



[biblio.ugent.be](http://biblio.ugent.be)

The UGent Institutional Repository is the electronic archiving and dissemination platform for all UGent research publications. Ghent University has implemented a mandate stipulating that all academic publications of UGent researchers should be deposited and archived in this repository. Except for items where current copyright restrictions apply, these papers are available in Open Access.

This item is the archived peer-reviewed author-version of:

Anticoagulantia, een veld in beweging.

T. De Backer, T. Christiaens

In: Tijdschrift voor Geneeskunde 66 (14-15), 695 – 698, 2010.

**To refer to or to cite this work, please use the citation to the published version:**

T. De Backer, T. Christiaens (2010). Anticoagulantia, een veld in beweging. Tijdschrift voor Geneeskunde 66(14-15), 695 – 698.

# Anticoagulantia, een veld in beweging

Tine De Backer  
Hartcentrum  
Klinische farmacologie

De actueel frequent gebruikte anticoagulantia in de ambulante praktijk zijn de klasse van de vitamine K-antagonisten bij hartkleprothesen, bij voorkamerfibrillatie (VKF) en in de behandeling van diepe veneuze thrombose(DVT) en/of longembolus en de klasse van de gefractioneerde of low molecular weight(LMW) heparines in de behandeling van DVT en/of longembolus en in de preventie van DVT na chirurgie of bij immobilisatie.

We schetsen nog even kort de plaats van de vitamine K-antagonisten en de laag moleculair gewicht heparines.

## **Vitamine K antagonisten (1;2)**

De vitamine K-antagonisten bij VKF hebben hun effectiviteit bewezen door een daling van het aantal CVAs met 2/3 in de secundaire preventie of in de primaire preventie bij hoogrisico patiënten. Wat betreft hun veiligheid zag men in studies geen significante toename tot een viervoudige toename van intracraniale bloedingen. Vitamine K-antagonisten scoren iets minder goed op geschiktheid (in vergelijking met de nieuwere moleculen, zie verder) gezien frequente INR controles vereist zijn, gezien hun contra-indicaties en gezien vele interacties. Hun directe prijs is wel goedkoop (warfarine 25 x 5mg: 2,80 euro), maar er bestaan onrechtstreekse kosten o.a. door de INR controles.

## **De laag moleculair gewichtsheparines (LMW- Heparines)**

Deze hebben in de post-operatieve fase en bij immobilisatie hun effectiviteit bewezen door een daling van het aantal DVT/longembolus met 50%. Wat betreft hun veiligheid bestaat er een verhoogde kans op mineure en majeure bloedingen. Hun geschiktheid wordt beperkt door het feit dat ze subcutaan dienen toegediend te worden en door hun interacties. Hun directe prijs is matig duur en er bestaan eveneens onrechtstreekse kosten o.a. door de toediening bv. door verpleging aan huis.

In de behandeling van DVT is er geen duidelijk cijfermateriaal over de daling van het aantal DVT/longembolus. Er werden tot 7% bloedingen per jaar vastgesteld en tot 1% bloedingen per jaar met fatale afloop.

Gezien de beperkingen van de voorafgaande anticoagulerende medicijnen, wordt steeds verder gezocht naar het "ideale" anticoagulans, waarbij men stelt dat er nood is aan nieuwe anticoagulantia die werkzaam, veilig en gebruiksvriendelijk zijn.

Twee nieuwe mogelijke aanwinsten worden hier besproken: dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®).

De keuzecriteria van effectiviteit, veiligheid, geschiktheid en prijs worden vergeleken met de bestaande anticoagulantia voor dezelfde indicatie en bij dezelfde doelpopulatie.

De nieuwkomers bij de anti-aggregantia (prasugrel, ticagrelor) vallen buiten het bestek van dit artikel.

## **Dabigatran (Pradaxa®)**

Dabigatran is een directe thrombine-inhibitor. Dabigatran etexilaat is een prodrug en wordt snel geconverteerd naar dabigatran via een serum esterase. De in de handel zijnde doseervormen zijn capsules van 75 en 110 mg. De halfwaardetijd is 12 à 17 uren en de excretie gebeurt voornamelijk via de nieren.

Het is actueel geregistreerd voor de preventie van diepe veneuze thrombose en longembolus in het kader van orthopedische chirurgie voor een totale heupprothese of knieprothese, en het wordt terugbetaald in categorie b volgens hoofdstuk IV (a priori controle).

### ***Dabigatran in voorkamerfibrillatie***

Een grote gerandomizeerde gecontroleerde studie (RCT) "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. RE-LY Study" (3) vergeleek bij patiënten met atriumfibrilleren dabigatran 2x 110 mg of 2x150mg/dag met warfarine gedurende 2 jaren op het voorkomen van CVA of systemische embolie. Dabigatran 2x110mg/dag was gelijkwaardig aan warfarine (1,69% events/jaar voor warfarine versus 1,53%/jaar voor dabigatran,  $p < 0,001$  voor non-inferioriteit).

Dabigatran 2x150 mg/dag bleek significant werkzamer dan warfarine (1,69%/jaar voor warfarine versus 1,11%/jaar voor dabigatran,  $p < 0,001$  voor superioriteit).

Dabigatran 2x110mg/dag gaf minder majeure bloedingen (2,71%/jaar) dan warfarine (3,36%/jaar) ( $p = 0,003$ ). Met de dabigatran 2x150mg/dag bestond er geen significant verschil (3,11%/jaar) ( $p = 0,31$ ). Er waren niet méér gestoorde levertesten met dabigatran (ximelagatran, eveneens een thrombine-inhibitor, werd immers van de markt gehaald wegens hepatotoxiciteit). Er kwam wel méér dyspepsie voor in de dabigatran groep (11,8% versus 5,8%;  $p < 0,001$ ). Ook was er méér stoppen van de therapie in de dabigatran groep in vergelijking met warfarine wegens bijwerkingen.

Dabigatran wordt oraal ingenomen. Er zijn geen labocontroles vereist. De interacties zijn minimaal, doch mogelijks nog niet alle gekend. De prijs bedraagt 132,96 euro voor een verpakking van 60 x 110mg en de aanbevolen dosis wordt gesteld op 220 mg in 1 gift. Er zijn in principe geen indirecte kosten van labo of toediening. De "number needed to treat" is 357 waarbij 357 patiënten gedurende 1 jaar moeten behandeld worden met dabigatran 2x 150 mg/dag om 1 niet-hemorragisch CVA extra te voorkomen.

De huidige resultaten van de studies betreffen een duur tot 2 jaren; omzichtigheid is bijgevolg geboden met extrapolaties bij langduriger gebruik. Er werden méér hartinfarcten waargenomen onder dabigatran 110 mg (0,72%/jaar,  $p = 0,07$ ) en dabigatran 150 mg (0,74%/jaar,  $p = 0,048$ ) dan onder warfarine (0,53%/jaar); er is geen onmiddellijke verklaring voor dit randsignificant verschil dat mogelijks berust op toeval,

Er is geen standaard biologische bewaking (anti IIa activiteit, INR) noodzakelijk met de bestaande formules. Er bestaat geen specifiek antidoot, en in noodgevallen, dient plasma toegediend te worden. De huidig bestaande doseervormen zouden de ideale dosissen zijn, maar uiteindelijk blijft het nog een vraagteken welke dosis de beste dosis is voor een specifieke patiënt, en gezien de bestaande doseervormen zou in sommige gevallen 4 pillen van 75 mg ingenomen moeten worden.

### ***Dabigatran in preventie van diepe veneuze thrombose***

Twee RCTs vergeleken dabigatran peroraal 150mg per dag of 220mg per dag met enoxaparine subcutaan 40 mg per dag in de preventie van diepe veneuze thrombose (DVT).

De ene studie werd verricht postoperatief na heupchirurgie (Re-Novate)(4) waarbij gedurende 28-35 dagen behandeld werd en de andere gebeurde postoperatief na knieprothese (Re-Model)(5) met een behandelingsduur van 6-10 dagen. Beide studies hadden als outcome asymptomatische en symptomatische DVT en totale mortaliteit. Wat betreft werkzaamheid was er geen significant verschil tussen de groepen voor het gecombineerde eindpunt, en voor symptomatische DVT, longembolie en totale mortaliteit.

Er waren ook geen significante verschillen voor majeure bloedingen, leverstoornissen, en coronaire problemen.

Wat betreft geschiktheid is er het voordeel van orale toediening van dabigatran versus subcutane toediening bij enoxaparine.

De prijs van dabigatran op zich is duurder dan van enoxaparine zonder evenwel de kosten van SC toediening in rekening te brengen.

Deze studies includeerden weinig bejaarde personen en weinig patiënten met nierinsufficiëntie, en dus is voorzichtigheid geboden bij een eventuele extrapolatie naar de algemene populatie.

### ***Dabigatran in de behandeling van diepe veneuze thrombose***

De RE-COVER studie(6) vergelijkt dabigatran 150 mg 2x per dag met warfarine (INR tussen de 2 en 3) gedurende 6 maanden in de behandeling van acute veneuze thrombo-embolie met als uitkomst de incidentie op 6 maanden van recurrenente symptomatische veneuze thrombo-embolie en gerelateerde mortaliteit. Er was geen significant verschil wat betreft dit primaire eindpunt (2,4% dabigatran versus 2,1% warfarine). Er was ook geen significant verschil in totale mortaliteit (1,6% dabigatran versus 1,7% warfarine).

Er was geen significant verschil in majeure bloedingen (1,6% versus 1,9%, HR 0,45-1,48).

Als alle bloedingen werden beschouwd, was dit 16,1% voor dabigatran versus 21,9% voor warfarine (HR 0,59-0,85). Er werden geen significante verschillen vastgesteld voor het optreden van acute coronaire syndromen en het voorkomen van leverfunctiestoornissen.

Er waren wel meer “adverse events” leidend tot stop van inname van het bestudeerde geneesmiddel in de dabigatran groep(9%) versus de warfarine groep (6,8%) (p=0,05).

### **Rivaroxaban (Xarelto®)**

Rivaroxaban is een directe factor Xa inhibitor. De in de handel zijnde doseervorm zijn tabletten van 10 mg. De halfwaardetijd bedraagt 7 à 11 uren en de excretie gebeurt via 2/3 metabolisatie in de lever en 1/3 onveranderde uitscheiding via de nieren.

Het is actueel geregistreerd voor de preventie van diepe veneuze thrombose en longembool in het kader van orthopedische chirurgie voor een totale heupprothese of knieprothese, en het wordt terugbetaald in categorie b volgens hoofdstuk IV (a priori controle).

### ***Rivaroxaban in de preventie van diepe veneuze thrombose***

Vier gerandomiseerde gecontroleerde studies vergeleken rivaroxaban met enoxaparine in de preventie van diepe veneuze thrombose en longembool na heupchirurgie (Record I en II) en na kniechirurgie (Record III en IV).

Het primaire eindpunt was een combinatie van asymptomatische (via flebografie) en symptomatische DVT, longembolie en totale mortaliteit.

### ***Record I.(7)***

Rivaroxaban 10 mg/dag oraal(po) versus enoxaparine 40mg/dag subcutaan(sc) gedurende gemiddeld 34 dagen bleek significant werkzamer wat betreft het beoogde eindpunt (1,1% rivaroxaban versus 3,7% enoxaparine,  $p < 0,001$ ).

Er was geen significant verschil in bloedingen.

#### ***Record II.(8)***

Rivaroxaban 10 mg/dag oraal(po) gedurende 31-39 dagen versus enoxaparine 40mg/dag subcutaan(sc) gedurende 10-14 dagen bleek significant werkzamer wat betreft het primaire eindpunt (2% rivaroxaban versus 9,3% enoxaparine,  $p < 0,001$ ).

Er was geen significant verschil in bloedingen.

Er dient hier toch wel gewezen op de verschillende duur van de behandelingen waardoor een exacte en valabele vergelijking moeilijk wordt.

#### ***Record III (9)***

Rivaroxaban 10 mg/dag oraal(po) versus enoxaparine 40mg/dag subcutaan(sc) gedurende 10-14 dagen bleek significant werkzamer wat betreft het primaire eindpunt (9,6% versus 18,9%,  $p < 0,001$ ).

Er was geen significant verschil in bloedingen.

#### ***Record IV(10)***

Rivaroxaban 10 mg/dag oraal(po) versus enoxaparine 30mg 2x/dag sc gedurende 10-14 dagen bleek significant werkzamer wat betreft het primaire eindpunt (6,9% versus 10,1%,  $p < 0,001$ ).

Er was geen significant verschil in bloedingen.

Wat betreft werkzaamheid blijkt rivaroxaban minstens even werkzaam en zelfs werkzamer dan enoxaparine zonder een verschil in bloedingsrisico.

De geschiktheid van rivaroxaban scoort goed gezien orale toediening, geen noodzaak tot labocontroles (anti Xa activiteit) en gezien er weinig interacties zouden zijn. Dit laatste dient echter nog afgewacht te worden, gezien er toch een verhoogde kans op bloeding kan bestaan bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4 inhibitoren en glycoproteïne P inhibitoren. Ook bij patiënten met nierinsufficiëntie is extreme voorzichtigheid geboden.

Bij de prijs dient men rekening te houden met de prijs van het product (60,62 euro voor 10 tabletten 10mg rivaroxaban en 41,07 euro voor 10 ampulles enoxaparine 40 mg) en de mogelijke indirecte kosten.

Er dient bij deze studies van rivaroxaban toch ook op gewezen te worden dat een groot deel van het gunstig effect te wijten was aan een reductie van asymptomatische thrombo-embolische events (gedetecteerd via flebografie).

### **Conclusie**

Qua werkzaamheid scoren het dabigatran en rivaroxaban even goed als tot beter dan de vitamine K antagonist/ LMW heparines.

Qua veiligheid scoren ze even goed als tot beter dan de vitamine K antagonist/ LMW heparines. Er zijn echter nog geen lange termijn resultaten. Er bestaat geen specifiek antidoot bij overdosering.

Qua geschiktheid scoren ze beter dan de vitamine K antagonistien/ LMW heparines. De inname is oraal. Er zijn geen INR of andere laboratorische bepalingen. Er zijn minder interacties en contra-indicaties tot nu toe beschreven, maar ook hiervoor is het misschien wat vroeg om al definitieve conclusies te trekken. Onder andere dient ook rekening gehouden te worden met mogelijke interacties bij combinatie met inhibitoren van het transportproteïne glycoproteïne P. Onder andere de postmarketing surveillance zal hiermee over waken.

Qua prijs (directe en indirecte kosten samen genomen) blijken ze duurder dan de vitamine K antagonistien en de LMW heparines. Een “cost-effectiveness” studie zal eventueel moeten uitwijzen welke het meest kosteneffectief is.

#### Reference List

- (1) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993 November 20;342(8882):1255-62.
- (2) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006 August;27(16):1979-2030.
- (3) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 September 17;361(12):1139-51.
- (4) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007 September 15;370(9591):949-56.
- (5) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007 November;5(11):2178-85.
- (6) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009 December 10;361(24):2342-52.
- (7) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 June 26;358(26):2765-75.

- (8) Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 July 5;372(9632):31-9.
- (9) Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 June 26;358(26):2776-86.
- (10) Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009 May 16;373(9676):1673-80.