3. Wat besluit de jury?

De jury beslist, conform de huidige richtlijnen, een gemeenschappelijk antwoord te formuleren voor VKF en VTE. Hij merkt op dat de bibliografiegroep geen evidentie kon vinden specifiek voor VTE.

5.3.1. Voorafgaande bedenkingen van de jury

Er is weinig RCT evidentie: de literatuurgegevens zijn beperkt tot verschillende consensusdocumenten; het betreft vaak expertopinie. Meerdere richtlijnen overlappen, maar verschillen in de details (bij wie nu net wel of niet te overbruggen). De jury merkt verder op dat veel evidentie gegenereerd werd door 1 onderzoeksgroep rond James D Douketis van McMaster University, Canada. Ook de deskundige verwijst expliciet naar het uitgebreide werk van deze Canadese onderzoeksgroep.

De jury stelt tevens vast dat de aangeboden literatuur, richtlijnen en expertopinies een vooral cardiologische origine kennen. Chirurgische en anesthesiologische literatuur of richtlijnen zijn niet opgenomen bijv. over interventionele pijnbehandelingen (epidurale)¹⁵. Ook de problematiek rond

¹⁵ Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, Rauck R, Huntoon MA. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 182-212.



bijv. tandextracties, in relatie met al dan niet tijdelijk stoppen van anticoagulantia bij bijv. meer dan 3 tandextracties, is onderbelicht alhoewel in de praktijk frequent voorkomend.

Er is maar 1 RCT, BRIDGE AF. Deze was op zich beperkt in haar externe validiteit.

De studie vergeleek dalteparine in therapeutische dosering versus placebo in een relatief laag risico VKF populatie die behandeld werd met warfarine. Het is niet evident om zonder meer de data te extrapoleren naar instellingen waar vnl. fenprocoumon wordt gebruikt of naar hoger risico ingrepen (bloeding) of naar hoger risico patiënten (trombose). Het valt verder op dat ca. 50% van de ingrepen eerder laag-risico gastro-intestinale onderzoeken waren.

Er worden verder verschillende bronnen aangehaald zowel in het literatuuronderzoek als door de deskundige, waaronder de Siegal meta-analyse van cohorte studies, subanalyse van RELY, de BRIDGE AF-studie en een analyse van de ORBIT AF registry. Deze beperkte evidentie spreekt tegen het systematisch perioperatief bridgen bij de meerderheid van geanticoaguleerde patiënten. Er wordt vastgesteld dat er meer bloedingen perioperatief kunnen optreden bij bridgen, zonder enige extra winst op trombotisch vlak. Voornamelijk wat betreft dit laatste werd gezien dat de totale incidentie van trombotische events laag is perioperatief.

Tevens wordt verwezen naar de ACCP Chest 2012 richtlijnen, die zijn samengevat in de Spyropoulos review van 2016, incl. update voor DOAC. Er wordt ook expliciet gerefereerd naar de duur van preoperatief stoppen van DOAC in de Heidbuchel summary. De jury merkt op dat er nog een laatste expert consensus document werd gepubliceerd nadat de literatuurstudie was beëindigd (ACC/AHA); dit document lag grotendeels in lijn met hetgeen Spyropoulos et al bondig hadden samengevat in hun review.

De deskundige heeft verder informatie getoond betreffende het pragmatische nut van regionale, inclusief 1^e en 2^e lijn, richtlijnen; er is een nood aan invullen van de beperkte evidentie onder vorm van een algoritme, waarbij nastreven van uniformiteit wenselijk is. Er zijn echter wel een paar basisregels vast te stellen. Zo kan er bijv. gesteld worden dat 24 u pre/post een majeure ingreep geen therapeutische ontstolling (onder welke vorm dan ook) moet plaats vinden en dat in de regel geen bridging voorzien moet worden bij DOAC-patiënten (*GRADE C, sterke aanbevelingen*).

Qua beleid bij electieve procedures bij patiënten onder VKA/DOAC-therapie stelt de jury voor: Protocollen zoals voorgesteld door de jury hebben een grotere slaagkans als er een preoperatieve anesthesie raadpleging wordt ingesteld in overleg met de huisarts en de geplande uitvoerder van de procedure (*expert opinion, sterke aanbeveling*). Er blijkt echter een grote heterogeniteit qua implementatie binnen België te bestaan. Een correcte individuele stollingsanamnese (bijv. inname van (OTC) aspirine of NSAID) is verder op zijn plaats binnen elke preoperatieve consultatie (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

5.3.2. Besluit van de jury

In concreto kunnen de **twee volgende stappen** onderscheiden worden.

1. Al dan niet stoppen in functie van bloedingsrisico van de interventie (zie tabel onder voor risico's in functie van de interventie)

De jury verwijst maximaal naar de tabel zoals gedefinieerd door Spyropoulos et al. Hij erkent de beperkte evidentie en stelt dat dit louter een praktische aanbeveling is voor de zorgverstrekker. Deze tabellen zijn onderhevig aan verandering en er kan een aanzienlijke divergentie optreden tussen de verschillende lokale richtlijnen. De jury volgt de recente richtlijnen en stelt dat perioperatief onderbreken van een anticoagulans moet gebeuren in functie van het bloedingsrisico van de geplande interventie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

**Table 2** Suggested risk stratification for procedural bleeding risk

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $\geq 2\%$)	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $< 2\%$)	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy \pm biopsy	–
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy \pm biopsy	–
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	–
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	–
Bowel resection	Abdominal hernia repair	–
Percutaneous endoscopic gastrostomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	–
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy \pm biopsy	–
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of < 1.2	–
Any major operation (procedure duration of > 45 min)	–	–

INR, International Normalized Ratio.

*Associated with pocket hematoma, but randomized controlled trial (Level 1) evidence reveals that procedures can be performed without oral anticoagulant interruption.

Indien er effectief gestopt wordt (wegens verhoogd bleedingsrisico), moet er nog gedefinieerd worden hoe lang effectief preoperatief de laatste dosis ingenomen mag worden van het anticoagulans. Dit verschilt per molecule, hetzij VKA hetzij DOAC. In diverse publicaties waarnaar verwezen werd door de deskundige wordt vermeld rekening te houden met de halfwaardetijd van de betrokken VKA. ACCP bijv. stelt dat het beter is om tijdig (5 dagen) te stoppen dan niet te stoppen; dit werd ook gevolgd in de BRIDGE AF-studie (waar warfarine werd gebruikt). Gezien de resp. langere en kortere halfwaardetijd kan er verder gesteld worden dat fenprocoumon langer (7-10 dagen) en acenocoumarol korter (3-5 dagen) gestopt kan worden preoperatief. Voor de DOAC moet er rekening gehouden worden met de actuele nierfunctie – Cockcroft-Gault (CrCl, in mL/minuut) (zie tabel onder). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

**Table 6** Suggested perioperative direct oral anticoagulant therapy interruptions (adapted from [4])

Drug	Renal function	Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery*	Resumption of therapy	
				Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery
Dabigatran	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 3 days before procedure	Last dose: 4–5 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Rivaroxaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 15–29.9 mL min ⁻¹ ‡	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Apixaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 15–29.9 mL min ⁻¹	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Edoxaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†

CrCl, creatinine clearance. *Includes any procedure/surgery requiring neuraxial anesthesia. †For patients at high risk for thromboembolism and with a high bleeding risk after surgery, consider administering a reduced dose of dabigatran (75 mg twice daily), rivaroxaban (10 mg once daily) or apixaban (2.5 mg twice daily) on the evening after surgery and on the following day (first postoperative day) after surgery. ‡Value for patients receiving rivaroxaban 15 mg once daily.

2. Al dan niet bridgen in functie van trombotisch risico van de individuele patiënt (zie tabel onder). In de meeste richtlijnen worden er **3 groepen** gedefinieerd die in de klinische praktijk een overgrote meerderheid vormen van de patiënten die geanticoaguleerd worden (zie tabel). In deze setting wordt frequent voortgegaan op de initiële definities gegenereerd door de groep rond Douketis et al (en zoals gepubliceerd onder de koepel van de ACCP in de Chest 2012). De jury stelt voor deze definities te blijven hanteren (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

Table 1 Suggested patient-related risk stratification for perioperative thromboembolism from American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines [3]

Risk category	Mechanical heart valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism
High (> 10% per year risk of ATE or > 10% per month risk of VTE)	Any mechanical mitral valve Caged ball or tilting disk valve in mitral/aortic position Recent (< 6 months) stroke or TIA	CHADS ₂ score of 5 or 6 Recent (< 3 months) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (< 3 months) VTE Severe thrombophilia Deficiency of protein C, protein S, or antithrombin Antiphospholipid antibodies Multiple thrombophilias
Intermediate (4–10% per year risk of ATE or 4–10% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve with major risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 3 or 4	VTE within the past 3–12 months Recurrent VTE Non-severe thrombophilia Active cancer
Low (< 4% per year risk of ATE or < 2% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve without major risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 0–2 (and no prior stroke or TIA)	VTE more than 12 months ago

ATE, arterial thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.



De jury merkt op dat er geen expliciete evidentie is voor het gebruik van de verschillende LMWH moleculen of doseringen (profylactisch, intermediair of therapeutisch).

Voor **DOAC** moet in de regel nooit bridging voorzien worden en dit kan verklaard worden door het vergelijkbaar farmacokinetisch profiel van deze moleculen ten opzichte van de LMWH (cfr statement van de deskundige) (*expert opinion, sterke aanbeveling*). Dit gegeven is meerdere keren aan bod gekomen en ligt in de lijn van hetgeen wordt aangehaald in de verschillende richtlijnen.

In concreto zijn de bridging richtlijnen bijgevolg gelimiteerd tot de **VKA**. Kort samengevat is er enkel sprake van perioperatief LMWH bridgen bij patiënten onder VKA met een hoog trombotisch risico die een ingreep ondergaan waarbij de therapie gestopt moet worden (matig tot hoog bloedingsrisico) (*expert opinion, sterke aanbeveling*). Deze hoog risico personen kunnen als volgt gedefinieerd worden: mechanische kunstklep, recente VTE <3 maanden, hoge CHADS₂ >4 of CHA₂DS₂-VASc >4). Indien interventie gepland binnen 3 maanden na VTE, moet er beslist worden of de ingreep niet uitgesteld kan worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury bevestigt dat er op dag van de consensus vooral informatie aangereikt werd over preoperatief LMWH bridgen. De jury wijst er op dat er aan peri en post bridgen weinig aandacht is besteed.

Daarenboven wijst de jury naar **specifieke patiëntengroepen** (bijv. coronaire arteriële stents) waarbij de DOAC tijdelijk peroperatief kortdurend gestopt wordt en er een ander trombotisch risico bestaat op een in-stent trombose. Het is niet duidelijk of in die gevallen bridging met aspirine moet gebeuren.

De jury ondersteunt het pragmatische overzicht dat Spyropoulos et al hebben uitgewerkt in hun 2016 review.

Table 3 Suggested overall periprocedural anticoagulant and bridging management for patients receiving chronic oral anticoagulants (including vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants [DOACs]) based on thromboembolic and procedural bleeding risk

	High bleeding risk procedures	Low bleeding risk procedures	Minimal bleeding risk procedures
High thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy with LMWH bridging suggested on the basis of clinician judgement and the most current evidence*†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy with LMWH bridging suggested on the basis of based on clinician judgement and the most current evidence*	Do not interrupt anticoagulant therapy‡
Intermediate thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: consider interrupting warfarin therapy without LMWH bridging on the basis of clinician judgement and the most current evidence*†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: consider interrupting warfarin therapy without LMWH bridging on the basis of clinician judgement and the most current evidence*	Do not interrupt anticoagulant therapy‡
Low thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy; bridging with LMWH not necessary†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy; bridging with LMWH not necessary	Do not interrupt anticoagulant therapy‡

LMWH, low molecular weight heparin. *Atrial fibrillation: bridging not recommended on the basis of Level 1 evidence, but evidence in a few high-risk CHADS₂ patients (scores of 5 and 6). Mechanical heart valve and venous thromboembolism (VTE): retrospective studies suggest that bridging increases bleeding risk without reducing thrombosis. †May administer prophylactic-dose LMWH for VTE prevention in patients undergoing high bleeding risk procedures or major surgeries that confer a high risk of VTE. ‡May consider interrupting DOAC therapy on the day of the procedure.

**DOAC**

	Hoog bloedingsrisico	Laag bloedingsrisico	Ambulante ingrepen met beperkt bloedingsrisico
Hoog trombotisch risico (*)	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC doorgeven of tijdig stoppen zonder overbruggen(**)
Intermediair trombotisch risico	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC doorgeven of tijdig stoppen zonder overbruggen(**)
Laag trombotisch risico	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC doorgeven of tijdig stoppen zonder overbruggen(**)

Opmerkingen van de jury:

(*) Deze aanbevelingen gelden voor een stopzetting van maximum 72 uur (patiënt met CrCl \geq 50 mL/minuut). (Spyropoulos 2016, Heidbuchel 2016)

De jury raadt aan voorzichtig te zijn, want er werden andere aanbevelingen gepubliceerd met stopzettingen van langer dan 72 uur (patiënt met CrCl \geq 50 mL/minuut). Bij deze langere stopzettingen kan een tijdelijke overstap op heparine worden voorgesteld voor patiënten afhankelijk van hun risico op trombo-embolie.

(**)Er wordt gesuggereerd om veelal de therapie tijdelijk te onderbreken bij de meeste interventies, zodat deze op zijn minst zal plaatsvinden op de geschatte dalconcentratie van de desbetreffende DOAC. Zo wordt het bloedingsrisico verminderd.

VKA

	Hoog bloedingsrisico	Laag bloedingsrisico	Ambulante ingrepen met beperkt bloedingsrisico
Hoog trombotisch risico	VKA: stoppen; overbruggen	VKA: stoppen; overbruggen	VKA niet stoppen
Intermediair trombotisch risico	VKA: stoppen; niet overbruggen	VKA: stoppen; niet overbruggen	VKA niet stoppen
Laag trombotisch risico	VKA: stoppen; niet overbruggen	VKA: stoppen; niet overbruggen	VKA niet stoppen



6. In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie), welke behandeling met anticoagulantia moet bij voorkeur worden opgestart (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw)? (juryvraag 6) + In geval van longembolie, welke behandeling met anticoagulantia geniet de voorkeur (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw)? (juryvraag 8)

Voorafgaande opmerking en beslissing van de jury: Gezien noch uit de literatuurstudie, noch uit de teksten van de deskundigen een verschillende aanpak voor de twee pathologieën af te leiden valt, heeft de jury beslist één antwoord op te maken als antwoord op beide vragen

6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Keuze van eerste behandeling: DOAC of VKA?

De ACCP 2016 richtlijn formuleert aanbevelingen voor DVT en LE, ESC 2014 alleen voor longembolie (LE). ESC 2016 vermeldt echter dat de studies waarop de aanbevelingen steunen vaak patiënten met zowel DVT als LE includeren.

Beide richtlijnen maken een onderscheid tussen patiënten met of zonder kanker. Bij patiënten met kanker krijgen LMWH's de voorkeur. Enkel bij patiënten zonder kanker moet er tussen een DOAC of een VKA gekozen worden.

De ACCP richtlijn stelt een DOAC voor veeleer dan een behandeling met een VKA gedurende de eerste drie maanden van de antistolling, maar het gaat niet om een sterke aanbeveling. De ESC 2014 richtlijn beveelt geen behandeling boven de andere aan, maar stelt eerder dat de non-inferioriteit van de DOAC bewezen is en stelt ze als alternatieven voor. Ze worden alle met dezelfde sterkte en kwaliteit van evidentie aanbevolen.

De richtlijnen zijn het niet eens over welke parenterale antistolling zij aanbevelen alvorens de verschillende DOAC op te starten.

De behandelingskeuze hangt ook af van de overwogen behandelingsduur, die zelf afhangt van de aard van de trombo-embolie die de patiënt trof. Bij langdurige behandeling beveelt ESC 2014 DOAC



aan veeleer dan VKA (zie ook "Behandelingsduur"), wat de keuze van eerste behandeling kan beïnvloeden.

DOAC worden afgeraden door beide richtlijnen in geval van nierinsufficiëntie of een creatinineklaring <30 mL/minuut. In dat geval krijgen VKA de voorkeur. Het niveau van evidentie voor deze aanbevelingen is laag.

De ACCP 2016 richtlijn beveelt ook VKA of apixaban aan in geval van dyspepsie of antecedent van gastro-intestinale bloeding.

6.1.2. Wat zeggen de studies?

6.1.2.1. DOAC versus standaardbehandeling in de (initiële en) verlengde behandeling van VTE. RCT's

6.1.2.1.1. Apixaban versus enoxaparine/warfarine voor acute VTE

Apixaban 10 mg 2x/dag, gevolgd door 5 mg 2x/dag versus enoxaparine gevolgd door warfarine (INR 2-3) bij acute VTE
--

Bibliography: Agnelli 2013a-AMPLIFY

In deze studie werden patiënten met acute VTE (DVT of LE) gerandomiseerd tussen een behandeling met apixaban (10 mg 2x dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2x per dag) of een conventionele behandeling (enoxaparine 1 mg/kg/12 uur gedurende minstens 5 dagen, en warfarine werd concomitant opgestart – streef-INR 2-3).

Ongeveer 86% van de patiënten werd met LMWH, heparine of fondaparinux behandeld vóór randomisatie (ongeveer 55% tot 24 uur, ongeveer 30% tot 48 uur). Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van apixaban vergeleken met enoxaparine gedurende de eerste 24 tot 48 uren van de behandeling.

De behandelings- en follow-upduur bedroeg 6 maanden. Het ging om een non-inferioriteitsstudie. Patiënten met een CrCl <25 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten van deze RCT wordt gehinderd door de onvolledige non-inferioriteitstesten (geen per-protocol tests) en de exclusie van een aantal patiënten uit de ITT-populatie zonder een duidelijke verklaring.

De mortaliteit verschilde niet significant tussen de behandelingsgroepen. (GRADE B)

Apixaban bleek niet inferieur aan de conventionele behandeling voor het samengestelde eindpunt van recidief van symptomatische VTE of VTE-gerelateerde sterfte. (GRADE B)

Er traden significant minder ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen op met apixaban dan met de conventionele behandeling. (GRADE B)

Bijkomende studie:

Een kleine Japanse RCT (AMPLIFY-J) bij 80 patiënten met acute VTE vergeleek apixaban met niet-gefractioneerde heparine/warfarine (INR 1,5 – 2,5). Een samengesteld eindpunt van ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen kwam frequenter voor met warfarine (Nakamura 2015).



6.1.2.1.2. Dabigatran versus warfarine voor acute VTE na 5-9 dagen initiële behandeling

Dabigatran 150 mg 2x/dag versus warfarine (streef-INR 2,0 tot 3,0) bij VTE, na initiële parenterale antistolling gedurende 5 tot 9 dagen

Bibliography: Schulman 2014: included RE-COVER I (Schulman 2009) and RE-COVER II (Schulman 2011)

Twee studies (Schulman 2009 – RE-COVER I en Schulman 2011 – RE-COVER II) vergeleken dabigatran 150 mg 2x per dag met warfarinebehandeling (streef-INR 2-3), na initiële parenterale antistolling gedurende 5 tot 9 dagen bij patiënten met acute VTE. Er werd een meta-analyse van beide studies uitgevoerd. Beide studies waren non-inferioriteitsstudies.

Patiënten met een CrCl < 30 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten.

Merk op dat we geen informatie hebben over het gebruik van dabigatran in de initiële behandeling van VTE (5-9 dagen).

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten wordt verminderd door de onvolledige non-inferioriteitstesten en een brede marge voor non-inferioriteit.

Er is geen significant verschil in mortaliteit tussen behandeling met dabigatran en met warfarine. (*GRADE B*)

Er is geen significant verschil in recidief van VTE tussen beide behandelingen. Dabigatran bleek niet inferieur aan warfarine ter preventie van recidief van VTE. De vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarges waren breed. (*GRADE B*)

Er is geen significant verschil in majeure bloedingen tussen beide behandelingen. (*GRADE C*)

Behandeling met dabigatran leidde tot een geringer optreden van alle bloedingen en van het samengestelde eindpunt van ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen, vergeleken met warfarine. (*GRADE B*)

Er is geen significant verschil in myocardinfarcten tussen beide behandelingen. (Zie ook hoofdstuk 'Dabigatran en myocardinfarct'). (*GRADE C*)

Bijkomende analyses:

Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van deze studies volgens een initiële DVT of LE vond in beide subgroepen resultaten die vergelijkbaar waren met de algemene studieresultaten; er was geen statistisch significant verschil in behandelingseffect (zowel voor werkzaamheid als voor veiligheid) tussen de patiënten met DVT en de patiënten met LE (Goldhaber 2016).

6.1.2.1.3. Edoxaban versus enoxaparine/warfarine voor acute VTE, na minstens 5 dagen initiële behandeling

Edoxaban 60 mg 1x/dag versus warfarine bij VTE

Bibliography: Hokusai-VTE 2013

In deze non-inferioriteits-RCT werd edoxaban 60 mg vergeleken met warfarine (INR 2-3) bij patiënten met acute symptomatische VTE. Patiënten met een CrCl < 50 mL/minuut en lichaamsgewicht < 60 kg kregen 30 mg edoxaban. De gemiddelde leeftijd bedroeg 55,8 jaar, de follow-up was 12 maanden. Patiënten met een CrCl < 30 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten.



Alle patiënten kregen een initiële behandeling met open-label enoxaparine of ongefractioneerde heparine gedurende minstens 5 dagen.

De behandelingsduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden, volgens de beslissing van de behandelend arts vóór randomisatie.

Merk op dat we geen informatie hebben over het gebruik van edoxaban in de eerste 5 dagen van de behandeling van VTE.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten is verminderd door de onvolledige non-inferioriteitstesten (geen per-protocol analyse).

Er werd geen statistische analyse voor mortaliteit uitgevoerd.

Edoxaban was niet inferieur aan warfarine ter preventie van recidief van symptomatische VTE. (GRADE B)

Er was geen statistisch significant verschil in majeure bloedingen tussen edoxaban en warfarine. (GRADE B)

Er traden minder ernstige of klinisch relevante niet-majeure bloedingen op met edoxaban dan met warfarine. (GRADE B)

6.1.2.1.4. Rivaroxaban versus enoxaparine/vitamine K-antagonist voor acute VTE

Rivaroxaban 15 mg 2x/dag, vervolgens 20 mg/dag versus standaardbehandeling met enoxaparine 1 mg/kg 2x/dag gevolgd door een VKA (warfarine of acenocoumarol) in aangepaste dosis bij patiënten met symptomatische DVT of LE

Bibliography: Einstein DVT 2010, Einstein PE 2012

Twee open non-inferioriteits-RCT's vergelijken rivaroxaban per os met een standaardbehandeling met enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist (warfarine of acenocoumarol) in aangepaste dosis voor de behandeling van symptomatische VTE. Eén studie (Einstein DVT 2010) includeert uitsluitend patiënten met symptomatische DVT (met uitsluiting van symptomatische LE), de andere studie (Einstein PE 2012) includeert patiënten met symptomatische LE (met of zonder DVT).

In de Einstein DVT-studie werd ongeveer 72% van de patiënten 1 of 2 dagen met LMWH, heparine of fondaparinux behandeld vóór randomisatie. In de Einstein PE-studie werd ongeveer 92% van de patiënten 1 of 2 dagen vóór randomisatie behandeld. Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van rivaroxaban vergeleken met enoxaparine gedurende de eerste 24 tot 48 uren van de behandeling.

De behandelingsduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden, volgens de beslissing van de behandelend arts vóór randomisatie.

Patiënten met een CrCl <30 mL/minuut werden uit de studie uitgesloten.

De gemiddelde leeftijd bedroeg 56 jaar voor DVT en 58 jaar voor LE.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten is verminderd door de onvolledige non-inferioriteitstesten (geen per-protocol analyse) en een zeer brede non-inferioriteitsmarge.

Er wordt geen significant verschil in mortaliteit vastgesteld tussen beide behandelingschema's. (GRADE B)



Rivaroxaban is niet inferieur aan de standaardbehandeling met enoxaparine en VKA ter preventie van recidief van symptomatische VTE. (*GRADE B voor DVT, GRADE C voor LE*)

Er wordt geen significant verschil in totaal aantal ernstige of klinisch relevante niet-majeure bloedingen vastgesteld tussen beide behandelingsgroepen. (*GRADE B*)

Bij patiënten met LE zijn er significant minder bloedingen met rivaroxaban vergeleken met de standaardbehandeling. Bij patiënten met DVT is dit verschil niet significant. (*GRADE C*)

6.1.2.2. DOAC versus standaardbehandeling in de (initiële en) verlengde behandeling van VTE. Meta-analyses

Er werden verschillende meta-analyses gepubliceerd die DOAC vergelijken met LMWH gevolgd door VKA ter preventie van recidief van VTE. Het resultaat varieert volgens de inclusiecriteria. Het is aanbevolen om deze resultaten voorzichtig te interpreteren en om rekening te houden met de individuele studies.

Merk ook op dat in sommige RCT's (RE-COVER en HOKUSAI) de patiënten slechts een DOAC startten na (5-9 dagen) initiële parenterale anticoagulatie. Dit is een bijkomend argument tegen het poolen van alle DOAC-studies bij VTE.

6.1.2.2.1. Recidief van VTE

Een meta-analyse die de resultaten poolt van alle studies die DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergelijken in de initiële/verlengde behandeling van VTE (Dentali 2015) vond geen statistisch significant verschil in recidief van VTE of VTE-gerelateerde sterfte tussen DOAC en standaardbehandeling bij de analyse van alle patiënten, of bij de afzonderlijke analyse van patiënten met LE of met DVT.

Een meta-analyse die factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergeleek bij patiënten met LE stelde ook geen statistisch significant verschil vast in recidief van VTE of recidief van LE (Cochrane Robertson 2015a).

Een andere meta-analyse, die factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergeleek bij patiënten met DVT, vond geen statistisch significant verschil in recidief van VTE, maar wel minder recidief van DVT met de factor Xa-inhibitoren (OR = 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,98) (Cochrane Robertson 2015b).

6.1.2.2.2. Bloedingen

Als groep vertoonden DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) een lager risico op ernstige/klinisch relevante niet-majeure bloedingen vergeleken met standaardbehandeling bij analyse van alle patiënten (RR = 0,64; 95% BI 0,47 tot 0,86), of bij de afzonderlijke analyse van patiënten met LE. Voor patiënten met DVT was het verschil niet statistisch significant. Er werd een aanzienlijke heterogeniteit vastgesteld in de analyse van patiënten met LE (Dentali 2015).

Een meta-analyse die factor Xa-inhibitoren (edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergeleek bij patiënten met LE vond geen statistisch significant verschil in majeure bloedingen tussen beide behandelingen (Robertson 2015a).



Een andere meta-analyse daarentegen die factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergeleek bij patiënten met DVT stelde minder majeure bloedingen met de factor Xa-inhibitoren vast (OR = 0,57; 95% BI 0,43 tot 0,76) (Cochrane Robertson 2015b).

6.1.2.3. DOAC versus standaardbehandeling bij oudere patiënten met acute VTE. Informatie uit RCT's

6.1.2.3.1. Apixaban

In de RCT die apixaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE waren 759 patiënten ≥ 75 jaar. Bij vergelijking van het behandelingseffect voor recidief VTE en majeure bloeding doorheen alle leeftijdssubgroepen werd geen statistisch significant verschil tussen deze subgroepen vastgesteld (AMPLIFY (Agnelli 2013a)).

6.1.2.3.2. Dabigatran

In de 2 RCT's die dabigatran vergeleken met enoxaparine/warfarine bij VTE waren 529 patiënten ≥ 75 jaar.

In subgroepanalyses volgens de leeftijd werd geen verschil in behandelingseffect voor recidief van VTE tussen de subgroepen vastgesteld. Subgroepanalyses voor bloedingsuitkomsten werden niet gerapporteerd. (Schulman 2014)

6.1.2.3.3. Edoxaban

In de RCT die edoxaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE waren 1.104 patiënten ≥ 75 jaar.

Bij vergelijking van het behandelingseffect voor recidief van VTE of majeure bloedingen in de verschillende leeftijdssubgroepen werd geen statistisch significant verschil tussen deze subgroepen vastgesteld (Hokusai-VTE 2013).

6.1.2.3.4. Rivaroxaban

Voor rivaroxaban werden geen statistische tests voor de subgroepanalyses gerapporteerd.

6.1.2.4. DOAC versus standaardbehandeling bij patiënten met nierinsufficiëntie en acute VTE. Informatie uit RCT's

6.1.2.4.1. Apixaban

In de RCT die apixaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE hadden 338 patiënten een CrCl ≤ 50 mL/minuut.

Patiënten met een CrCl < 25 mL/minuut werden uitgesloten.

In subgroepanalyses volgens de nierfunctie werd geen verschil in behandelingseffect voor recidief van VTE of majeure bloedingen vastgesteld tussen de subgroepen (AMPLIFY (Agnelli 2013a)).



6.1.2.4.2. Dabigatran

In de RCT die dabigatran vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE hadden 267 patiënten een CrCl <50 mL/minuut.

Patiënten met een CrCl <30 mL/minuut werden uitgesloten.

In subgroepanalyses volgens de nierfunctie werd geen verschil in behandelingseffect voor recidief van VTE vastgesteld tussen de subgroepen. Subgroepanalyses voor bloedingsuitkomsten werden niet gerapporteerd (Schulman 2014).

6.1.2.4.3. Edoxaban

In de RCT die edoxaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE hadden 541 patiënten een CrCl ≤50 mL/minuut. Patiënten met een CrCl <30 mL/minuut werden uitgesloten.

In subgroepanalyses volgens de nierfunctie werd geen verschil in behandelingseffect voor recidief van VTE of majeure bloedingen vastgesteld tussen de subgroepen (Hokusai-VTE 2013).

6.1.2.4.4. Rivaroxaban

In de 2 RCT's die rivaroxaban vergeleken met enoxaparine/VKA bij VTE hadden 636 patiënten een CrCl <50 mL/minuut. Patiënten met een CrCl <30 mL/minuut werden uitgesloten.

In subgroepanalyses volgens de nierfunctie werd geen verschil in behandelingseffect voor recidief van VTE vastgesteld tussen de subgroepen.

Voor majeure bloedingen was er een verschil tussen de subgroepen. Bij patiënten met een normale nierfunctie was er geen verschil in majeure bloedingen tussen rivaroxaban en VKA, maar er werd een voordeel voor rivaroxaban vastgesteld bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (CrCl 50-79 mL/minuut) en een nog groter voordeel met matige nierinsufficiëntie (CrCl <50 mL/minuut). Dit komt omdat het aantal majeure bloedingen toenam met de achteruitgang van de nierfunctie in de groep behandeld met VKA, maar stabiel bleef in de groep patiënten behandeld met rivaroxaban.

Voor klinisch relevante majeure of niet-majeure bloedingen werd echter geen verschil tussen de subgroepen vastgesteld (Bauersachs 2014).

6.1.2.5. DOAC versus warfarine bij acute VTE, volgens de cTTR (center's time in the therapeutic range)

6.1.2.5.1. Apixaban

In de RCT die apixaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE werden geen statistische tests gerapporteerd voor de subgroepanalyses volgens de cTTR (AMPLIFY (Agnelli 2013a)).

6.1.2.5.2. Dabigatran

Voor dabigatran vond de bibliografiegroep geen subgroepanalyses volgens de cTTR.

6.1.2.5.3. Edoxaban

In de RCT die edoxaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE werd een subgroepanalyse volgens de cTTR uitgevoerd (<60% versus ≥60%).

Er was geen statistisch significant verschil in behandelingseffect voor recidief van VTE in de verschillende subgroepen van cTTR.



Er was daarentegen een statistisch significant verschil in majeure bloedingen tussen de subgroepen; bij patiënten met een cTTR <60% waren er minder majeure bloedingen met edoxaban vergeleken met warfarine. Bij patiënten met een cTTR ≥60% was er geen statistisch significant verschil tussen edoxaban en warfarine. (Hokusai-VTE 2013)

6.1.2.5.4. Rivaroxaban

Voor rivaroxaban werden geen statistische tests voor de subgroepanalyses gerapporteerd.

6.1.2.6. Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K-antagonist bij acute VTE

De bibliografiegroep vond geen nieuwe studies sinds hun literatuuroverzicht voor de Consensusvergadering over VTE in 2014.

In dit hoofdstuk worden de resultaten toegelicht die gerapporteerd werden in het vorige rapport.

6.1.2.6.1. LMWH versus VKA bij alle patiënten met VTE

Langetermijn-LMWH versus VKA voor patiënten met VTE
--

Bibliography: meta-analysis NICE 2012

In een systematische review met meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE 2012 richtlijn over veneuze trombo-embolie, werd heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit omvatte 16 RCT's van patiënten met acute DVT (met uitzondering van LE), acute LE of acute VTE (zowel DVT als LE). Studies met kankerpatiënten werden ook geïnccludeerd.

De resultaten voor alle studies (al dan niet kankerpatiënten) worden hier weergegeven.

Uit alle studies bleek dat er geen significant verschil in mortaliteit was tussen de behandeling met LMWH en met VKA. (*GRADE B*)

Er was ook geen significant verschil in mortaliteit wanneer enkel RCT's van patiënten met DVT in aanmerking werden genomen (met uitsluiting van patiënten met LE).

Er bleek evenmin een significant verschil in mortaliteit uit 2 studies waarin enkel patiënten met LE werden ingesloten. (*GRADE C*)

Uit alle studies bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA (RR = 0,68; 95% BI 0,54 tot 0,85). (*GRADE B*)

Uit studies waarin enkel patiënten met DVT (met uitsluiting van patiënten met LE) werden ingesloten, bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA (RR = 0,74; 95% BI 0,56 tot 0,97). (*GRADE C*)

Er was geen significant verschil in recidief van VTE in 2 studies waarin enkel patiënten met LE werden ingesloten. (*GRADE C*)

Uit alle studies bleek dat er geen significant verschil in majeure bloedingen is tussen LMWH en VKA. (*GRADE C*)

De search van de bibliografiegroep leverde nog een ander resultaat op: een systematische review van de Cochrane Collaboration over vitamine K-antagonisten of heparine met laag moleculair



gewicht voor de langetermijnbehandeling van symptomatische veneuze trombo-embolie door Andras et al. (Andras 2012). 10 van de 16 studies in de bovenstaande NICE 2012 review werden geïnccludeerd. Er werden verschillende selectiecriteria gebruikt (bijv. studies met 100% kankerpatiënten werden uitgesloten, en de diagnose van VTE diende bevestigd te zijn met (contrast)venografie of een andere visuele methode). De manier waarop de gegevens onderzocht werden, verschilt ook van de NICE 2012 review.

De auteurs hebben vastgesteld dat er een niet-significant verschil in recidief van VTE was in het voordeel van LMWH (OR = 0,80; 95% BI 0,59 tot 1,13), en dat het verschil in bloedingen significant in het voordeel van LMWH was (OR = 0,50; 95% BI 0,31 tot 0,79).

Zij stelden geen verschil in mortaliteit vast.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de analyse van NICE bij niet-kankerpatiënten (zie hieronder).

6.1.2.6.2. LMWH versus VKA bij niet-kankerpatiënten

Langetermijn-LMWH versus VKA voor niet-kankerpatiënten met VTE

Bibliography: meta-analysis NICE 2012

In een systematische review met meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE 2012 richtlijn over veneuze trombo-embolie, werd heparine met laag molecuulair gewicht (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit omvatte 16 RCT's van patiënten met acute DVT (met uitzondering van LE), acute LE of acute VTE (zowel DVT als LE). Er werd ook een afzonderlijke analyse bij niet-kankerpatiënten uitgevoerd.

Uit de studies bij niet-kankerpatiënten bleek dat er geen significant verschil in mortaliteit was tussen de behandeling met LMWH en met VKA. (*GRADE B*)

Bij niet-kankerpatiënten is er geen significant verschil in recidief van VTE met LMWH in vergelijking met VKA. (*GRADE B*)

Bij niet-kankerpatiënten traden er minder majeure bloedingen op met LMWH dan met VKA. (*GRADE B*)

6.1.2.7. Adherentie en persistentie bij VTE: RCT's

In de studies die de DOAC met de VKA vergelijken om recidief van VTE te vermijden, vinden we enige informatie over de adherentie en persistentie: voor de DOAC hebben we de resultaten van de telling van de pillen. Voor warfarine hebben we informatie over de TTR. Voor beide behandelingen wordt ook het percentage stoppers gerapporteerd.



Tabel 24.

DOAC in de studie	Therapietrouw aan DOAC (≥80% van de pillen ingenomen)	gemiddelde TTR in warfarinegroep (INR 2-3)
Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013a)	96%	61%
Dabigatran RE-COVER I (Schulman 2009)	98%	59,9%
Dabigatran RE-COVER II (Schulman 2011)	98%	56,9%
Edoxaban Hokusai VTE 2013 (Hokusai-VTE 2013)	99%	63,5%
Rivaroxaban Einstein DVT (Einstein DVT 2010)	NR	57,7%
Rivaroxaban Einstein PE (Einstein PE 2012)	94,2%	62,7%

Tabel 25.

DOAC in de studie	Stoppen		Follow-upduur
	DOAC	Enoxaparine + warfarine	
Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013a)	14%	15%	6 maanden
Dabigatran RE-COVER I (Schulman 2009)	16%	14,5%	6 maanden
Dabigatran RE-COVER II (Schulman 2011)	14,7	14,1%	6 maanden
Edoxaban Hokusai VTE (Hokusai-VTE 2013)	4,4%	4%	6 maanden
Rivaroxaban Einstein DVT (Einstein DVT 2010)	11,3%	14,2%	3-6-12 maanden
Rivaroxaban Einstein PE (Einstein PE 2012)	10,7%	12,3%	3-6-12 maanden

Een meta-analyse (Chatterjee 2014) vergeleek de stop-percentages tussen DOAC en warfarine in de meeste studies over VTE. Er werd geen verschil in stoppercentages vastgesteld tussen DOAC en warfarine, maar er was sprake van een aanzienlijke heterogeniteit.



6.1.2.8. Adherentie en persistentie bij VTE: observationele studies

De bibliografiegroep includeerde 1 systematische review (Vora 2016). Hieruit selecteerde de bibliografiegroep 1 Europese retrospectieve cohortstudie van geschikte grootte (Cohen 2013). De gedetailleerde tabellen vindt u in het [volledige document](#) (in het Engels).

Een systematische review en meta-analyse van 12 observationele studies met OAC rapporteerde een persistentiepercentage van 83% na 3 maanden, 62% na 6 maanden en 31% na 12 maanden (Vora 2016).

In deze systematische review rapporteerde 1 retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk een persistentiepercentage met de VKA van 77,4% na 3 maanden, 50,3% na 6 maanden en 11,4% na 12 maanden (Cohen 2013).

6.1.2.9. Impact van adherentie en persistentie op klinische resultaten bij VTE: observationele studies

Twee retrospectieve cohortstudies uitgevoerd in de Verenigde Staten (Deitelzweig 2010; Chen 2013) stelden een hoger risico op recidief van VTE vast bij patiënten die de behandeling stoppen vergeleken bij patiënten die dat niet doen.

Eén van deze studies (Chen 2013) rapporteerde ook een hoger risico op recidief van VTE bij niet-adherente hoogrisicopatiënten vergeleken met therapietrouwe hoogrisicopatiënten.

Het risico op majeure bloedingen werd gerapporteerd in 1 van deze studies (Deitelzweig 2010). Algemeen treden er bij stoppen iets minder majeure bloedingen op. Stoppen binnen de drie maanden behandeling leidt echter tot meer majeure bloedingen vergeleken met niet stoppen. Dit geeft waarschijnlijk het aantal patiënten weer die stoppen omwille van bloedingscomplicaties.

De gedetailleerde tabellen kan u in het [volledige document](#) vinden (in het Engels).

6.2. Wat zegt de deskundige? (Hermans 2017, Rydant 2017, Verhamme/Vanassche 2017)

6.2.1. Hermans (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie): welke behandeling met een anticoagulans vormt dan de eerste keuze (werkzaamheid/veiligheid/monitoring/therapietrouw)?

De behandeling van de DVT is bedoeld om een vergroting van de klonter te voorkomen, het risico op longembolie te verkleinen, de symptomen te verminderen, het post-trombosesyndroom en recidief van DVT te voorkomen. Anticoagulatie vormt de hoeksteen van de behandeling van DVT. Voor patiënten met een hoge klinische kans op DVT, en zonder hoog bloedingsrisico moet de behandeling met een anticoagulans worden opgestart in afwachting van bijkomende onderzoeken.

Hierbij moet worden opgemerkt dat er internationaal geen consensus bestaat met betrekking tot de noodzaak van een behandeling met anticoagulans in geval van asymptomatische (distale) veneuze trombose onder de knieholte. In België worden de meeste distale DVT's evenwel behandeld met een anticoagulans.



De laatste aanbevelingen van experts promoten directe orale anticoagulantia (DOAC) ten opzichte van vitamine K-antagonisten (VKA) voor patiënten met een DVT/LE (Kearon 2016).

Momenteel worden rivaroxaban (Bauersachs 2010, Buller 2012), apixaban (Agnelli 2013a, Agnelli 2013b), edoxaban (Buller 2013) en dabigatran (Schulman 2009, Schulman 2013) allemaal vergoed in België voor patiënten met een veneuze trombo-embolische aandoening (VTEA) nadat ze zijn goedgekeurd in het kader van uitgebreide fase III-studies. Tal van recente publicaties hebben de resultaten van die studies samengevat, met de nadruk op de antitrombotische voordelen van die nieuwe stoffen, vergelijkbaar met VKA, het kleinere risico op bloedingen in vergelijking met VKA, waarbij wordt gewezen op het belang van bepaalde voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen (Thachil 2014, van Es 2014).

DOAC hebben veel voordelen in deze context (Thachil 2014). Ze hebben geen biologische monitoring nodig, ze worden niet gewijzigd door het dieet en sommige van hen (apixaban, rivaroxaban) vereisen niet de voorafgaande introductie van heparine in geval van DVT/LE. Voor die twee DOAC werd in studies althans aangetoond dat ze onmiddellijk na de diagnose kunnen worden gebruikt, zonder dat eerst een behandeling van enkele dagen met LMWH nodig is. Ze vertonen ook minder interacties dan VKA, uitgezonderd interacties met hiv-behandelingen, antimycotica en immunosuppressiva. Een van de mogelijke nadelen is de afwezigheid van specifiek antidotum in geval van een bloedingscomplicatie, behalve voor dabigatran, waarvoor een neutraliserende agens bestaat (Idarucizumab) en verkrijgbaar is (Pollack 2017, Pollack 2015). De kostprijs van DOAC is (momenteel) veel hoger dan die van VKA, maar dat wordt gecompenseerd doordat er geen regelmatige monitoring nodig is.

In onderstaande tabel worden de voor- en nadelen van DOAC samengevat.

Tabel 26. Voor- en nadelen van DOAC

Voordelen van DOAC	Nadelen van DOAC
Orale toediening	Eliminatie via de nieren
Snelheid van het effect van de anticoagulans, zodat een gelijktijdige behandeling met een LMWH niet nodig is aan het begin van de behandeling	Antidotum (specifiek neutralisatieagens) enkel verkrijgbaar voor dabigatran
Directe en gerichte remming van FXa of FIIa	Complexe monitoring, specifiek voor elke DOAC, rekening moeten houden met het tijdstip van de inname, duur
Korte halfwaardetijd (12 uur)	Validering bij een beperkt aantal indicaties
Voorspelbaar anticoagulans effect zodat er geen monitoring nodig is	Veel verschillende stoffen (te veel keuze)
Geen interferentie met voedingsmiddelen Weinig interferentie met geneesmiddelen	Specifieke behandelingsschema's en doseringen voor elke stof, kan voor verwarring zorgen
Gemakkelijker in gebruik	
Voorlichting van de patiënten is vrij eenvoudig	



Snelle omkeerbaarheid waardoor invasieve ingrepen zonder bridging met LMWH mogelijk zijn	
--	--

Bij rivaroxaban en apixaban is geen initiële behandeling met LMWH nodig. Voor edoxaban en dabigatran is een behandeling met LMWH noodzakelijk gedurende minstens 5 dagen voordat de behandeling met DOAC wordt ingesteld ter vervanging van LMWH (maar zonder overlapping, zoals het geval is met VKA).

In bepaalde gevallen die worden beschreven in onderstaande tabel, lijkt het opportuun om een initiële behandeling met een LMWH toe te passen alvorens (eventueel) gebruik te maken van een DOAC.

Tabel 27. Veneuze trombose: Indicaties voor een initiële behandeling met LMWH in plaats van met DOAC

Veneuze trombose: Indicaties voor een initiële behandeling met LMWH in plaats van met DOAC
Aan het begin van de behandeling, voordat een DOAC is vergoed
Wanneer er wordt getwijfeld aan de diagnose
Uitgebreide DVT in vroeg stadium (grotere werkzaamheid dan DOAC?) – aan te tonen
Beperkte distale DVT waarvoor geen lange behandeling met anticoagulantia nodig is (behandeling <40 dagen)
Neoplastische context
Zwangerschap
Contra-indicatie voor DOAC of VKA
Ernstige nierinsufficiëntie met een contra-indicatie voor een behandeling met DOAC

De vitamine K-antagonisten (VKA) die het meest worden gebruikt in België, zijn acenocoumarol en fenprocoumon. De behandeling met VKA moet meerdere dagen worden toegepast om werkzaam te zijn. De parenterale behandeling met LMWH moet dus minstens 5 dagen worden voortgezet, totdat er een therapeutische INR tussen 2 en 3 wordt verkregen bij twee opeenvolgende doseringen met een tussenperiode van 24 uur of langer. Bovendien is een gelijktijdige behandeling met LMWH vereist op het moment dat met de behandeling met VKA wordt gestart omdat die laatste bij de opstart een staat van hypercoagulabiliteit induceren (snelle daling van de proteïne C).

Acenocoumarol (Sintrom®) moet met de volgende dosering worden opgestart: - startdosis 3 à 4 mg D1 – 3 à 4 mg D2 daarna INR: indien leeftijd <65 jaar en Quick D1 >85% en gewicht >50 kg - startdosis 2 mg D1 - 2 mg D2 vervolgens INR: indien leeftijd >65 jaar of Quick D1 70-85% of gewicht <50 kg. In de meeste gevallen kan de behandeling starten op de dag van de diagnose. De monitoring van deze behandeling vereist herhaalde bloedafnamen om de INR te controleren, aangezien een groot aantal factoren interfereren met de activiteit van de vitamine K-antagonisten: voeding, andere geneesmiddelen, enz.



De voor- en nadelen van VKA worden beschreven in onderstaande tabel.

Tabel 28. Voor- en nadelen van VKA

Nadelen van VKA	Voordelen van VKA
Complex werkingsmechanisme - Indirecte werking (via vitamine K) op de productie (gamma-carboxylation) van 4 functionele stollingsfactoren (II, VII, IX en X) (wat een voordeel zou kunnen zijn zoals blijkt uit het belang van VKA bij patiënten met een hartkleprothese)	Orale toediening
Vermindering/remming van allerlei andere proteïnen: Proteïnen C en S (hypercoagulabiliteit) Osteocalcine (osteoporose), Metalloproteïnase (calcifylaxie)	Reversibiliteitsagentia (vitamine K en PPSB (Protrombinecomplexconcentraat) of VBP (Vers bevoren plasma)) beschikbaar en goedgekeurd
Veel interacties Voedingsmiddelen, geneesmiddelen, genetisch	Geen eliminatie via de nieren
Latentie van het effect en langzame (en variabele) reversibiliteit •Geen on-off effect •Co-behandeling met LMWH •Bridging met LMWH bij stopzetting	Vermindering van de concentratie van 4 factoren: FII, FVII, FIX en FX
Monitoring onontbeerlijk (INR) en individualisering van de dosis	Niet duur (zonder rekening te houden met monitoring)
Onmogelijk om een profylactische anticoagulatie te verkrijgen (INR: 2-3)	Anticoagulans quasi "UNIVERSEEL" (behalve zwangere vrouwen)
Moeilijk zo niet onmogelijk om de juiste dosis te voorspellen voor elke patiënt, overgevoeligheid, instabiliteit	Monitoring door INR vlot toegankelijk, gevalideerd, niet duur, niet specifiek voor een VKA, weinig beïnvloed door tijdstip van de laatste inname. Point-of-Care device beschikbaar
Geen standaardisering van de behandelingsschema's (initiatie, opvolging)	
Geen opvolgingsstructuren (Network of Anticoagulation Clinics), tenminste in België	
Geen promotie self-management (point-of-care)	
Beperkte voorlichting van de patiënt	

**Fondaparinux en heparines met laag moleculair gewicht (LMWH)**

Fondaparinux en LMWH (enoxaparine, nadroparine, dalteparine, tinzaparine) vormen de standaardbehandelingen voor DVT want ze zijn werkzaam, gemakkelijker te gebruiken en hebben een kleiner bloedingsrisico dan niet-gefractioneerde heparine (UFH).

Fondaparinux is de eerste keuze, met name in Zwitserland en Frankrijk. Deze stof is evenwel niet verkrijgbaar en wordt niet vergoed in België voor deze indicatie. Zijn grootste voordeel is zijn synthetische herkomst, in tegenstelling tot UFH en LMWH; het is niet nodig om de bloedplaatjes te controleren, want het induceert in principe geen immuno-allergische trombopenie. De aanbevolen dosering is 7,5 mg/dag subcutaan (5 mg/dag bij een gewicht <50 kg en 10 mg/dag bij een gewicht >100 kg).

LMWH vormen de eerstekeusbehandeling voor zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (onvoldoende gegevens voor fondaparinux).

Bij nierinsufficiëntie met een creatinineklaring van <30 ml/minuut moeten de dosissen worden verlaagd en/of moet de tijd tussen de dosissen worden verlengd, en moet de anti-Xa-activiteit worden opgevolgd of worden overgestapt op een UFH (wat in de praktijk zelden gebeurt).

Gezien de sterke en zwakke punten van de verschillende soorten beschikbare anticoagulantia moet een keuze worden gemaakt op grond van de omstandigheden waarin de veneuze trombose zich voordoet, zoals beschreven in onderstaande tabel.

Tabel 29. Factoren die van invloed kunnen zijn op de keuze van anticoagulans in geval van VTEA

Factoren die van invloed kunnen zijn op de keuze van anticoagulans in geval van VTEA		
Comorbiditeiten	Eerstekeusanticoagulans(tia)	Opmerking(en)
Kanker	LMWH	In het bijzonder in geval van recente diagnose, uitgebreide VTEA, uitgezaaide kanker, huidige chemotherapie
Leverziekte of coagulopathie	LMWH	DOAC gecontra-indiceerd indien hoge INR voor leverziekte, VKA moeilijk te controleren
Nierinsufficiëntie en creatinineklaring <30 mL/minuut	VKA LMWH met nauwgezette opvolging van de anti-Xa	DOAC en LMWH gecontra-indiceerd
Coronaire aandoening	VKA Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Coronaire voorvallen iets frequenter met dabigatran dan met VKA. Plaatjesremmer spaarzaam te gebruiken gelet op het verhoogde risico op bloeding in geval van combinatie



Dyspepsie of antecedenten van bloedingen in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal	VKA Apixaban	Dabigatran in verband gebracht met verslechtering van dyspepsie en meer bloedingen in het spijsverteringskanaal dan VKA, rivaroxaban en edoxaban
Zwangerschap of mogelijkheid van zwangerschap	LMWH	De andere stoffen dringen door de placentabarière
Lage therapietrouw	VKA DOAC	Door monitoring van de INR is het mogelijk om eventuele problemen op te sporen. Maar DOAC kunnen de inname verbeteren, want er zijn minder beperkingen
Antifosfolipide syndroom	LMWH - VKA	DOAC weinig gevalideerd momenteel

Distale DVT's

De laatste consensus van deskundigen met betrekking tot distale DVT's betreft het behandelen met anticoagulatie, indien een of meer risicofactoren van VTEA aanwezig zijn of indien de patiënt zeer ernstige symptomen vertoont. Als deze elementen er niet zijn, is het mogelijk om de behandeling op te schorten, met herhaling van een dopplersonderzoek van de onderste ledematen binnen de 2 weken. De therapeutische beslissing zal dan afhangen van een proximale extensie van de trombus.

In geval van anticoagulatie van een distale DVT wordt de duur gewoonlijk berekend op basis van die van een proximale DVT. Voor beperkte distale DVT's evenwel (musculaire ader, monotonculaire distale DVT) volstaat waarschijnlijk een beperkte behandeling van 40 dagen (6 weken) (te valideren).

Het is belangrijk te benadrukken dat DOAC zijn gevalideerd bij patiënten met een proximale DVT. In de praktijk worden DOAC vaak voorgeschreven voor patiënten met een geïsoleerde distale DVT (persoonlijke ervaring).

Welke anticoagulans verkiezen in geval van DVT?

Op basis van die elementen en de vele gepubliceerde studies die duidelijk een antitrombotische non-inferioriteit en een lager bloedingsrisico van DOAC aantonen in vergelijking met VKA, lijkt het legitiem om een behandeling met DOAC te verkiezen (met of zonder voorbehandeling met LMWH, bovenstaande tabel) bij patiënten met een proximale DVT, zonder contra-indicatie (zwangerschap, nierinsufficiëntie, bepaalde gelijktijdige behandelingen, ...).

Het lijkt moeilijk om een bepaalde DOAC te verkiezen en/of één enkel middel ter beschikking te stellen van het medische team, aangezien elk middel specifieke eigenschappen heeft (inname 1 à 2 keer per dag, interferenties met geneesmiddelen, bijwerkingen, specifieke validering). De specifieke eigenschappen (werkingswijze, farmacokinetiek, metabolisme, excretie, bijwerkingen, interacties met geneesmiddelen) van elke stof moeten rigoureus in aanmerking worden genomen bij het voorschrijven (Millar 2017).



Het is belangrijk te onderstrepen dat DOAC in dit stadium niet zijn gevalideerd voor patiënten met cerebrale veneuze trombose, poortadertrombose of veneuze trombose op andere ongebruikelijke plaatsen (ook al kan men een werkzaamheid verwachten die vergelijkbaar is met de werkzaamheid die is aangetoond bij VTEA). Evenmin beschikken we over gegevens over de werkzaamheid van DOAC bij patiënten onder VKA met een streef-INR >2,5.

In geval van longembolie, welke behandeling met een anticoagulans vormt dan de eerste keuze (werkzaamheid/veiligheid/monitoring/therapietrouw)?

De bovenstaande informatie over de behandeling van een DVT is grotendeels ook van toepassing op de behandeling van een LE.

De meeste klinische studies maken geen onderscheid tussen de behandeling met anticoagulantia van een DVT en die van een LE, twee zaken die nauw samenhangen.

Rekening houdend met de beschikbaarheid van DOAC moet de werkzaamheid van de drie methoden worden vergeleken: LMWH – VKA / LMWH – DOAC / DOAC alleen. Het gebruik van DOAC in deze context is doeltreffend (non-inferioriteit in vergelijking met VKA) en gaat gepaard met minder bloedingscomplicaties.

Men kan zich afvragen of de voorkeur voor een initiële behandeling met LMWH (of UFH) opportuun is in geval van ernstige LE. Veel artsen aarzelen momenteel om een ernstig veneus trombo-embolisch accident meteen te behandelen met een nieuwe orale anticoagulans en verkiezen een initiële behandeling met een ruimschoots gevalideerde LMWH. Het is niet uitgesloten dat het gebruik van een LMWH (die twee stollingsfactoren remt) doeltreffender is in een vroege fase, maar dat is niet duidelijk aangetoond. In studies is bovendien een snelle oplossing van de klonter aangetoond door middel van beeldvorming na een acute LE die meteen werd behandeld met DOAC, wat erop lijkt te wijzen dat er geen verschil is ten opzichte van LMWH (van Es 2013).

Op het vlak van terapietrouw en werkzaamheid verschillen de aanbevelingen niet van de aanbevelingen die worden gegeven voor de behandeling van een DVT.

6.2.2. Rydant

Van zodra de patiënt overtuigd is van het belang van het opstarten van medicatie, zal de voorschrijver als eerste stap een wetenschappelijk onderbouwde keuze moeten maken uit de bestaande groepen anticoagulantia (VKA versus DOAC), rekening houdend met de risk/benefit, het veiligheidsprofiel van de medicatie, contra-indicaties en alle klinische parameters die een invloed kunnen hebben op de uitkomst van de therapie. Deze keuze (VKA of DOAC) zal hij moeten toelichten aan de patiënt, met alle praktische implicaties die er zijn en alternatieven:

- VKA: opvolging van TTR via monitoring via INR-waarden, geregeld doktersbezoek met bloedprikken, factoren die de TTR kunnen beïnvloeden zoals voeding, geregeld veranderen van dosering, herverdelen van tabletten (1/4; 1/2; 3/4)
- DOAC: voorspelbare farmacologie (korte halfwaardetijd, geen monitoring nodig), minder doktersbezoek, geen interacties met voeding, gebruiksgemak (één of tweemaal daags met vaste dosering), grootte van de tablet/gelule.

Therapieontrouw is een probleem waar alle zorgverstrekkers samen aan moeten meehelpen in een multidisciplinaire, maar lokale setting. Afspraken over opstart van nieuwe medicatie, follow-up van terapietrouw en feedback naar de voorschrijver dienen gemaakt te worden tussen huisarts, specialist en apotheker via een medisch farmaceutisch overleg. De apotheker wordt in elke guideline vermeld als een sleutelfiguur, omdat hij immers over enkele unieke troeven beschikt: hij is medisch



en farmacologisch opgeleid, heeft een nauw contact met de patiënt en beschikt over een wettelijk kader om de patiënt te begeleiden in zijn geneesmiddelengebruik en therapietrouw (~huisapotheker). Dit houdt in dat er farmaceutische dienstverlening naar de patiënt mogelijk is:

- Opsporen en melden van therapieontrouw (MEMS, GFD, medicatieschema, afleverdata)
- Opsporen geneesmiddel gebonden problemen (interactiemelding, dubbelgebruik, bijwerkingen)
- Educatie van de patiënt bij opstart nieuwe medicatie (GGG)

Het uitgangspunt bij het kiezen van een gepaste anticoagulatie therapie moet zijn “het juiste geneesmiddel voor de juiste patiënt”. De patiënt moet dus betrokken worden bij de keuze van de behandeling (shared-decision), wat kan leiden tot een betere therapietrouw. DOAC genieten de voorkeur van patiënten omwille van het gebruiksgemak (eenvoudiger doseerschema, minder bloedafnames, geen bridging en minder geneesmiddel/voeding interacties) en hoewel eenvoudige doseerschema’s leiden tot betere implementatie bij chronische ziekten, is het niet zeker dat dit leidt tot een betere persistentie.

6.2.3. Verhamme/Vanassche *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Op dit zich zeer snel evoluerende gebied blijven er leemten in de kennis en hierdoor kunnen dilemma’s ontstaan voor patiënten, artsen en gezondheidszorgsystemen. Opmerkelijk is dat deze analyses ook veel leemten in de kennis over VKA en (laagmoleculairgewicht)heparines aan het licht brachten omdat deze patiëntengroepen nooit diepgaand werden onderzocht in het VKA-tijdperk. Het betreft hier dan vooral de erg kwetsbare hoogbejaarde patiënten en de patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Hier concentreren we ons op een aantal van deze klinische situaties die een uitdaging blijven vormen voor artsen bij het beoordelen van de antitrombotische strategie die het ultieme evenwicht biedt tussen werkzaamheid en veiligheid: 1) kankerpatiënten, 2) patiënten met een indicatie voor (duale) antiplaatjetherapie, 3) hoogbejaarde patiënten en 4) patiënten met nierinsufficiëntie.

6.2.3.1. Kankerpatiënten

Ongeveer 20 tot 25% van VTE wordt geassocieerd met kanker. Voor patiënten met kankergelateerde VTE bestaat de huidige aanbevolen behandeling voor de aanvangs- en langetermijnbehandeling uit laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) (Lyman 2014). Het is inderdaad zo dat LMWH’s bewezen hebben een doeltreffender behandeling te zijn dan warfarine bij patiënten met kankergelateerde VTE die meer risico lopen op recidiverende VTE en op bloeding.

Bij deze patiënten maakt een behandeling met een korte halfwaardetijd een meer flexibele behandeling gemakkelijker (onderbrekingen van korte duur in het geval van interventies, dosisaanpassingen op basis van de patiëntkenmerken waaronder bloedplaatjstelling en nierfunctiestoornis). VKA zijn moeilijk bij kankerpatiënten omwille van de vele interacties met chemotherapie en de vele procedures waarvoor telkens weer een onderbreking nodig is. Een continue behandeling met LMWH gaat echter gepaard met het ongemak van subcutane toediening en dit is voor sommige patiënten een last die de therapietrouw en persistentie belemmert. Ook de kosten van LMWH’s zijn een belangrijke overweging omdat deze geneesmiddelen duurder zijn dan VKA en DOAC.

Aangezien DOAC de kortere halfwaardetijd en het lagere risico op interacties gemeen hebben met LMWH, is dit dus een beweegreden om DOAC bij kankerpatiënten te gebruiken. Omdat de aanbevolen behandeling voor patiënten met ‘actieve’ kanker LMWH’s zijn, werden maar weinig patiënten met kankergelateerde VTE opgenomen in de fase III-gerandomiseerde onderzoeken die DOAC en VKA met elkaar vergeleken voor de acute en continue behandeling van VTE. Door het



ontbreken van een gerandomiseerde rechtstreekse vergelijking met de aanbevolen therapie, blijven LMWH's momenteel de aanbevolen voorkeursbehandeling voor patiënten met kankergerelateerde VTE.

Er is echter een on vervulde nood aan alternatieve antistollingsbehandelingen die doeltreffend, veilig en gemakkelijk zijn voor patiënten met kankergerelateerde VTE die een langdurige behandeling nodig hebben. Subgroepanalyses van het kleine aantal kankerpatiënten dat werd gerekruteerd in de fase III-onderzoeken suggereerden dat voor welbepaalde patiënten DOAC een doeltreffende behandeling kunnen zijn die de veiligheidsvoordelen over VKA kunnen behouden (van Es 2015).

Gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken waarin LMWH's worden vergeleken met DOAC voor kankergerelateerde VTE ontbreken echter nog. Deze onderzoeken worden momenteel uitgevoerd, en tegen het einde van 2017 zullen de resultaten van zowel de HOKUSAI Cancer VTE-onderzoek (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073682>), dat dalteparine vergelijkt met edoxaban, en het SELECT-D-onderzoek (<http://www.isrctn.com/ISRCTN86712308>), dat dalteparine vergelijkt met rivaroxaban, beide in patiënten met kankergerelateerde VTE, worden voorgesteld (American Society of Hematology, december 2017). Deze resultaten zullen klinisch artsen verder helpen bij het kiezen van de optimale antitrombotische strategie voor deze moeilijke patiënten.

6.2.3.2. Hoogbejaarde patiënten

Andere inzichten die uiteindelijk leidden tot een verbeterde behandeling voor bejaarden was de consistente vaststelling dat de meest gevreesde complicatie van anticoagulatie, nl. intracerebrale bloeding en hemorragische beroerte, met meer dan de helft verminderden bij het gebruik van DOAC in vergelijking met VKA. Dit wordt ten dele verklaard door een verschillend bloedingspatroon met DOAC in vergelijking met VKA, maar er moet onmiddellijk aan worden herinnerd dat patiënten met zwakke gastro-intestinale mucosa meer risico lopen op met DOAC-geassocieerde maagdarmbloedingen.

Dankzij de grote fase III-onderzoeken met DOAC versus VKA zijn er gegevens beschikbaar gekomen over een zeer grote subgroep van bejaarde patiënten die contrasteren met de kleinschaligheid van de VKA-onderzoeken van de laatste decennia. Meer dan 20.000 patiënten ouder dan 75 jaar namen deel aan deze fase III-onderzoeken. Na een grondige studie van de literatuur (zoals samengevat in de bibliografie voor de consensusvergadering van het RIZIV), wordt duidelijk dat de absolute voordelen van DOAC versus VKA in deze hoogrisicopopulatie aanzienlijk groter zijn dan bij jongere patiënten die minder risico hebben op zowel trombose als op bloedingsvoorvallen.

Diepgaande studie (zie bibliografie) zal ook het verhoogde risico op grote en klinisch relevante bloeding aan het licht brengen. Zelfs wanneer minder ernstige of levensbedreigende bloedingen optreden bij ouderen in vergelijking met VKA, toch blijft bloeding een belangrijk punt van zorg. Bloeding, zelfs indien niet ernstig, leidt vaak tot de stopzetting van de anticoagulatie en verklaart waarom bloeding naar voren komt als een risicofactor voor trombotische voorvallen.

Zelfs al is de vrees voor bloedingen bij ouderen wanneer wordt gestart met DOAC gegrond, toch zou de vrees voor een beroerte wanneer geen anticoagulatie wordt gebruikt, de voornaamste drijfveer moeten zijn voor de meeste patiënten en artsen. Gepersonaliseerd management in patiënten met comorbiditeiten of cognitieve achteruitgang is in die gevallen zeker gerechtvaardigd. Opmerkelijk is dat het risico op cognitieve achteruitgang lager kan zijn bij VKF-patiënten die anticoagulatie krijgen, hetgeen in een recente studie werd vastgesteld (Friberg 2017).

Ondanks het grote aantal patiënten ouder dan 75 jaar dat deelnam aan fase III-onderzoeken, bevatten deze studies relatief weinig hoogbejaarde patiënten. Patiënten in klinische onderzoeken



vertegenwoordigen bovendien meestal ook een fittere en gezondere subset van patiënten. Daarom zijn het toenemende aantal fase IV-verslagen een erg belangrijke aanvullende gegevensbron om na te gaan of het gebruik van DOAC in een minder selecte patiëntengroep dezelfde voordelen zou behouden als die vastgesteld in de klinische onderzoeken. Het is geruststellend te zien dat deze fase IV-studies sterk in de lijn liggen van prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeksbevindingen (Nielsen 2017).

Artsen maken er zich zorgen over dat de dosis voor een optimale langetermijn persistentie van de behandeling nog niet duidelijk gedefinieerd is voor hoogbejaarden of voor erg kwetsbare bejaarden. Deze patiënten werden inderdaad niet gerekruteerd voor fase III-onderzoeken. Dit kan ten dele verklaren waarom aangepaste doses meer worden gebruikt dan kan worden verwacht op basis van de door de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) gedefinieerde criteria voor dosisverlaging. Toekomstige studies zouden zich hierover moeten buigen. Het is nuttig eraan te herinneren dat in deze populaties de historische comparator voor (aangepaste dosis) DOAC niet VKA zijn, maar het ontbreken van een antitrombotische behandeling of laaggedoseerd aspirine. Onderzoeken bij tachtig- en negentigjarigen vormen een hele uitdaging, maar de maatschappij moet deze uitdaging aangaan.

6.2.3.3. Patiënten met nierinsufficiëntie

6.2.3.3.1. Terminale nierinsufficiëntie of hemodialyse

Patiënten met nierinsufficiëntie lopen verhoogd risico zowel op trombotische voorvallen als op bloedingen. VKA hebben een berucht hoog bloedingspercentage, wat ten dele te wijten is aan de kwetsbaarheid van deze patiënten (en hun bloedvaten). Er is enig bewijs dat VKA atherosclerose (vaatverkalking) bevorderen, vooral in deze populatie die vatbaar is voor atherosclerose, omdat VKA ook het vitamine K afhankelijke matrix gla proteïne (MGP) remmen, en dit is een remmer van atherosclerose. Dus, ondanks het uiterst hoge risico op trombotische voorvallen, is men het er nog steeds niet over eens of VKA klinisch zinvolle voordelen bieden aan patiënten die hemodialyse nodig hebben of aan patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

Voor deze patiënten bestaan er ook geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van DOAC, zelfs al heeft apixaban een door de FDA goedgekeurde indicatie voor gebruik bij hemodialysepatiënten. Alle DOAC worden gedeeltelijk geklaard via de nieren en dit is een belangrijke reden waarom een evaluatie van de nierfunctie verplicht is tijdens de opvolging.

Er zijn dus geen goed onderzochte antistollingsbehandelingen in patiënten met terminale nierinsufficiëntie of in dialysepatiënten, die deze patiënten beschermen tegen trombo-embolie en die tevens een aanvaardbaar veiligheidsprofiel hebben.

Er bestaat een onvervulde nood aan veiliger antitrombotische behandeling in patiënten met terminale nierinsufficiëntie (CrCl <15 mL/minuut of dialyse). Onderzoeken hiernaar lopen nog, met inbegrip van Belgische studies met apixaban (Prof. Meijers, UZ Leuven, persoonlijke communicatie) en rivaroxaban (Dr. De Vriese, Sint-Jan Brugge). Dr. De Vriese voerde een farmacokinetisch/farmacodynamisch hoofdonderzoek uit dat aantoonde dat rivaroxaban 10 mg in dialysepatiënten een vergelijkbare blootstelling aan het geneesmiddel had als rivaroxaban 20 mg in patiënten met een behouden nierfunctie (De Vriese 2015).

6.2.3.3.2. Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 15-30 mL/minuut)

Klinische studies met DOAC rekruteerden geen patiënten met een creatinineklaring onder 30 mL/minuut (Cockcroft-Gault formule) en de meeste richtlijnen raden uiterste voorzichtigheid aan bij het gebruik van DOAC in patiënten met een creatinineklaring onder 30 mL/minuut. Volgens de SKP



van apixaban, edoxaban en rivaroxaban (nierklaring van respectievelijk ongeveer 27, 50 en 35%) mogen ze worden gebruikt tot een creatinineklaring van 15 mL/minuut, mits de lagere dosis wordt gebruikt bij deze patiënten, maar dit is gebaseerd op farmacokinetische/farmacodynamische modellering en niet op studies met klinische uitkomsten. Het gebruik van dabigatran, dat voor 80% afhankelijk is van de nieren voor zijn klaring, wordt niet aanbevolen bij patiënten met een CrCl onder 30 mL/minuut, hoewel het FDA een dosis van 75 mg BID voor deze patiënten heeft goedgekeurd.

We kunnen dus concluderen dat er momenteel geen gegevens uit RCT's zijn voor patiënten met een CrCl tussen 15 en 30 mL/minuut, hoewel veel artsen er de voorkeur aan geven strikt toezicht te houden bij het gebruik van DOAC eerder dan over te schakelen naar VKA of de antistollingsbehandeling stop te zetten. De rol van laboratoriumtesten in deze populatie moet worden gevalideerd. Een belangrijk feit is dat het verhoogde bloedingsrisico voornamelijk wordt verklaard door de kwetsbaarheid van deze patiënten (en hun bloedvaten), en niet zozeer door de ophoping van het geneesmiddel wanneer aangepaste lagere doses worden gegeven.

6.2.3.3.3. Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 30-50 mL/minuut)

In subgroepanalyses van de klinische studies van DOAC, zowel bij VTE als bij VKF, werd aangetoond dat de relatieve voordelen op het vlak van werkzaamheid en veiligheid van de DOAC in patiënten met een CrCl tussen 30 en 50 mL/minuut minstens vergelijkbaar waren met die van patiënten met een creatinineklaring boven 50 mL/minuut. Na zorgvuldige raadpleging van de literatuur (zie bibliografie) wordt het duidelijk dat de absolute voordelen van DOAC versus VKA in deze hoogrisicopopulatie aanzienlijk groter zijn dan bij patiënten met een CrCl >50 mL/minuut (Turpie 2017).

6.3. Wat besluit de jury?

6.3.1. Opmerkingen

De jury benadrukt dat de antwoorden moeten worden genuanceerd gezien de context van de studies waarop de resultaten gebaseerd zijn.

De studies waarop de resultaten gebaseerd zijn, zijn 4 RCT's, gefinancierd door de farmaceutische industrie, 1 RCT voor elke DOAC die verkrijgbaar is op Belgische markt (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban).

De meta-analyses op basis van die RCT's vertonen een grote heterogeniteit, waardoor voorzichtigheid is geboden met het trekken van algemene conclusies over alle DOAC.

Bovendien werden al die RCT's opgevat als non-inferioriteitstesten.

In de studies waarin DOAC worden vergeleken met VKA bij veneuze trombo-embolie lag de gemiddelde TTR tussen 57 en 64%.

Tot slot hadden de patiënten die deelnamen aan deze studies een proximale diep-veneuze trombose of een longembolie. Het is dus niet zeker of die resultaten ook van toepassing zijn in het geval van distale diep-veneuze trombose en poortadertrombose, cerebrale veneuze trombose of een trombose op een andere ongebruikelijke plaats.

De keuze van een behandeling met anticoagulans in geval van veneuze trombo-embolie hangt af van criteria als werkzaamheid, veiligheid, monitoring en therapietrouw, rekening houdend met het belang van de maatschappelijke economische haalbaarheid van die keuze.



6.3.2. Werkzaamheid

Op het vlak van de werkzaamheid hebben de studies aangetoond dat DOAC hun non-inferioriteit ten opzichte van de referentiebehandeling (LMWH of niet-gefractioneerde heparine gevolgd door VKA) hebben bewezen bij gebruik in het kader van de studie, met een gematigde bewijskwaliteit. Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 25 mL/minuut voor apixaban en 30 mL/minuut voor dabigatran, rivaroxaban en edoxaban) werden uitgesloten van de studies.

Er moeten twee situaties worden onderscheiden: de beginfase van de behandeling van de veneuze trombo-embolie en de behandeling van de veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten.

In de acute fase bestaan er weinig gegevens over de werkzaamheid van DOAC in de eerste dagen van de behandeling, aangezien de meeste patiënten die waren opgenomen in de studies, waren behandeld met LMWH of niet-gefractioneerde heparine gedurende de eerste 24-48 uur (rivaroxaban, apixaban) of gedurende de eerste 5-9 dagen (edoxaban, dabigatran).

De jury benadrukt dat er geen overlap mag zijn tussen behandeling met LMWH/ongefractioneerde heparine en DOAC, in tegenstelling tot de combinatie LMWH/ongefractioneerde heparine en VKA, waar de heparine pas kan worden gestopt eens een therapeutische INR is bereikt.

Bij kankerpatiënten is voor DOAC geen non-inferioriteit aangetoond in vergelijking met LMWH die de referentiebehandeling blijven (Richtlijn ESC 2014, ACCP 2016 (Class IIa, level C)).

6.3.3. Veiligheid

Op het vlak van veiligheid vertoonden DOAC in de studies, met een gematigde bewijskwaliteit, een verlaging van de non-majeure bloedingen. Dit voordeel van DOAC ten opzichte van VKA in het kader van die studies is beperkt. Met betrekking tot de majeure bloedingen liepen de resultaten van de verschillende meta-analyses uiteen.

6.3.4. Toezicht

Op het vlak van toezicht, in geval van anticoagulatie met VKA, moet de INR worden opgevolgd en zoveel mogelijk binnen de therapeutische zone (2-3) worden gehouden en regelmatig worden bewaakt.

Voor DOAC is de opvolging van de nierfunctie onontbeerlijk gezien de noodzaak om de dosis aan te passen of de medicatie zelfs stop te zetten bij een daling van de nierfunctie.

In de studies hebben DOAC hun non-inferioriteit bewezen ten opzichte van de standaardbehandeling zonder noodzaak van plasmamonitoring van deze geneesmiddelen.

De jury sluit zich evenwel aan bij de kritische aantekening van de literatuurgroep en het debat met de deskundigen tijdens de consensusconferentie dat een plasmamonitoring van DOAC een klinisch voordeel zou kunnen bieden.

Bij gebrek aan studie is dat toezicht momenteel niet gedefinieerd.



6.3.5. Therapietrouw

Er zijn te weinig gegevens voorhanden om conclusies te trekken over de therapietrouw, want in de studies wordt de inname van DOAC-tabletten vergeleken met de TTR van VKA, die zeer variabel is en niet alleen van de therapietrouw afhangt.

Het is mogelijk dat DOAC gemakkelijker worden aanvaard door de patiënt, omdat ze geen regelmatige monitoring door bloedafname vereisen zoals VKA. Het is niettemin niet bewezen dat dit tot een betere therapietrouw leidt.

Het gebrek aan therapietrouw bij de inname van een DOAC is potentieel risicovoller gezien de korte halfwaardetijd van die geneesmiddelen.

Een interessante vaststelling is dat een verbetering van de TTR met meer dan 70% het mogelijk maakt dat VKA dezelfde voordelen bieden als aangetoond bij DOAC op het vlak van veiligheid (meta-analyse Carmo 2017).

6.3.6. Conclusie

Kortom, bij een diep-veneuze trombose, zoals in geval van een longembolie bij een niet-kankerpatiënt die geen ernstige nierinsufficiëntie vertoont, stelt de jury voor om met een DOAC te starten, gezien de non-inferioriteit op het vlak van werkzaamheid, het (beperkte) voordeel op het vlak van bloedingen en het gebruikscomfort voor de patiënt. Deze keuze moet evenwel worden bekeken in een context van veilig gebruik van de middelen, gezien de veel hogere prijs van DOAC voor de patiënt en de gezondheidszorg. (*GRADE B, zwakke aanbeveling*)

Het alternatief bestaat uit een anticoagulatie met LMWH/UFH en VKA met stopzetting van de LMWH/UFH wanneer de INR zich tussen 2 en 3 bevindt.

In geval van diep-veneuze trombose, net zoals bij een longembolie, kunnen DOAC worden gebruikt vanaf de diagnose, zonder eerst LMWH/UFH te gebruiken. In geval van ernstige longembolie, aangezien de werkzaamheid van de anticoagulatie met DOAC in de eerste dagen van de behandeling op weinig bewijzen berust, adviseert de jury echter te beginnen met een behandeling met een LMWH/UFH. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Indien wordt gestart met een eerste periode van behandeling met LMWH/UFH, vindt het overstappen op een DOAC plaats zonder overlappingsperiode.

In geval van diep-veneuze trombose, net zoals bij longembolie, bij een patiënt met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30 mL/minuut) beveelt de jury de keuze van een anticoagulatie met LMWH/UFH en vervolgens VKA aan. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Bij kankerpatiënten blijft LMWH momenteel de eerste keuze. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)



7. In geval van

- **veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie)**

- **longembolie**

met indicatie voor een behandeling met anticoagulantia, hoelang moet die behandeling duren (op basis van welke criteria)? (juryvragen 7 en 9)

Voorafgaande opmerking en beslissing van de jury: Gezien noch uit de literatuurstudie, noch uit de teksten van de deskundigen een verschillende aanpak voor de twee pathologieën af te leiden valt, heeft de jury beslist één antwoord op te maken als antwoord op beide vragen.

7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

7.1.1.1. Behandelingsduur

De twee richtlijnen ESC 2014 en ACCP 2016 zijn het eens over de behandelingsduur van een proximale DVT, longembolie (LE) of geïsoleerde distale DVT, wanneer deze te wijten is aan een voorbijgaande risicofactor of chirurgie: 3 maanden krijgt de voorkeur boven een kortere of langere duur. De aanbevelingen zijn doorgaans sterk met matig niveau van evidentie.

Zij zijn het ook eens over de behandeling van niet-uitgelokte DVT of LE. Beide bevelen minstens 3 maanden aan, terwijl ACCP 2016 zelfs de voorkeur geeft aan een langere behandeling.

Voor een eerste niet-uitgelokte VTE, en in geval van een laag (of zelfs matig voor ACCP 2016) bloedingsrisico, bevelen beide een langdurige behandeling aan (zonder geplande stopdatum), hoewel het geen sterke aanbeveling is ('we suggest'). ACCP 2016 beveelt 3 maanden aan voor patiënten met hoog bloedingsrisico.

In geval van een tweede niet-uitgelokte VTE is een langdurige behandeling (zonder geplande stopdatum) aanbevolen, maar sterker ('we recommend'). Hier echter beveelt ACCP 2016 enkel een behandeling gedurende 3 maanden aan bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

In geval van kanker moet de behandeling verlengd worden (zonder stopdatum) of tot de kanker genezen is (sterke aanbeveling in ACCP 2016, zwakke aanbeveling ("considered") in ESC 2014). In geval van verlengde behandelingen stelt ESC 2014 DOAC veeleer dan VKA voor.



De voortzetting van de behandeling moet met regelmatige intervallen herbeoordeeld worden bij alle patiënten die een langdurige behandeling met anticoagulantia krijgen.

7.1.2. Wat zeggen de studies?

7.1.2.1. Behandelingsduur met VKA of DOAC. Meta-analyses

VKA 'langere' versus 'kortere' behandeling ter preventie van recidief van VTE
Bibliografie: Cochrane Middeldorp 2014; Marik 2015

DOAC 'langere' versus 'kortere' behandeling ter preventie van recidief van VTE
Bibliografie: Marik 2015

De bibliografiegroep heeft verschillende meta-analyses teruggevonden die een langdurige versus een korte behandeling met anticoagulantia onderzocht hebben ter preventie van recidief van VTE (Cochrane Middeldorp 2014, Marik 2015, Sindet-Pedersen 2015). De in- en exclusiecriteria van deze meta-analyses waren verschillend, maar nog belangrijker is dat de geïncludeerde studies in deze meta-analyses ook vrij uiteenlopend waren: verschillende behandelingen, behandelingsduur, inclusiecriteria (eerste, tweede, uitgelokt, niet-uitgelokt, DVT, LE, ...).

In Cochrane Middeldorp 2014 werden alle behandelindicaties en behandelingsduren geïncludeerd. De behandelingsduur in de 'langere' studiearmen varieerde van 3 maanden tot 4 jaar en in de 'kortere' studiearmen van 1 maand tot 6 maanden.

In Marik 2015 werden enkel patiënten met een eerste, niet uitgelokte VTE geïncludeerd. De 'lange' behandeling in de 2 RCT's die werden geïncludeerd was 24 maanden, de 'korte' behandeling 3 tot 6 maanden.

Ondanks deze complexiteit kunnen toch enkele conclusies getrokken worden.

De volgende vergelijkingen werden gemaakt in verschillende meta-analyses:

- Langdurige versus korte behandeling met VKA (meer informatie in de tabel in het [syntheserapport](#) (hoofdstuk 5.9) en gedetailleerde tabellen in het [volledige document](#) van de bibliografiegroep)
- Langdurige versus korte behandeling met DOAC (meer informatie in de tabel in het [syntheserapport](#) (hoofdstuk 5.9) en gedetailleerde tabellen in het [volledige document](#) van de bibliografiegroep)
- 6 maanden versus 3 maanden met VKA (zie gedetailleerde tabellen in het [volledige document](#))
- 12 maanden versus 3 maanden met VKA (zie gedetailleerde tabellen in het [volledige document](#))

Voor alle vergelijkingen hierboven stelde de bibliografiegroep minder recidief van VTE vast bij een langdurige behandeling met OAC vergeleken met placebo of geen behandeling.

Na stopzetting van de langdurige behandeling is er geen significant verschil in recidief van VTE met de kortere behandelingsgroep. Dit betekent dat de bescherming tegen recidief van VTE enkel duidelijk is zolang de behandeling met OAC wordt voortgezet.

(GRADE A. De bibliografiegroep heeft hoog vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

In geen enkele van de meta-analyses of individuele studies was er een verschil in mortaliteit tussen een langere en een kortere behandeling met OAC.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)



In een meta-analyse van 6 RCT's met vitamine K-antagonisten werden meer majeure bloedingen vastgesteld bij patiënten met een langdurige behandeling vergeleken met een kortere behandeling. Kleinere meta-analyses met VKA of een meta-analyse die langere en kortere behandelingsduur van DOAC vergeleek, stelden echter meer bloedingen vast, maar dit was niet statistisch significant. Dit is waarschijnlijk te wijten aan een gering aantal events.

(GRADE B (GRADE C voor niet-uitgelokte eerste VTE met VKA). De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.)

7.1.2.2. Behandelingsduur met DOAC. RCT's

Het is belangrijk om op te merken dat de patiënten die werden geïncludeerd in de RCT's die DOAC vergeleken met placebo in de voortgezette behandeling van VTE, verschillen van de doorsnee VTE patiënt in het dagelijkse leven. Vergeleken met een VTE patiënt in de algemene populatie zijn de patiënten in deze studies gemiddeld jonger (56 jaar), met minder comorbiditeit en een lager risico van bloeding. Ook hebben de patiënten in deze studies meestal minder risicofactoren die een voortgezette behandeling zouden vereisen (bijv. kanker, antifosfolipidensyndroom, recidiverende VTE, ...) (Connors 2013).

7.1.2.2.1. Apixaban versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia

Apixaban 2,5 mg 2x/dag of 5 mg 2x/dag versus placebo na een langetermijnbehandeling (6 tot 12 maanden) bij VTE, ter preventie van recidief van VTE

Bibliography: Agnelli 2013b-AMPLIFY-EXT

Voor deze studie werden patiënten met een recent doorgemaakte VTE (index event 65% DVT, 35% LE) gerekruteerd die daarvoor een standaard anticoagulantia-behandeling of een behandeling met apixaban gedurende 6 tot 12 maanden hadden gekregen en bij wie er klinisch geen voorkeur was ('klinische balans') voor het voortzetten dan wel stopzetten van de anticoagulatie (er werden hierbij geen criteria vermeld). Ze werden via randomisatie toegewezen aan een behandeling met apixaban 2,5 mg 2 x/dag, 5 mg 2 x/dag of een placebo, gedurende een bijkomende periode van 12 maanden. Gemiddeld 13% van de patiënten had al een eerdere VTE-episode doorgemaakt (vóór het index event).

De inclusie van patiënten die in de AMPLIFY-studie werden opgenomen, kan een selectiebias veroorzaken.

De 'klinische balans' in verband met het voortzetten of het stoppen van de anticoagulatie werd niet gedefinieerd. Wat betreft een verhoogd risico van recidief VTE had ongeveer 1/5 van de geïncludeerde populatie een risicofactor waardoor ze mogelijk in aanmerking kwamen voor continue behandeling, zoals kanker (1,1 tot 2,2%), permanente immobilisatie (2,3 tot 3,6%), een eerdere VTE in de voorgeschiedenis (11,8 tot 14,5%), gekend protrombotisch genotype (3,2% tot 4,3%).

Mortaliteit werd niet vermeld als afzonderlijk resultaat.

In vergelijking met de placebogroep trad er in de groepen die een behandeling met apixaban kregen significant minder recidief van VTE of mortaliteit door alle oorzaken (als samengesteld eindpunt) op. *(GRADE B)*

Er traden weinig majeure bloedingen op. Er was geen significant verschil in majeure bloedingen tussen de groepen die een behandeling met apixaban kregen en de placebogroep, maar de resultaten zijn niet erg nauwkeurig. *(GRADE C)*



Voor klinisch relevante niet-majeure bloedingen was er geen significant verschil tussen apixaban 2,5 mg 2 x/dag en placebo. Het verschil tussen apixaban 5 mg 2 x/dag en placebo was voor dat resultaat echter wel significant. (GRADE C)

7.1.2.2.2. Dabigatran versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia

Dabigatran 150 mg 2x/dag versus placebo na langetermijnbehandeling, ter preventie van recidief van VTE

Bibliography: Schulman 2013-RE-SONATE

Voor deze studie werden patiënten gerekruteerd die een VTE hadden doorgemaakt (= index VTE event) en die daarvoor een langetermijnbehandeling met anticoagulantia hadden gekregen gedurende 6 tot 18 maanden. Patiënten bij wie de anticoagulatie 'zou moeten worden verdergezet' waren geëxcludeerd van deze studie (geen verdere definitie gegeven). De patiënten werden via randomisatie toegewezen aan een behandeling met dabigatran 150 mg 2x/dag of een placebo, gedurende een bijkomende periode van 6 maanden.

Er werd niet gerapporteerd of deze patiënten reeds een VTE hadden doorgemaakt, voorafgaande aan het index event.

De inclusie van patiënten die in de RE-COVER-studies werden opgenomen, kan een selectiebias veroorzaken.

Mortaliteit werd niet als afzonderlijk eindpunt vermeld.

In de placebogroep trad er significant meer recidief van VTE (al dan niet fataal) of onverklaard overlijden (als samengesteld eindpunt) op. In de meeste gevallen ging het om VTE. (GRADE B)

Er traden in beide groepen zeer weinig majeure bloedingen op (geen incident in de placebogroep).

Majeure bloedingen of klinisch relevante niet-majeure bloedingen (als samengesteld eindpunt) kwamen frequenter voor in de dabigatrangroep. Het verschil is statistisch significant. (GRADE C)

7.1.2.2.3. Rivaroxaban versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia

Rivaroxaban 20 mg/dag versus placebo bij VTE, bij patiënten die 6 tot 12 maanden behandeld werden

Bibliography: EINSTEIN-extension 2010 (Einstein DVT 2010)

In deze studie zijn patiënten ingesloten die voor een VTE-episode (index event; DVT of LE) 6 tot 12 maanden met een VKA of met rivaroxaban behandeld werden en waarbij er een 'klinisch evenwicht was' wat betreft het verderzetten dan wel stopzetten van de anticoagulatie.

14,1% tot 17,9% van de patiënten hadden wel al een eerdere VTE-episode doorgemaakt.

De patiënten werden door randomisatie ingedeeld, ofwel in de groep die 20 mg rivaroxaban per dag kreeg, ofwel in de placebogroep. De studieduur bedroeg 6 of 12 maanden.

De inclusie van patiënten die in de EINSTEIN-studies werden opgenomen, kan een selectiebias veroorzaken. De auteurs hadden een placebo event rate voor VTE van 3,5% verwacht, maar in de studie betrof die 7,1%. Het feit dat het aantal recidief VTE's in de placebogroep hoger was dan



verwacht, plaatst wel wat vraagtekens bij de (niet-bestaande) criteria in deze studie voor het al dan niet verderzetten van de anticoagulatie.

De mortaliteit lag in beide groepen zeer laag. Er werd geen statistische test uitgevoerd. (*GRADE: NIET TOEPASBAAR*)

Er trad significant minder recidief van symptomatische VTE op bij patiënten die rivaroxaban kregen dan bij patiënten die een placebo kregen (HR = 0,18; 95% BI 0,09 tot 0,39). (*GRADE A*)

Er traden significant meer ernstige of klinisch relevante niet-majeure bloedingen op bij patiënten die rivaroxaban kregen (HR = 5,19; 95% BI 2,3 tot 11,7). (*GRADE A*)

Er traden zeer weinig majeure bloedingen op. Het verschil tussen rivaroxaban en placebo was niet statistisch significant. (*GRADE C*)

7.2. Wat zegt de deskundige? (Hermans 2017) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

De duur van de anticoagulatie hangt af van de onderliggende risicofactoren en staat ter discussie. De optimale duur van anticoagulatie hangt voor alles af van de omstandigheden waarin de DVT/LE (onderstaande tabel) zich voordoet en van de aanwezigheid van risicofactoren op recidief die moeten worden vastgesteld.

Tabel 30. Duur van de anticoagulatie volgens de context

Duur van de anticoagulatie volgens de context	
Elke DVT die gepaard gaat met de aanwezigheid van een duidelijk geïdentificeerde reversibele risicofactor (chirurgie, gips, immobiliteit van >3 dagen, enzovoort)	3 maanden
Idiopathische 'eerste' proximale DVT	Minstens 3 maanden, 3 tot 6 maanden aanbevolen, behandeling op lange termijn bespreken (cf. infra) Optie voorgesteld om verder te gaan met aspirine 100 mg/dag Optie om verder te gaan met INR tussen 1,5-2 (weinig gevalideerd) Deze laatste twee opties mogen echter niet worden geprivilegieerd
Recidief van proximale DVT DVT en aanwezigheid van een ernstige trombofilie	Langdurige behandeling
Secundaire DVT na kanker	Behandeling met LMWH gedurende 3-6 maanden Voortzetting LMWH zolang als de kanker actief is Eventuele vervanging door VKA/DOAC zolang de kanker actief is



Met uitzondering van bepaalde distale DVT's (hierboven) bestaat er een consensus met betrekking tot de formele en onbetwistbare indicatie om elke patiënt met een DVT te behandelen met anticoagulantia. Beslissen over de optimale duur van anticoagulatie en identificatie van de patiënten bij wie een verlengde anticoagulatie geïndiceerd is, is een complexe taak en vaak doordrongen van een zekere subjectiviteit. De beslissing om de behandeling met anticoagulantia te behouden, moet worden gebaseerd op tal van de hieronder genoemde parameters.

Tabel 31. Parameters waarmee rekening gehouden moet worden bij het identificeren van de patiënten die in aanmerking komen voor een langere behandeling met anticoagulantia

Parameters waarmee rekening gehouden moet worden bij het identificeren van de patiënten die in aanmerking komen voor een langere behandeling met anticoagulantia
Omstandigheden waarin het trombotische accident zich voordoet (Idiopathisch versus omstandigheden-gebonden)
Ernst/locatie van het trombotische accident / restletsels (pulmonale arteriële hypertensie, posttrombotisch syndroom)
Bloedingsrisico's
Eerdere trombotische accidenten
Onderliggende chronische ontstekingsziekte / Kanker
Familiale antecedenten / Trombofilie (ernst en penetrantie)
Hoge D-dimeren na stopzetting van de behandeling met anticoagulantia
Persistentie van residuele trombi (geïdentificeerd door middel van beeldvorming of klinisch duidelijk in de vorm van een posttrombotisch syndroom)
Kwaliteit van de behandeling met anticoagulantia (VKA, DOAC)
Voorkeuren van de patiënt
Therapietrouw
Kosten van de behandeling, vergoeding

De duur van de anticoagulatie is minstens 3 maanden, althans in het geval van een 'omstandigheden-gebonden' LE. Voor patiënten met een idiopathische LE kan men zich afvragen of het opportuun is om de behandeling met anticoagulantia te handhaven, eventueel in verlaagde dosis afhankelijk van het risicoprofiel.



Tabel 32. Parameters waarmee rekening gehouden moet worden om de patiënten te identificeren die in aanmerking komen voor een verlengde anticoagulatie na een LE

Parameters waarmee rekening gehouden moet worden om de patiënten te identificeren die in aanmerking komen voor een verlengde anticoagulatie na een LE
Omstandigheden waarin de LE zich voordoet (Idiopathisch versus omstandigheden-gebonden)
Ernst
Bloedingsrisico's
Eerdere trombotische accidenten
Onderliggende chronische ontstekingsziekte
Familiale antecedenten / Trombofilie (en penetrantie)
Hoge D-dimeren na stopzetting van de behandeling met anticoagulantia
Persistentie van residuele trombi / pulmonale arteriële hypertensie / eventuele onderliggende longziekte
Kwaliteit van de behandeling met anticoagulantia (VKA, DOAC)
Voorkeuren van de patiënt
Therapietrouw
Kosten van de behandeling, vergoeding

7.3. Wat besluit de jury?

De studies includeren ofwel patiënten met acute DVT (zonder LE), patiënten met acute LE (met of zonder DVT) of patiënten met acute VTE (DVT en/of LE). DVT en LE zijn manifestaties van eenzelfde ziekteproces. Zoals in de voorafgaandelijk opmerking gemeld, worden om deze redenen vragen 7 en 9 samen behandeld.

Uit de studies en meta-analyses kan worden geconcludeerd dat de kans op recidief kleiner is bij langdurige behandeling maar dat daarbij de kans op klinisch relevante, niet majeure bloedingen verhoogt. De bescherming voor een recidief duurt maar zolang de behandeling duurt. Een langdurige behandeling onder VKA verhoogt de kans op majeure bloedingen. Er is geen verschil in mortaliteit. (GRADE B)

De jury sluit zich aan bij de aanbevelingen van de richtlijnen ACCP 2016 en ESC 2014 VTE en stelt volgende behandelingsduren voor:

- 3 maand in geval van **proximale DVT, LE of geïsoleerde distale DVT met een voorbijgaande risicofactor of chirurgie** (GRADE B, sterke aanbeveling)
- 3 tot 6 maand bij een **niet-uitgelokte DVT of longembool** (GRADE C, sterke aanbeveling)
- langdurige behandeling bij een **recidief niet-uitgelokte proximale DVT of DVT in combinatie met een ernstige trombofilie** (GRADE B, sterke aanbeveling)



- in geval van **kanker** sluit de jury zich aan bij de conclusie van de consensusvergadering van 21 november 2013 “Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën”, die als volgt luidt: “De situatie is verschillend in geval van evolutieve of in behandeling zijnde kanker. In dat geval zijn de aanbevelingen de volgende: LMWH gedurende 3 tot 6 maanden, daarna VKA indien de patiënt niet in remissie is. Het is waarschijnlijk dat de DOAC de VKA zouden kunnen vervangen in deze fase. Het zou interessant zijn de analyses te kennen van de subgroepen van de overeenstemmende studies. (*Expert opinion*)”

De jury oordeelt dat de behandelingsduur minstens 3 maand moet bedragen.

Welke beslissing er ook genomen wordt, elke behandeling met anticoagulantia op lange termijn moet – in overleg met de specialist – regelmatig worden herbekeken om de risico-baten-balans van de behandeling te herevalueren (risico op bloeding versus trombo-embolisch risico).

(*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Tot slot wil de jury erop wijzen dat in de RCT met DOAC voornamelijk patiënten met proximale DVT geïnccludeerd werden, waardoor het gebruik van DOAC bij distale DVT niet gevalideerd is.



8. In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)? (juryvraag 10)

8.1. Wat zegt de literatuurstudie?

8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Overschakelen van een VKA op een DOAC of omgekeerd in geval van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie

Er zijn geen formele aanbevelingen om van het ene op het andere anticoagulans over te schakelen. De ESC 2014 richtlijn beveelt echter DOAC aan voor langdurige antistolling. Dit veronderstelt een mogelijke overschakeling van een VKA op een DOAC indien de behandeling langer dan drie maanden wordt voortgezet.

8.1.2. Wat zeggen de studies?

8.1.2.1. Overschakelen van het ene anticoagulans op het andere

8.1.2.1.1. Opgelet bij het overschakelen van het ene anticoagulans op het andere

Verscheidende auteurs bespreken het risico (zowel trombo-embolisch risico als bloedingsrisico) dat blijkt op te treden bij de overschakeling van het ene anticoagulans op het andere (Caldeira 2014, Mahaffey 2013, Ruff 2014b). Deze overschakeling valt buiten het kader van dit literatuuroverzicht. Toch is het belangrijk om te beseffen dat overschakeling een hoogrisicoperiode voor de patiënten is en dat uiterste voorzichtigheid geboden is bij de manier van overschakeling, de richtlijnen aan de patiënt en de follow-up, om de risico's volgend uit inadequate antistolling te minimaliseren.

8.1.2.1.2. Redenen om over te schakelen

Zie richtlijnen.

8.1.2.1.3. Hoe overschakelen

Geen enkele RCT heeft verschillende overschakelingsmethoden vergeleken. De bibliografiegroep heeft dus geen sterke evidentie over de optimale methode.



Na meldingen van een hoger risico op beroerte en bloeding bij patiënten die van een DOAC op een VKA overschakelen op het einde van 2 studies die DOAC met warfarine vergelijken bij VKF (Mahaffey 2013, Granger 2012), ontwikkelden de auteurs van ENGAGE AF TIMI een transitiemethode op het einde van de studie, om deze risico's te minimaliseren (Ruff 2014b).

Voor meer informatie over hoe men best overschakelt, raadt de bibliografiegroep aan om de Samenvatting van de Kenmerken van het Product te raadplegen.

8.1.2.2. Overschakeling van VKA op DOAC (of omgekeerd)

De bibliografiegroep vond geen concrete informatie over overschakeling van VKA op DOAC (of omgekeerd) bij VTE.

8.2. Wat zegt de deskundige? (Hermans 2017) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

In geval van VTE met indicatie voor gebruik van een anticoagulatie, welke argumenten pleiten dan voor een overstap van VKA op een DOAC (of omgekeerd)?

DOAC worden momenteel voorgeschreven en alleen vergoed in België voor patiënten met een episode de novo of een recidief van DVT/LE. Ze worden momenteel niet vergoed als substitutiestoffen voor VKA voor patiënten die sinds lang VKA gebruiken, gezien de veneuze trombo-embolische accidenten die zijn opgetreden vóór het gebruik van DOAC.

Veel patiënten die momenteel VKA gebruiken, zouden in aanmerking komen voor DOAC. Omgekeerd moeten bepaalde patiënten die DOAC gebruiken (zelden) overstappen op een VKA. Er bestaan ook patiënten onder VKA bij wie het gebruik van een DOAC gecontra-indiceerd is.

De verschillende scenario's worden vermeld in onderstaande tabel.

Tabel 33.

Patiënten onder VKA die moeten overstappen op een DOAC
1. Patiënten bij wie de anticoagulatie niet stabiel is onder VKA, rigoreus en objectief beoordeeld (aantal INR in de range, aantal INR >3,5 en <1,5)
2. Aanwezigheid van interacties met meerdere geneesmiddelen die de anticoagulatie met VKA bemoeilijken
3. Verlaging van het bloedingsrisico (minder met DOAC versus VKA)
Patiënten onder VKA die niet hoeven over te stappen op een DOAC
1. Patiënten die reeds worden behandeld met vitamine K-antagonisten en bij wie de anticoagulatie stabiel en makkelijk te regelen is – deze patiënten zouden evenwel baat kunnen hebben bij DOAC (gebruiksgemak en kleiner bloedingsrisico)
2. Patiënten met nierinsufficiëntie
3. Patiënten met een maag-darmaandoening met een verhoogd bloedingsrisico
4. Patiënten die immunosuppressiva gebruiken
5. Slechte therapietrouw (te bespreken – nagaan of dit afhangt van de beperkende INR-controles dan wel van een gebrek aan vertrouwen in VKA)
6. Patiënten met een hartklep / gematigde tot ernstige mitraalklepstenose



7. Financiële beperkingen
Patiënten onder DOAC die moeten overstappen op VKA
1. Aantasting van de nierfunctie
2. Introductie behandeling immunosuppressivum

8.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt vast dat de evidentie beperkt is. Er is geen systematische reden om een VKA-behandelde patiënt over te schakelen naar DOAC. (*Sterke aanbeveling*) Elke verandering van medicatieschema houdt risico's in en moet met de nodige omzichtigheid gebeuren en in overleg tussen huisarts en specialist. De bibliografiegroep verwijst voor de specifieke aanpak bij elke switch naar de SKP van/naar de betrokken DOAC.

Alle studies die zijn uitgevoerd over het overstappen van VKA op DOAC en omgekeerd, zijn uitgevoerd in het domein van de VKF, zowel over de redenen van het overstappen als over het risico en de manier waarop dit gebeurde. Met de huidige kennis die we hebben over VTE verwijst de jury naar de aanbevelingen die werden gedaan op het gebied van VKF.

Zie [3.3.](#) voor het antwoord op deze vraag.



9. In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien? (juryvraag 11)

9.1. Wat zegt de literatuurstudie?

9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

[Zie hoofdstuk 5.1.1.](#)

9.1.2. Wat zeggen de studies?

[Zie hoofdstuk 5.1.2.](#)

9.2. Wat zegt de deskundige? (Wautrecht 2017)

[Zie hoofdstuk 5.2.](#)

9.3. Wat besluit de jury?

De jury beslist, conform de huidige richtlijnen, een gemeenschappelijk antwoord te formuleren voor VKF en VTE. Hij merkt op dat de bibliografiegroep geen evidentie kon vinden specifiek voor VTE.

Het is evenwel nuttig erop te wijzen dat in geval van VTE, het risico op recidief van DVT en/of LE zeer hoog (>50% recidieven de eerste 12 weken na index VTE) is in de loop van de eerste drie maanden na het voorval. Bijgevolg is een electieve chirurgie a priori gecontra-indiceerd.

Zie [5.3.](#) voor het antwoord op deze vraag.



Algemeen besluit

- De jury stelt vast
 - dat de DOAC in absolute cijfers **een (beperkt) klinisch voordeel** bieden ten opzichte van VKA. Dit effect werd aangetoond in RCTs, zonder systematische nood aan plasma monitoring. Tot dusver lijkt dit effect bevestigd te worden in de huidige observationele registraties.
 - dat er meer evidentie nodig is in bepaalde afgelijnde, specifieke settings, zeker bij ouderen met frailty (WZC, geriatrische profielen), in de peri-procedurele setting, in erg gespecialiseerde domeinen (bijv. TAVI ‘Transcatheter Aortic Valve Implantation’), enz.
 - dat het grote voordeel het gebruiksgemak is en
 - dat de firma’s stellen dat bloedcontroles, in tegenstelling dan voor VKA, niet nodig zijn om de behandeling met DOAC op te volgen. Niettemin adviseert de jury een regelmatige opvolging bij de voorschrijvende arts (elke 3 maanden), om bepaalde klinische eigenschappen op te volgen die de halfwaardetijd van DOAC kunnen verlengen (nierfunctie, leverfunctie, ...). Het is ook belangrijk dat artsen en apothekers de mogelijke interacties met andere geneesmiddelen bewaken die het risico op bloedingen of trombose bij de patiënt kunnen verhogen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- De jury stelt bovendien vast
 - dat de **maatschappelijke kost voor DOAC veel groter** is dan voor VKA.
 - dat er aan de jury vragen gesteld worden naar de doelmatigheid van deze producten en dat er geen gegevens bekend zijn over de terugbetaling door de farmaceutische industrie aan het RIZIV in het kader van gesloten overeenkomsten. De jury heeft het moeilijk met deze ‘beperkte’ transparantie, waardoor een objectief oordeel over doelmatigheid niet mogelijk is.
- De jury wil dan ook artsen aanzetten rekening te houden met deze ‘beperkte winst’ met daartegenover een uitgesproken maatschappelijke kost, waardoor de bestede sommen niet meer kunnen gebruikt worden voor andere noodzakelijke voorzieningen.
- De jury is ervan overtuigd dat een **goede therapietrouw** uitermate belangrijk is.
 - Zeker bij DOAC die een korter half-leven hebben dan VKA, moet deze therapietrouw actief en maximaal gestimuleerd te worden.
 - Therapieontrouw is een probleem waarbij alle zorgverstrekkers samen aan een oplossing moeten meehelpen. Een nauwere samenwerking tussen de zorgverstrekkers kan een positief effect hebben op het veilig en rationeel gebruik van deze geneesmiddelen, met een betere therapie tot gevolg.
 - Het is ook belangrijk om de patiënt correct te informeren en rekening te houden met zijn/haar capaciteiten en voorkeuren om hem/haar meer te betrekken bij zijn/haar behandeling en zo de therapietrouw te bevorderen.
 - De jury stelt voor dat er nationale registers worden aangelegd om het percentage therapietrouw en de persistentie van de anticoagulantia te detecteren. Onderzoeken



waarom de behandeling werd stopgezet of waarom werd overgeschakeld naar een andere anticoagulans maken het mogelijk om de zwakke punten van de therapietrouw beter aan te pakken en overeenkomstig te handelen. *(Sterke aanbeveling)*

- De jury stelt vast dat er in België geen klinieken voor anticoagulatie bestaan. De ontwikkeling van dergelijke klinieken zou een voordeel kunnen bieden op het vlak van monitoring, opvolging en begeleiding van patiënten onder anticoagulantia op lange termijn, in het bijzonder voor subgroepen van patiënten met een hoger risico op bloeding of trombose, of die uitgesloten zijn van RCT. *(Sterke aanbeveling)*

Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

Voor voorkamerfibrillatie

Afkorting	Richtlijn
AHA/ACC/HRS 2014 (January 2014)	American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Rhythm Society Guideline for the management of patients with atrial fibrillation
CCS 2016/2014/2012 (Skanes 2012) (Verma 2014) (Macle 2016)	Canadian Cardiovascular Society - Focused 2012 update of the CCS atrial fibrillation guidelines : recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control - 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation - 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation
ESC 2016 AF (Kirchhof 2016)	European Society of cardiology / Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS
NICE 2014 (NICE 2014)	National Institute for health and Care Excellence / Atrial Fibrillation

Voor veneuze trombo-embolie

Afkorting	Richtlijn
ACCP 2016 (Kearon 2016)	American College of Chest Physicians / Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert 2016
ESC 2014 VTE (Konstantinides 2014)	European Society of Cardiology / Acute pulmonary embolism (diagnosis and management) 2014

Referenties

(Agnelli 2013a) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2013;369: 799-808.

(Agnelli 2013b) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368: 699-708.

(Alexander 2016) Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 673-81.

(Andras 2012) Andras A, Sala TA, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.



- (Avezum 2015) Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban Compared with Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2015.
- (Bai 2017) Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48: 970-6.
- (Bauersachs 2010) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-2510.
- (Bauersachs 2014) Bauersachs RM, Lensing AW, Prins MH, Kubitza D, Pap AF, Decousus H, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thrombosis journal* 2014;12: 25.
- (Beyer-Westendorf 2016) Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016;18: 1150-7.
- (Björck 2016) Björck F, Renlund H, Lip GH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA cardiology* 2016;1: 172-80.
- (Bohm 2014) Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65: 2481-93.
- (Bohula 2016) Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134: 24-36.
- (Breithardt 2014) Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 3377-85.
- (Brown 2011) Medication adherence: WHO cares? T., Brown M. 86(4): 304–314. : *Mayo Clinic Proc.*, 2011.
- (Buller 2012) Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287-1297.
- (Buller 2013) Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15):1406-1415.
- (Caldeira 2014) Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Thromboembolic risk in the initiation, switch and interruption/re-initiation of oral anticoagulants: do newcomers improve outcomes? Insights from a meta-analysis of RCTs. *International journal of cardiology* 2014;177: 117-9.
- (Caldeira 2015) Caldeira D, Goncalves N, Ferreira JJ, Pinto FJ, Costa J. Tolerability and Acceptability of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2015;15: 259-65.
- (Cannon 2017) Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-24.

- (Carmo 2017) Carmo J, Ferreira J, Costa F, Carmo P, Cavaco D, Carvalho S, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin at different levels of INR control in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; 244: 196-201.
- (Chatterjee 2014) Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clinic proceedings* 2014;89: 896-907.
- (Chen 2013) Chen SY, Wu N, Gulseth M, LaMori J, Bookhart BK, Boulanger L, et al. One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2013;19: 291-301.
- (Chevalier 2009) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. . *Minerva* 2009;8: 88.
- (Chevalier 2013) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva* 2013;12: 64.
- (Claes 2005) Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermylen J, Fieuws S, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta Cardiol* 2005; 60: 247-52.
- (Claxton 2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. (8):1296-310 : *Clin. Ther.*, 2001.
- (Clemens 2013) Clemens A, Fraessdorf M, Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vascular health and risk management* 2013;9: 599-615.
- (Cohen 2013) Cohen A, Martinez C, Wallenhorst C. Vitamin K antagonist treatment patterns and persistence after venous thromboembolism in noncancer patients: VTE Epidemiology Group (VEG) Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11: 26-7.
- (Cohen 2014) Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;349: g4670.
- (Cohen 2016) Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ (Clinical research ed)* 2016;352: i575.
- (Connolly 2009) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361: 1139-51.
- (Connolly 2010) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *The New England journal of medicine* 2010;363: 1875-6.
- (Connolly 2014) Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional Events in the RE-LY Trial. *New England Journal of Medicine* 2014;371: 1464-5.
- (Connors 2013) Connors JM. Extended treatment of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2013;368: 767-9.
- (Daniels 2015) Daniels PR. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ : British Medical Journal* 2015;351.
- (Darwiche 2016) Darwiche W, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D, Babuty D, Fauchier L. Risk of myocardial infarction and death in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists. Meta-analysis of observational analyses. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 1150-8.



- (De Caterina 2017) De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1372-82.
- (De Vriese 2015) De Vriese, Caluwe, Bailleul, et al.: Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66: 91-98
- (Deitelzweig 2010) Deitelzweig SB, Lin J, Kreilick C, Hussein M, Battleman D. Warfarin therapy in patients with venous thromboembolism: patterns of use and predictors of clinical outcomes. *Advances in therapy* 2010;27: 623-33.
- (Deitelzweig 2017) Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Vo L, Li X, Hamilton M, et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Current medical research and opinion* 2017: 1-21.
- (Dentali 2015) Dentali F, Di Minno MN, Gianni M, Ambrosino P, Squizzato A, Ageno W. Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Internal and emergency medicine* 2015;10: 507-14.
- (Desteghe 2017) Desteghe L, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Dendale P, et al. Telemonitoring based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*; (in press 2017).
- (Dewilde 2013) Dewilde, Oirbans, Verheugt, et al.: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381: 1107-1115
- (Douketis 2012) JD Douketis, AC Spyropoulos, FA Spencer, et al. Perioperative management of an antithrombotic therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e326S-e350S.
- (Douketis 2015a) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2015;373: 823-33.
- (Douketis 2015b) Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and haemostasis* 2015;113: 625-32.
- (Douxflis 2014) Douxflis J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association* 2014;3: e000515.
- (Eikelboom 2011) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123: 2363-72.
- (Eikelboom 2013) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-14.
- (Eikelboom 2017) Eikelboom, Connolly, Bosch, et al.: Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1319-1330
- (Einstein DVT 2010) The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2010;363: 2499-510.



- (Einstein PE 2012) The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 2012;366: 1287-97.
- (Fordyce 2016) Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134: 37-47.
- (Forslund 2016) Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European journal of clinical pharmacology* 2016;72: 329-38.
- (Fox 2011) Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32: 2387-94.
- (Friberg 2017) Friberg, Rosenqvist: Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017;
- (Gailly 2009) Gailly J, Gerkens S, Van Den Bruel A. Gebruik van point-of care systemen bij patienten met orale anticoagulatie: een Health technology Assesment. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) 2009;KCE Reports vol 117A: D/2009/10.273/47.
- (Gibson 2016) Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-34.
- (Giugliano 2013) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2013;369: 2093-104.
- (Godier 2017) Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017; 38: 2431-9.
- (Goldhaber 2016) Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 714-21.
- (Gorst-Rasmussen 2015) Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015;13: 495-504.
- (Gorst-Rasmussen 2016) Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016;25: 1236-44.
- (Granger 2011) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 981-92.
- (Granger 2012) Granger C, Alexander J, Hanna M. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33 Suppl1: 685-6.
- (Grysiewicz 2014) Grysiewicz R, Gorelick PB. Incidence, Mortality, and Risk Factors for Oral Anticoagulant-associated Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23: 2479-88.
- (Guyatt 2011) Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64.



- (Halperin 2014) Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130: 138-46.
- (Halvorsen 2014) Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35: 1864-72.
- (Harrison 2015) Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care. Harrison J, Shaw JP, Harrison JE. s.l. : *Int J Pharm Pract.* , 2015.
- (Heidbuchel 2013) Heidbuchel, Verhamme, Alings, et al.: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34: 2094-2106
- (Heidbuchel 2015a) Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients. Hein Heidbuchel, corresponding author Dana Berti, Manuel Campos, Lien Desteghe, Ana Parente Freixo, António Robalo Nunes, Vanessa Roldán, Vincenzo Toschi, and Riitta Lassila. 13: 22. : *Thromb J.* , 2015.
- (Heidbuchel 2015b) H Heidbuchel, P Verhamme, M Alings, et al. Updated European Hera Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EHRA Practical Guide. Europace* 2015 ; 17 : 1467-1507.
- (Heidbuchel 2017a) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017; 38: 2137-49.
- (Heidbuchel 2017b) Heidbuchel H. DOACs vs. VKA for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Consensusvergadering RIZIV 30 november 2017.
- (Heneghan 2016) Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- (Hermans 2017) Hermans C. AOD versus AVK en cas de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire (traitement et prévention secondaire). Consensusvergadering RIZIV 30 november 2017.
- (Hijazi 2014) Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129: 961-70.
- (Hijazi 2016) Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology* 2016;1: 451-60.
- (Hohnloser 2012) Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125: 669-76.

- (Hohnloser 2012b) Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal* 2012;33: 2821-30.
- (Hokusai-VTE 2013) The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;369: 1406-15.
- (Hori 2012) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012;76: 2104-11.
- (January 2014) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2014;64: e1-e76.
- (Jaspers 2016) Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;353: i2868.
- (Jia 2014) Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2014;64: 368-74.
- (Johnson 2016) Johnson ME, Lefevre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ open* 2016;6: e011471.
- (Joosten 2008) Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. s.l. : Psychother Psychosom., 2008.
- (Kato 2016) Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
- (KDIGO CKD 2012) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
- (Kearon 1997) C Kearon, J Hirsh. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997 : 336 : 1506-1511.
- (Kearon 2016) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149: 315-52.
- (Kirchhof 2016) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37: 2893-962.
- (Konstantinides 2014) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35: 3033-69, 69a-69k.
- (Lai 2017) Lai CL, Chen HM, Liao MT, Lin TT, Chan KA. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.

- (Laliberte 2013) Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. Laliberte F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. *Impact. s.l. : Patient*, 2013.
- (Lam 2015) Medication Adherence Measures: An Overview. Lam, Wai Yin. 217047. : *Biomed Res Int.* . 10.1155/2015/217047.
- (Lamberts 2017) Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbol EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
- (Lauw 2017) Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)* 2017;103: 1015-23.
- (Lip 2016) Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 975-86.
- (Lyman 2014) Lyman, Bohlke, Khorana, et al.: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33: 654-656
- (Macle 2016) Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*;32: 1170-85.
- (Mahaffey 2013) Mahaffey KW, Hellkamp AS, Patel MR, Hannan KL, Schwabe K, Nessel CC, et al. End of study transition from study drug to open-label vitamin K antagonist therapy: the ROCKET AF experience. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 470-8.
- (Mant 2007) Mant, Hobbs, Fletcher, 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370: 493-503
- (Manzoor 2017) Manzoor BS, Cheng WH, Lee JC, Uppuluri EM, Nutescu EA. Quality of Pharmacist-Managed Anticoagulation Therapy in Long-Term Ambulatory Settings: A Systematic Review. *The Annals of pharmacotherapy* 2017: 1060028017721241.
- (Marik 2015) Marik PE, Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015;10: e0143252.
- (Martinez 2016) Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thrombosis and haemostasis* 2016;115: 31-9.
- (Middeldorp 2014) Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
- (Millar 2017) Millar CM, Laffan MA. Drug therapy in anticoagulation: which drug for which patient? *Clin Med (Lond)* 2017; 17(3):233-244.
- (Nakamura 2015) Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Kitajima I, Uetsuka Y, Yamagami T, et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2015;79: 1230-6.

- (NICE 2012) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. 2012 (update 2015).
- (NICE 2014) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. 2014.
- (Nielsen 2017) Nielsen, Skjoth, Sogaard, et al.: Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356: j510
- (Noseworthy 2016) Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CHEST*;150: 1302-12.
- (Obamiro 2016) Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2016;16: 349-63.
- (Patel 2011) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 883-91.
- (Piccini 2014) Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Journal of the American Heart Association* 2014;3: e000521.
- (Piccini 2016) Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;133: 352-60.
- (Pollack 2015) Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373(6):511-520.
- (Pollack 2017) Pollack CV, Jr., Reilly PA, Weitz JI. Dabigatran Reversal with Idarucizumab. *N Engl J Med* 2017; 377(17):1691-1692.
- (Providencia 2014) Providencia R, Grove EL, Husted S, Barra S, Boveda S, Morais J. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thrombosis research* 2014;134: 1253-64.
- (Racchah 2016) Racchah BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest* 2016;149: 1516-24.
- (Reilly 2014) Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, 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). *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63: 321-8.
- (Robertson 2015a) Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
- (Robertson 2015b) Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;6.



- (Ruff 2014a) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* (London, England) 2014;383: 955-62.
- (Ruff 2014b) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Mercuri M, Curt V, Betcher J, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64: 576-84.
- (Rydant 2017) Rydant S. RIZIV Consensus vergadering therapietrouw bij orale anticoagulantia: commentaar van de expert. Consensusvergadering RIZIV 30 november 2017.
- (Sabaté 2003) Adherence to long-term therapies - evidence for action. Sabaté, Edoardo. s.l. : World Health Organization (WHO), 2003.
- (Sadlon 2016) Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss medical weekly* 2016;146: w14356.
- (Schulman 2009) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2009;361: 2342-52.
- (Schulman 2011) Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). *Blood* 2011;118: 205-.
- (Schulman 2013) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368: 709-18.
- (Schulman 2014) Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129: 764-72.
- (Schumi 2011) Schumi J, Wittes J. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011;12: 106.
- (Sharma 2015a) Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, et al. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ open* 2015;5: e007758.
- (Sharma 2015b) Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015;132: 194-204.
- (Shore 2014) Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *American heart journal* 2014;167: 810-7.
- (Siegal 2012) Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126: 1630-9.
- (Sindet-Pedersen 2015) Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism - a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research* 2015;136: 732-8.
- (Skanes 2012) Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Canadian Journal of Cardiology*;28: 125-36.

- (Spyropoulos 2016) AC Spyropoulos, A Al-Badri, MW Sherwood, JD Douketis. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost* 2016 ; 14 : 875-885.
- (Srivastava 2013) Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri J C, Sadosky A, and Peterson A M. 7:419-434 : Patient Prefer Adherence, 2013 .
- (Steffel 2016) Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68: 1169-78.
- (Steinberg 2015) BA Steinberg, ED Peterson, S Kim, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation(ORBIT-AF). *Circulation* 2015 ; 131 : 488-494.
- (Thachil 2014) Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. *Clin Med (Lond)* 2014; 14(2):165-175.
- (Turpie 2017) Turpie, Purdham, Ciaccia: Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11: 243-256
- (Uchino 2012) Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2012;172: 397-402.
- (Valgimigli 2017) Valgimigli, Bueno, Byrne,et al.: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;
- (Van Brabandt 2017) Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. 2017.
- (Van de Castele 2017) Van de Castele M. Cijfers over de terugbetaling van de orale anticoagulantia. Consensusvergadering RIZIV 30 november 2017.
- (van Es 2013) van Es J , Douma RA, Kamphuisen PW, Gerdes VE, Verhamme P, Wells PS et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2013; 11(4):679-685.
- (van Es 2014) van Es N , Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124(12):1968-1975.
- (van Es 2015) van Es, Di Nisio, Bleker,et al.: Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. *Thromb Haemost* 2015;114: 1268-1276
- (Velligan 2007) Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, Castillo D, Bendle S, Lam YW, Ereshefsky L, Miller AL. 58(9):1187-92. : *Psychiatr Serv.* , 2007.
- (Verhamme/Vanassche 2017) Verhamme P, Vanassche T. Oral Anticoagulation: Clinical Perspective. Consensusvergadering RIZIV 30 november 2017.
- (Verma 2014) Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*;30: 1114-30.



- (Vermeire 2001) Review Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. 26(5):331-42. : J Clin Pharm Ther., 2001.
- (Vora 2016) Vora P, Soriano-Gabarro M, Suzart K, Persson Brobert G. Limited evidence on persistence with anticoagulants, and its effect on the risk of recurrence of venous thromboembolism: a systematic review of observational studies. Patient preference and adherence 2016;10: 1657-65.
- (Vrijens 2012) A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. al, Vrijens B. et. 73(5): 691–705 : Br J Clin Pharmacol., 2012.
- (Vrijens 2015) Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. Vrijens B, Heidbuchel H. Europace (17, 514–523) : s.n., 2015. doi:10.1093/europace/euu311.
- (Wallentin 2010) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet (London, England) 2010;376: 975-83.
- (Wallentin 2013) Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. Circulation 2013;127: 2166-76.
- (Wangge 2013) Wangge G, Roes K, de Boer A, Hoes A, Knol M. The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2013;185: 222-7.
- (Wautrecht 2017) Wautrecht JC. Réunion de Consensus INAMI L'usage rationnel des anticoagulants oraux (Directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire). Arrêt temporaire et reprise d'un traitement anticoagulant oral. Consensusvergadering RIZIV 30 november 2017.
- (Wilke 2017) Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. Thomas Wilke, Sabine Bauer, Sabrina Mueller, Thomas Kohlmann and Rupert Bauersachs. 10(1): 17–37. : Patient, 2017.
- (Witticke 2012) Do we prescribe what patients prefer? Pilot study to assess patient preferences for medication regimen characteristics. Diana Witticke, Hanna Marita Seidling, Hans-Dieter Klimm and Walter Emil Haefeli. 6: 679–684 : Patient Preference Adherence, 2012.
- (Wong 2013) Wong PY, Schulman S, Woodworth S, Holbrook A. Supplemental patient education for patients taking oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2013;11: 491-502.
- (Yao 2016a) Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American Heart Association 2016;5.
- (Yao 2016b) Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Journal of the American Heart Association 2016; 5.
- (Zolfaghari 2015) Zolfaghari S, Harenberg J, Frolich L, Weiss C, Wehling M, Wild P, et al. Development of recommendations to continue anticoagulation with one of the two types of oral anticoagulants based on the identification of patients' preference. Semin Thromb Hemost 2015; 41: 166-77.