

## Recent onderzoek naar rivaroxaban Geen reden voor uitbreiding indicatiestelling

mw S. van der Heijden MSc, dr H.J.E.M. Janssens

Nr 7-8 | 2018 (52) | Pagina 64-70 | Thema-artikel

De sterke toename in het aantal gebruikers van direct werkende antistollingsmiddelen (DOAC's), zoals bij rivaroxaban in Nederland, is opmerkelijk. Het betreft geneesmiddelen met een onbewezen meerwaarde boven de gangbare Nederlandse antistollingsbehandeling, en met nog steeds onzekere risico's en bijwerkingen. Een update over onderzoeken naar rivaroxaban laat zien dat bewijs voor voldoende werkzaamheid en veiligheid voor nieuw onderzochte indicaties niet is gevonden. Voor de indicatie 'verlengde antistolling tot 30 dagen bij een knie- of heupvervangende operatie' lijkt acetylsalicylzuur (100 mg) even veilig en effectief, een interessante bevinding die uitnodigt tot verder onderzoek. Daarnaast is er voor rivaroxaban geen direct werkende antagonist beschikbaar in geval van ongewenste bloedingen. Opnieuw adviseert het Ge-Bu artsen ten bate van hun patiënten terughoudend te zijn met voorschrijven van DOAC's waaronder rivaroxaban.

### CME-toets

Bij de hoofd artikelen horen geaccrediteerde toetsvragen (i.s.m. NTvG CME).

[Maak toets](#)

## Ge-Bu Plaatsbepaling

- Rivaroxaban heeft onmiskenbaar zijn weg gevonden in de Nederlandse medische praktijk, bij een beperkt aantal geregistreerde indicaties: bij een VTE (veneuze trombo-embolie, behandeling en preventie), en ter preventie van trombusvorming bij atriumfibrilleren zonder hartklepafwijking of comorbiditeit en na een acuut coronair syndroom gecombineerd met een trombocytenuitremmer.
- Het is opvallend hoe het aantal gebruikers van rivaroxaban zo heeft kunnen toenemen in Nederland, aangezien de werkzaamheid en veiligheid zelden of nooit werd vergeleken met Nederlandse standaardzorg.
- Resultaten van onderzoek naar de werkzaamheid van rivaroxaban bij indicaties die niet in Nederland geregistreerd zijn (langdurige antistolling na elke VTE, secundaire cardiovasculaire preventie in combinatie met acetylsalicylzuur en secundaire cardiovasculaire preventie bij een beroerte met onbekende oorzaak) waarbij het werd vergeleken met acetylsalicylzuur zijn teleurstellend. Het risico op bloedingen bleek vaak groter.
- Bij de geregistreerde indicatie van rivaroxaban voor verlengde antistolling tot 30 dagen na een initiële antistolling bij een knie- of heupvervangende operatie lijkt acetylsalicylzuur (100 mg) even veilig en effectief als rivaroxaban. Een interessante bevinding die uitnodigt tot verder onderzoek, zeker uit kostenoverwegingen.
- Er is nog geen directe antagonist van rivaroxaban die ingezet kan worden bij overdosering of het optreden van ernstige bloedingen.
- Al met al zijn er nog steeds voldoende redenen om terughoudend te blijven met het voorschrijven van direct werkende antistollingsmiddelen (DOAC's) zoals rivaroxaban.

## Inleiding

In 2016 verschenen twee hoofd artikelen in het Ge-Bu waarin de werkzaamheid werd besproken van de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's), waaronder dabigatran ([Gebu 2016;50\(3\):28-34](#)), een directe trombineremmer, en apixaban, edoxaban en rivaroxaban de directe remmers van de actieve vorm van stollingsfactor X ([Gebu 2016;50\(4\):41-50](#)). De conclusie was indertijd dat de balans tussen de werkzaamheid en de bijwerkingen van de DOAC's niet voldoende was uitgekristalliseerd. In het bijzonder onderzoek naar de veiligheid op langere termijn ontbrak. Een vooraanstaande plaats in de richtlijnen was daarmee niet zomaar gerechtvaardigd.

Onder de DOAC's heeft rivaroxaban in Nederland een vooraanstaande positie verworven. Het aantal gebruikers nam toe meteen stijging van 69% in 2015 en 64% in 2016 (tabel 1). Naar verwachting zet deze stijging door in 2017 en 2018.

**Tabel 1. Aantal gebruikers van rivaroxaban in Nederland.\***

	2012	2013	2014	2015	2016
Rivaroxaban	10.608	12.718	20.620	34.751	56.914

\*Kennisbank Geneesmiddeleninformatieproject ([www.gjpdatabank.nl](http://www.gjpdatabank.nl)) van Zorginstituut Nederland.

### Geregistreerde indicaties van rivaroxaban in Nederland

- behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) (minimaal 3 maanden, eerste 3 weken 1 maal per dag 15 mg, vervolgens 1 maal per dag 20 mg)
- preventie van een recidief van VTE (1 maal per dag 10-20 mg)
- preventie van atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom (STEMI, non-STEMI, instabiele angina pectoris), in combinatie met acetylsalicylzuur met of zonder clopidogrel (2 maal per dag 2,5 mg)
- preventie van een CVA of systemische embolie ten gevolge atriumfibrilleren bij patiënten zonder hartklepafwijkingen met één of meer risicofactoren (1 maal per dag 20 mg)
- profylaxe van VTE bij electieve totale heup- of knieervangende operatie (1 maal per dag 10 mg, 5 weken bij een heupoperatie, 2 weken bij knieoperatie)<sup>1</sup>

In de afgelopen twee jaar zijn verschillende gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken gepubliceerd naar de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban. Vier van deze onderzoeken naar het gebruik van rivaroxaban bij respectievelijk veneuze trombo-embolie, stabiel atherosclerotisch vaatlijden, beroerte met onbekende oorzaak en gewrichtsvervangende operaties worden hierna besproken en beschouwd. Daarnaast is er aandacht voor de farmacodynamische aangrijpingspunten van de verschillende trombocytenaggregatierepressoren en anticoagulantia en is er een begrippenlijst. Op basis van deze informatie is de Ge-Bu Plaatsbepaling geformuleerd.

### Trombusvorming

De initiatie van trombocytenaggregatie (aan de vaatwand vastplakken en samenklonteren van trombocyten), trombocytenactivatie (synthese en activeren van stollingsfactoren) en de uiteindelijke bloedstolling (waaronder trombusvorming) gebeurt onder alle omstandigheden door middel van de expositie van weefselfactor ('tissue factor', tromboplastine) aan bloed (trombocyten) ([Gebu 2016;50\(3\):28-34](#), [Gebu 2005; 39\(3\):25-32](#)). Weefselfactor bevindt zich onder het oppervlak van het endotheel, in monocyten en macrofagen. Het komt in geval van vaatwandbeschadiging of bijvoorbeeld bij rupturen van een atherosclerotische plaque (vol met monocyten en macrofagen) in contact met bloed. Weefselfactor bindt zich aan in het bloed aanwezige stollingsfactor VII (één van de aangrijpingspunten van cumarinederivaten), dat hierdoor activeert tot factor VIIa. Het weefselfactor-factor-VIIa-complex kan daarna stollingsfactor X activeren tot factor Xa (aangrijpingspunt rivaroxaban, apixaban, edoxaban) dat protrombine (stollingsfactor II) omzet (één van de aangrijpingspunten cumarinederivaten) in het actieve trombine (factor IIa). Trombine (aangrijpingspunt dabigatran) is het eindenzym van de stollingscascade en zet fibrinogeen om in het onoplosbare fibrine (waardoor aggregatie). Zie ook het figuur in [Gebu 2016;50\(3\):28-34](#).

Trombine versterkt de eigen werking onder andere door de bloedplaatjes aan te zetten tot de afgifte van adenosine-difosfaat (ADP). Extracellulair (actief) ADP, dat normaal snel intracellulair opgenomen wordt (aangrijpingspunt dipyridamol), stimuleert de zogenaamde P2Y<sub>1</sub>/P2Y<sub>12</sub> receptoren. Deze receptoren zorgen ervoor (aangrijpingspunt clopidogrel) dat fibrinogeen bindende receptoren aan het celoppervlak van de trombocyt meer tot expressie komen met onderlinge hechting van bloedplaatjes als gevolg. Ook activeren zij het enzym cyclo-oxygensae-1 (COX-1) (aangrijpingspunt acetylsalicylzuur) waardoor tromboxaan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) gevormd wordt. TxA<sub>2</sub> heeft een trombocytenaggregatie en -activatie verhogend effect. <sup>23</sup>

Behalve door een vaatwandletsel of scheuring van een atherosclerotische plaque kan de vorming van een trombus ook uitgelokt worden door een verandering in de bloedstroom (bijvoorbeeld bij atriumfibrilleren of in de aderen van de benen bij langdurige immobieliteit) of een abnormale coagulatie

van het bloed (bijvoorbeeld in de latere stadia van de zwangerschap of tijdens de bevalling).<sup>2</sup>

Afhankelijk van de locatie (en de stroomsnelheid van het bloed) heeft de trombus een andere samenstelling en zijn er verschillende gevolgen. Een arteriële trombus (bijvoorbeeld vastgeplakt op een beschadigde atherosclerotische vaatwand) bestaat voornamelijk uit erythrocyten in een fibrinenetwerk en kan bij arterieafsluiting stroomafwaarts weefselnecrose veroorzaken (infarct).<sup>2</sup> Bij een veneuze trombus (gewoonlijk onder omstandigheden van geringe bloedstroomsnelheid) is meestal een kleine hoeveelheid bloedplaatjes en een grote hoeveelheid fibrine betrokken, waar een stolsel zich als een staart met de stroming mee vormt. Deze trombus kan de vene afsluiten en oedeemvorming vormen in de stroomopwaarts gelegen weefsels met de klinische kenmerken van een diepe veneuze trombose (DVT). Een trombus of een deel ervan kan losraken en stroomafwaarts een embolie vormen. Een veneuze embolie kan zich manifesteren in de longslagader (longembolie). Een trombus ontstaan in het linker gedeelte van het hart (bijvoorbeeld bij atriumfibrilleren) of halsslagader kan als losgeraakte embolie elk ander orgaan treffen en in het bijzonder de hersenen. Een embolie sluit een in het verloop steeds nauwer wordende arterie af met vitale consequenties (necrose of infarct) voor de stroomafwaarts gelegen weefsels of organen, met bijvoorbeeld een beroerte als gevolg.

## Begrippen

**Veneuze trombo-embolie (VTE):** Veneuze trombo-embolie of veneus-trombotische embolie wordt gebruikt als overkoepelende term voor diep veneuze trombose (meestal in een been) en longembolie.<sup>4</sup>

**Systemische embolie:** Afsluiting van een perifere arterie, coronaire arterie of cerebrale arterie door een embolie.

**Uitgelokte VTE:** Bij een uitgelokte of secundaire VTE is er sprake van een duidelijke risicofactor, zoals een recente operatie, langdurige immobiliteit, zwangerschap en kraambed, trauma of maligniteit. Deze risicofactoren zijn meestal tijdelijk aanwezig en bij afwezigheid van deze risicofactor is de kans op recidief klein.<sup>4</sup>

**Idiopathische VTE:** Bij een idiopathische of primaire VTE is er geen sprake van eerder genoemde risicofactoren en is een aanleiding onbekend. Factoren die betrokken kunnen zijn bij een idiopathische VTE zijn hoge leeftijd, eerder doorgemaakte VTE of trombofilie. Het risico op recidief is bij de idiopathische VTE hoger.<sup>4</sup>

**Grote bloeding:** De 'International Society on Thrombosis and Hemostasis' (ISTH) heeft criteria opgesteld voor de grootte van bloedingen voor het gebruik in onderzoek. Een grote bloeding wordt daarin gedefinieerd als een fatale bloeding, een symptomatische bloeding in een kritiek gebied of orgaan (zoals intracranieel, intraspinaal, intra-oculair, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal, of intramusculair met het compartimentsyndroom) en/of bloeding die een daling van het hemoglobine van 2 gram per deciliter (1,24 mmol/L) of meer als gevolg heeft of waarvoor minimaal 2 eenheden transfusie van heel bloed of trombocyten nodig zijn.<sup>5</sup>

**Klinisch relevante niet-grote bloedingen:** Een klinisch relevante niet-grote bloeding wordt door het ISTH gedefinieerd als een symptoom of teken van bloeding, die niet voldoet aan de criteria voor een grote bloeding, die medische interventie vereist door een professional uit de gezondheidszorg, hospitalisatie of een verhoogd niveau van zorg nodig heeft en door middel van lichamelijk onderzoek geëvalueerd moet worden.<sup>6</sup>

## Veneuze trombo-embolie

In een gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek werd de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban 1 maal per dag 10 mg en 1 maal per dag 20 mg onderling en met acetylsalicylzuur 1 maal per dag 100 mg vergeleken bij patiënten die, na een initiële behandeling met een cumarin derivaat of een DOAC voor een VTE, nog een extra jaar werden doorbehandeld om een recidief VTE te voorkomen (secundaire preventie). De primaire samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid was het optreden 'van een fatale VTE of een niet-fatale VTE of een onverklaarde sterfte waarbij longembolie niet kon worden uitgesloten'. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was het aantal grote bloedingen, gedefinieerd volgens de ISTH-criteria (zie kader). De secundaire uitkomstmaten waren het aantal patiënten met een afzonderlijk fataal VTE, een afzonderlijk VTE, een myocardinfarct, ischemische beroerte of systemische embolie, en het optreden van een klinisch relevante niet-grote bloeding.<sup>7</sup>

**Onderzoeksnaam:** EINSTEIN CHOICE: acroniem niet uitgelegd

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Bayer Pharmaceuticals

**Belangenverstrengeling:** 20 van de 20 auteurs

**Insluitingscriteria:** ?18 jaar, DVT of een longembolie (ongeacht de oorzaak en of het een recidief was of niet) en aansluitend behandeld met anticoagulantia gedurende 6 tot 12 maanden

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** contra-indicatie voor continuering met anticoagulantia, indicatie voor plaatjesaggregatieremmers of anticoagulantia in therapeutische dosering

**Powerberekening:** het aantal verwachte gebeurtenissen bij acetylsalicylzuur was 5%. Om een relatieve risicoverlaging van respectievelijk 60 en 70%

bij rivaroxaban 10 en 20 mg vast te kunnen stellen met een power van 90% werd berekend dat minimaal 2.850 patiënten nodig waren. Door een lagere incidentie van de primaire uitkomstmaat dan vooraf ingeschat, werd het aantal benodigde patiënten in de loop van het onderzoek vastgesteld op 3.300

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat'

**Onderzoeksduur:** 6 tot 12 maanden voor de interventie met aansluitend 30 dagen follow-up

**Aantal patiënten:** 3.365, waarvan 1.107 in de groep met rivaroxaban 20 mg, 1.127 in de groep met rivaroxaban 10 mg en 1.131 in de acetylsalicylzuurgroep

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 58,5 jaar, 55,4% mannen, 50,7% had een DVT, 33,5% had een longembolie, 15,3% had een DVT en longembolie, 58,7% van de VTE waren uitgelokt en in 17,5% was het een recidief

**Trial registratie:** NCT02064439

Uit de resultaten blijkt dat bij een vervolgbehandeling met rivaroxaban 20 mg of 10 mg significant minder vaak een fataal VTE of een niet-fataal VTE, of een onverklaarde sterfte waarvoor longembolie niet kon worden uitgesloten, optreedt in vergelijking met acetylsalicylzuur (tabel 2). Het verschil tussen de twee rivaroxabangroepen was niet significant. De auteurs hebben berekend dat er 33 patiënten gedurende een mediane follow-up van ongeveer 1 jaar (NNT 33) met rivaroxaban 20 mg in plaats van met acetylsalicylzuur moeten worden behandeld om één geval van 'of fataal VTE of niet-fataal VTE of sterfgeval waarbij longembolie als oorzaak niet uitgesloten kon worden' te voorkomen. De NNT voor de behandeling met 10 mg rivaroxaban in vergelijking met acetylsalicylzuur was 30.

Het aantal ernstige bloedingen was niet significant verschillend tussen de groepen. Als alle bloedingen werden opgeteld (grote bloedingen en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen) kwamen deze ook niet vaker voor in de rivaroxaban 20 mg groep in vergelijking met acetylsalicylzuur. Ook de andere secundaire uitkomstmaten waren niet verschillend.<sup>7</sup>

**Tabel 2. Resultaten aantal VTE en bloedingen.<sup>7</sup>**

	Rivaroxaban 20 mg (n = 1107)	HR vs. ASA (95% BI)	HR vs. rivaroxaban 10 mg (95% BI)	Rivaroxaban 10 mg (n = 1127)	HR vs. ASA (95% BI)	ASA (n = 1131)
VTE	17 (1,5)	0,34 (0,20–0,59)	1,34 (0,65-2,75) NS	13 (1,2)	0,26 (0,14–0,47)	50 (4,4)
Grote bloeding	6 (0,5)	2,01 (0,50-8,04) NS	1,23 (0,37-4,03) NS	5 (0,4)	1,64 (0,39-6,84) NS	3 (0,3)
Grote bloeding en klinisch-relevante niet-grote bloeding	36 (3,3)	1,59 (0,94-2,69) NS	1,37 (0,83-2,26) NS	27 (2,4)	1,16 (0,67-2,03) NS	23 (2,0)

Getallen zijn aantallen patiënten (%), tenzij anders aangegeven. ASA = acetylsalicylzuur, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

## Stabiel atherosclerotisch vaatlijden

Voor een onderzoek naar de werkzaamheid bij patiënten met stabiel atherosclerotisch vaatlijden werd rivaroxaban (2 maal per dag 5 mg) vergeleken met rivaroxaban (2 maal per dag 2,5 mg) toegevoegd aan acetylsalicylzuur (1 maal per dag 100 mg) en met acetylsalicylzuur (1 maal per dag 100 mg) ter voorkoming van een (nieuw) cardiovasculaire ziekte (secundaire preventie). De primaire samengestelde uitkomstmaat voor de effectiviteit was 'of overlijden door cardiovasculaire aandoeningen of het krijgen van een beroerte of het krijgen van een myocardinfarct'. De belangrijkste uitkomstmaat op veiligheid was het krijgen van een grote bloeding, waarbij de onderzoekers de definitie van de ISTH (zie kader) hadden verbreed. Naast de ISTH-criteria werden ook alle bloedingen die een bezoek aan de spoedeisende hulp vereisten als een grote bloeding gezien.<sup>8</sup>

**Onderzoeksnaam:** COMPASS Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek

**Financiering**

: het onderzoek werd gesponsord door Bayer Pharmaceuticals

**Belangenverstrengeling:** 37 van de 49 auteurs

**Insluitingscriteria:** volwassen met stabiel atherosclerotisch vaatlijden, coronaire en/of perifere. Patiënten met enkel perifere arterieel vaatlijden dienden  $\geq 65$  jaar te zijn of  $\geq 65$  jaar met bewezen atherosclerose in ten minste twee vaatbedden of ten minste twee additionele risicofactoren, zoals roken, diabetes mellitus of hartfalen

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** hoog risico op bloedingen, een recent herseninfarct of hersenbloeding en hartfalen met ejectiefractie  $<30\%$  of 'New York Heart Association' (NYHA) klasse III of IV

**Powerberekening:** het aantal verwachte gebeurtenissen was 3,3 per 100 persoonsjaren. Om een 20% lager risico vast te kunnen stellen met een power van 90% werd berekend dat minimaal 2.200 gebeurtenissen nodig waren

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat'

**Onderzoeksduur:** de gemiddelde follow-up was 23 maanden

**Aantal patiënten:** 27.395 patiënten zijn gerandomiseerd over de drie groepen: 9.117 in de groep met alleen rivaroxaban, 9.152 patiënten in de combinatiegroep en 9.126 met acetylsalicylzuur

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 68,2 jaar, 22,0% vrouwen, 75,3% had hypertensie, 37,8% had diabetes mellitus type 2, 3,8% had eerder een beroerte gehad, 62,2% had een myocardinfarct in het verleden en bij 21,5% was er sprake van hartfalen

**Trial registratie:** NCT01776424

1.448 patiënten werden 4 tot 14 dagen na een 'coronary-artery bypass graft' (CABG) direct gerandomiseerd. De overige 28.275 patiënten startten met een run-in fase waarbij tweemaal daags placebo met eenmaal daags 100 mg acetylsalicylzuur werd toegediend. Van deze groep werden 2.320 patiënten (8,2%) niet gerandomiseerd. Het doel van deze run-in fase was het identificeren van patiënten die zich niet konden houden aan het doseringsregime, die bijwerkingen hadden of die om andere redenen niet geschikt waren.<sup>8</sup>

De studie werd vroegtijdig gestopt na een geplande interim-analyse toen na optreden van 50% van de gebeurtenissen van de primaire uitkomstmaat een significant verschil werd gezien in het voordeel van de combinatie rivaroxaban met acetylsalicylzuur in vergelijking met acetylsalicylzuur alleen (tabel 3). De vergelijking resulteert in een NNT van 77, om één geval van 'of een cardiovasculaire sterfte of een beroerte of een myocardinfarct' te voorkomen moeten 77 patiënten behandeld worden met rivaroxaban 2,5 mg en acetylsalicylzuur, over een periode van 23 maanden, in plaats van met alleen acetylsalicylzuur. Van de afzonderlijke uitkomstmaten waren alleen cardiovasculaire sterfte en beroerte significant verschillend. Wanneer de beroerten werden onderverdeeld in ischemisch of van onbekende oorzaak en een hemorragische beroerte, bleek alleen de eerste categorie significant verschillend. De hemorragische beroerten traden vaker op in de groep die de combinatietherapie kreeg en in de groep die alleen rivaroxaban kreeg.<sup>8</sup>

**Tabel 3. Aantal cardiovasculaire incidenten en bloedingen.<sup>8</sup>**

	Rivaroxaban 2,5 mg en ASA 100 mg (n = 9.152)	HR vs. ASA (95% BI)	Riv
Cardiovasculaire sterfte of beroerte of myocardinfarct	379 (4,1)	0,76 (0,66-0,86)	
Cardiovasculaire sterfte	160 (1,7)	0,78 (0,64-0,96)	
Beroerte	83 (0,9)	0,58 (0,44-0,76)	
Ischemisch/onbekende oorzaak	68 (0,7)	0,51 (0,38-0,68)	
Hemorragisch	15 (0,2)	1,49 (0,67-3,31) NS	
Myocardinfarct	178 (1,9)	0,86 (0,70-1,05) NS	
Grote bloeding (brede definitie)	288 (3,1)	1,70 (1,40-2,05)	
Grote bloeding (ISTH-criteria)	206 (2,3)	1,78 (1,41-2,23)	

	Rivaroxaban 2,5 mg en ASA 100 mg (n = 9.152)	HR vs. ASA (95% BI)	Riv
Gastro-intestinale bloeding	140 (1,5)	2,15 (1,60-2,89)	
Intracraniale bloeding	28 (0,3)	1,16 (0,67-2,00) NS	

Getallen zijn aantallen patiënten (%), tenzij anders aangegeven. ASA = acetylsalicylzuur, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

Bloedingen kwamen in dezelfde periode significant vaker voor in de groep die behandeld werd met rivaroxaban en acetylsalicylzuur (NNH 83). Het verschil in grote bloedingen was ook significant verschillend tussen monotherapie met rivaroxaban in vergelijking met acetylsalicylzuur. De onderzoekers hebben daarnaast een analyse gedaan van het aantal bloedingen ingedeeld volgens de ISTH- criteria waaruit bleek dat ook deze bloedingen significant vaker optraden in de combinatiegroep en rivaroxabangroep in vergelijking met acetylsalicylzuur. Gastro-intestinale bloedingen kwamen het meest voor en traden significant vaker op in de groep met de combinatietherapie en de rivaroxabangroep ten opzichte van de acetylsalicylzuurgroep. Intracraniale bloedingen kwamen significant vaker voor in de rivaroxabangroep ten opzichte van de acetylsalicylzuurgroep (tabel 3).<sup>8</sup>

## Beroerte met onbekende oorzaak

De effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban 1 maal per dag 15 mg werd in dit gerandomiseerde dubbelblinde fase-III onderzoek vergeleken met acetylsalicylzuur 1 maal per dag 100 mg bij de secundaire preventie bij patiënten met een beroerte met onbekende oorzaak ('cryptogene' beroerte). Dit is bij ongeveer 20% van het totaal aantal beroerten. Omdat anticoagulantia voor de preventie van beroerten bij atriumfibrilleren effectiever zijn gebleken dan trombocytenuitremmers, verwachtten de onderzoekers dat dit ook het geval zou zijn bij de preventie van embolische beroerten zonder bekende oorzaak. De primaire samengestelde uitkomstmaat voor de werkzaamheid was de tijd van randomisatie tot het optreden van 'of een beroerte of een systemische embolie'. De secundaire uitkomstmaten voor effectiviteit waren onder andere het aantal beroerten, ischemische beroerten, hemorrhagische beroerten en systemische embolie. De primaire uitkomstmaat voor de bijwerkingen was de tijd van randomisatie tot het optreden van een grote bloeding volgens de ISTH-criteria. De secundaire uitkomstmaten waren levensbedreigende of fatale bloeding, klinisch relevante niet-grote bloedingen, en intracraniale bloedingen.<sup>9</sup>

**Onderzoeksnaam:** 'NAVIGATE ESUS: Rivaroxaban versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source'

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Bayer en Johnson & Johnson's Janssen

**Belangenverstrengeling:** 25 van de 49 auteurs

**Insluitingscriteria:** ?50 jaar, recente (tussen 7 dagen en 6 maanden) beroerte van onbekende oorzaak

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** atriumfibrilleren of optreden van atriumfibrilleren gedurende ten minste 20 uur ritmecontrole direct na de beroerte, ernstige invaliderende beroerte, indicatie voor chronische behandeling met anticoagulantia of trombocytenuitremmers, actieve bloeding, hoog risico op bloedingen of ernstige bloeding in de afgelopen 6 maanden

**Powerberekening:** het aantal verwachte gebeurtenissen onder de acetylsalicylzuurgebruikers was 3,8% per jaar. Om een ?30% lager risico vast te kunnen stellen voor rivaroxaban met een power van 90% werd berekend dat minimaal 7.000 deelnemers nodig waren

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat'

**Onderzoeksduur:** mediaan 11 maanden

**Aantal patiënten:** 7.214 patiënten waarvan 3.609 in de rivaroxabangroep en 3.604 in de acetylsalicylzuurgroep

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 66,9 jaar, 61,5% mannen, 77,5% had hypertensie, 25% had diabetes mellitus type 2, 17,5% heeft eerder een beroerte of TIA gehad

**Trial registratie:** NCT02313909

Tijdens de tweede interim-analyse in september 2017 werd besloten om de studie af te breken, omdat in de rivaroxabangroep een significant hoger bloedingsrisico werd gezien. Met betrekking tot de werkzaamheid bleek er geen voordeel te zijn van rivaroxaban ten opzichte van acetylsalicylzuur. Ten tijde van de stop van het onderzoek waren 332 (74%) van de geplande 450

gevallen van 'of een beroerte of systemische embolie' opgetreden. In totaal waren er 314 ischemische beroerten opgetreden, 15 intracerebrale bloedingen en 3 systemische embolieën. Van de 15 intracerebrale bloedingen traden er 13 op in de rivaroxabangroep en 2 in de acetylsalicylzuurgroep (tabel 4).<sup>9</sup>

**Tabel 4. Resultaten aantal beroerten en systemische embolieën en bloedingen.<sup>9</sup>**

	Rivaroxaban 15 mg (n = 3609)	ASA 100 mg (n = 3604)	HR (95% BI)
Beroerte of embolie	172 (5,1)	160 (4,8)	1,07 (0,87-1,33) NS
Ischemische beroerte	158 (4,7)	156 (4,7)	1,01 (0,81-1,26) NS
Intracerebrale bloeding	13 (0,4)	2 (0,1)	6,5 (1,47-28,8)
Systemische embolie	1 (<0,1)	2 (0,1)	0,50 (0,05-5,51) NS
Grote bloeding	62 (1,8)	23 (0,7)	2,72 (1,68-4,29)
Levensbedreigende bloeding	35 (1,0)	15 (0,4)	2,34 (1,28-4,29)
Intracraniale bloeding	20 (0,6)	5 (0,1)	4,02 (1,51-10,7)
Klinisch relevante niet-grote bloeding	118 (3,5)	79 (2,3)	1,51 (1,13-2,00)

Getallen zijn aantallen patiënten (% per jaar), tenzij anders aangegeven. ASA = acetylsalicylzuur, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

## Gewrichtsvervangende operaties

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek is de effectiviteit en veiligheid van acetylsalicylzuur (1 maal per dag 81 mg) vergeleken met rivaroxaban (1 maal per dag 10 mg) bij verlengde profylaxe voor de preventie van VTE na een initiële vijfdaagse behandeling met rivaroxaban bij knie- en heupvervangende operaties. Bij een knie- en heupvervangende operatie werden de patiënten gerandomiseerd om 9 dagen een verlengde profylaxe te ontvangen, bij een heupvervangende operatie 30 dagen. Patiënten die al acetylsalicylzuur gebruikten, in een dosering lager dan 1 maal per dag 100 mg, mochten deze behandeling blijven gebruiken. De primaire uitkomstmaat was het optreden van een VTE in de 90 dagen na randomisatie. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was het optreden van een grote bloeding of een klinisch relevante niet-grote bloeding.<sup>10</sup>

**Onderzoeksnaam:** 'EPCAT II: Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis Comparing Rivaroxaban to Aspirin Following Total Hip and Knee Arthroplasty'

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind onderzoek

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door 'Canadian Institutes of Health Research', een instituut gesponsord door de Canadese overheid

**Belangenverstrengeling:** 8 van de 27 auteurs

**Insluitingscriteria:** >18 jaar, het ondergaan van een totale heup- of knieervangende operatie

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** heupfractuur of onderbeenfractuur in de afgelopen 3 maanden, gemetastaseerde kanker, indicatie voor chronische behandeling met anticoagulantia

**Powerberekening:** het aantal verwachte gebeurtenissen was gesteld op 1,0% in de rivaroxabangroep. Het minimale klinisch relevante verschil (non-inferioriteitsmarge) werd door Canadese trombose-experts en orthopedische chirurgen geschat op 1,0%. Om dit verschil met een power van 90% aan te kunnen tonen werd berekend dat er 3.392 patiënten nodig zouden zijn. Rekening houdend met uitval werd dit met 1% verhoogd naar 3.426 patiënten

**Onderzoeksduur:** 90 dagen

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat'

**Aantal patiënten:** 3.427 patiënten, waarvan 1.709 in de acetylsalicylzuurgroep en 1.718 in de rivaroxabangroep

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 62,8 jaar, 61,5% mannen

**Trial registratie:** NCT01776424

Bij de analyse bleek acetylsalicylzuur niet-inferieur aan rivaroxaban bij de preventie van DVT en longembolie. De resultaten werden gecorrigeerd voor type operatie, het onderzoekscentrum en het chronisch gebruik van acetylsalicylzuur in een dosering lager dan 100 mg per dag. Er was geen significant verschil in het optreden van VTE, ernstige bloedingen of bloedingen in het algemeen (tabel 5).<sup>10</sup>

**Tabel 5. Resultaten aantal VTE en bloedingen.<sup>10</sup>**

	Rivaroxaban 10 mg (n = 1.717)	ASA 81 mg (n = 1.707)	Risicoverschil (95%BI)
VTE	12 (0,70)	11 (0,64)	0,06 (-0,55-0,66) NS
Grote bloeding	5 (0,29)	8 (0,47)	0,18 (-0,65-0,29) NS
Grote en klinisch relevant niet-grote bloeding	17 (0,99)	22 (1,29)	0,30 (-1,07-0,47) NS

Getallen zijn aantallen patiënten (%), tenzij anders aangegeven. ASA = acetylsalicylzuur, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

## Beschouwing

Dit artikel is tot stand gekomen naar aanleiding van vier recent verschenen studies naar de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban bij een aantal vooralsnog nieuwe behandelindicaties. De hierboven besproken studies worden hierna achtereenvolgens kort beschouwd om de voor- en nadelen van deze DOAC als een soort update nog eens tegen het licht te houden.

Acetylsalicylzuur, een trombocytenuitstroomremmer, wordt in Nederlandse richtlijnen niet aanbevolen als behandeloptie bij de secundaire preventie van een VTE als een patiënt een (eerste) VTE doormaakt. Het is daarmee in het eerste besproken onderzoek een onvolwaardig vergelijkingsmiddel. Een ander antistollingsmiddel ter vergelijking was logischer geweest, bijvoorbeeld acenocoumarol (met INR-controle door de trombosedienst). Daarmee wordt het lastig het gevonden verschil in werkzaamheid ten voordele van rivaroxaban te vertalen naar de medische praktijk. Daarnaast heeft circa 60% van de ingesloten patiënten (patiënten met een eerste uitgelokte VTE), volgens de Nederlandse richtlijnen, geen indicatie voor langdurige behandeling (langer dan 3 maanden) met middelen die veneuze trombusvorming of embolie zouden moeten voorkomen.<sup>4 11</sup> De gebruikte samengestelde uitkomstmaat is ook een beperking van het besproken onderzoek, niet alleen op onderzoeksmethodische gronden ([Gebu 2014;48\(7\):71-78](#)), maar ook op pathofysiologische gronden. Trombusvorming is iets



anders dan het geheel of gedeeltelijk losraken van een trombus van de vaatwand die elders als embolie blijft vast zitten en klinische symptomen veroorzaakt, wel of niet de dood tot gevolg hebbend. Het besproken onderzoek is geen argument om de indicatie van rivaroxaban bij secundaire preventie van VTE verder te verruimen dan waarvoor het momenteel in Nederland al geregistreerd is of in de behandelrichtlijnen geadviseerd wordt. Zoals gezegd, was vergelijking met een ander antistollingsmiddel logischer geweest. Voor de Nederlandse situatie zou dan vergelijking met het veel gebruikte acenocoumarol met een adequate INR-controle door de trombosedienst de eerste aan te bevelen optie zijn. Overigens bestaat er nauwelijks onderzoek waarbij DOAC's vergeleken werden met deze typisch Nederlandse antistollingszorg.

Het toepassen van een (direct werkend) antistollingsmiddel in het kader van secundaire preventie bij patiënten met stabiel atherosclerotisch vaatlijden wordt momenteel niet aangeraden in Nederland.<sup>12</sup> Rivaroxaban is daarvoor in Nederland ook niet geregistreerd. Het voorschrijven van rivaroxaban zou ook voor deze indicatie off label zijn. In het tweede besproken onderzoek lijkt rivaroxaban in combinatie met acetylsalicylzuur werkzamer dan acetylsalicylzuur alleen. Hierbij dient aangetekend te worden dat, als werkzaamheid voor één patiënt geldt, dat dan voor meer dan 76 patiënten weer niet geldt (NNT 77), terwijl allen wel bijna net zo'n grote kans hebben op bloedingen (NNH 83).<sup>8</sup> Het gebruik van een samengestelde uitkomstmaat relativeert verder de onderzoeksbevindingen. Rivaroxaban alleen bleek niet werkzamer dan acetylsalicylzuur. Uitbreiding van de indicatie van rivaroxaban naar het terrein van secundaire cardiovasculaire risicopreventie is daarmee niet rationeel.

Rivaroxaban heeft volgens de derde besproken studie geen voordeel boven acetylsalicylzuur om een recidiefberoerte te voorkomen na een beroerte met onbekende oorzaak. Monotherapie met acetylsalicylzuur zou volgens de richtlijn 'Herseninfarct en hersenbloeding' van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie uit 2017 een derde keus behandeloptie zijn.<sup>13</sup> Werkzaamheid van rivaroxaban in vergelijking met de eerste keus (clopidogrel) en de tweede keus (acetylsalicylzuur gecombineerd met dipyridamol) blijft onbekend. Daarmee is rivaroxaban geen optie als profylactisch middel na een beroerte zonder direct aanwijsbare oorzaak. Het voorschrijven van rivaroxaban bij een dergelijke beroerte is off label. Er is geen registratie voor en een richtlijnadvies ontbreekt. Dit onderzoek pleit tegen uitbreiding van het indicatiegebied van rivaroxaban met deze indicatie, zeker als men zich het ook in dit onderzoek opnieuw aangetoonde hogere risico op bloedingen realiseert. Hoewel het gebruik van een samengestelde uitkomstmaat (een in pathofysiologisch opzicht merkwaardige combinatie van beroerte en systemische embolie) ook een beperking genoemd zou kunnen worden van het besproken onderzoek lijkt dat in dit geval van minder belang. Systemische embolie kwam nauwelijks voor.

Na gewrichtsvervangende operaties wordt acetylsalicylzuur in Nederland niet geadviseerd als verlengde profylaxe ter voorkoming van een VTE (na een kortdurende initiële antistollingsbehandeling). Daarvoor wordt continueren van al gestarte antistolling aanbevolen met een behandelduur van 28 tot 35 dagen.<sup>11</sup> Het vierde besproken onderzoek lijkt aan te tonen dat stoppen met een in dat geval al gestarte rivaroxabanbehandeling en starten met acetylsalicylzuur even werkzaam en veilig is als doorgaan met rivaroxaban. Uit kostenoverwegingen is dit voor de medische praktijk mogelijk een interessante behandeloptie in plaats van doorgaan met DOAC's, zoals rivaroxaban.

Het is opvallend dat het aantal patiënten met bloedingen bij gebruik van rivaroxaban of acetylsalicylzuur niet verschilde bij de onderzoeken naar veneuze trombusvorming of embolie, terwijl de andere hier besproken onderzoeken wel een groter bloedingsrisico melden bij rivaroxabangebruik. Mogelijk hangt dit samen met de methode van onderzoek, verschillen in patiëntselectie of andere hematologische effecten in het geval van antistolling bij een veneuze trombusvorming (zonder specifieke cardiovasculaire belasting) versus bijvoorbeeld arteriële trombusvorming bij een patiënt met stabiel atherosclerotisch vaatlijden.

Rivaroxaban kent een ruime lijst van geregistreerde en aanbevolen indicaties. Op basis van de hier gepresenteerde onderzoeken is er geen reden deze lijst uit te breiden. Er is wel reden om in algemene zin terughoudend te blijven met het voorschrijven van dit (dure) geneesmiddel, zeker als een medicamenteus alternatief voor handen is, zoals in de Nederlandse situatie, waarbij met trombosediensten therapietrouw en veiligheid structureel gecontroleerd kan worden. Bovendien, alhoewel minder van belang, is er in geval van overdosering of ernstige bloeding geen directe antagonist van rivaroxaban beschikbaar.

**Tabel 6. Prijzen van rivaroxaban en acetylsalicylzuur.**

Geneesmiddel	Merknaam	Dosering (mg)	Vergoedingsprijs/30 dagen (€)*
Rivaroxaban	Xarelto	2 dd 2,5	68,69

Geneesmiddel	Merknaam	Dosering (mg)	Vergoedingsprijs/30 dagen (€)*
		1 dd 10	74,94-75,05
		1 dd 15	68,68-68,69
		1 dd 20	68,68-68,69
Acetylsalicylzuur	merkloos	1 dd 80	0,75-1,01

\*Vergoedingsprijs G-Standaard augustus 2018. Er is geen rekening gehouden met couverteafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

## Literatuurreferenties

1. Informatorium medicamentorum 2018. KNMP Den Haag. Opgeroepen op 05 12, 2018, via : [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S3068.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S3068.html).
2. Furie B, Furie BCC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med. 2008 Aug 359(9):938-49.
3. Goodman L, Gilman A. Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical. 2014
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. 2018. Opgeroepen op 06 10, 2018, via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diepe-veneuze-trombose-en-longembolie>.
5. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005 Apr; 3(4): 692–4.
6. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. (). Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015 Nov; 13(11), 2119-26.
7. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous. N Engl J Med. 2017 Mar; 376(13): 1211-1222.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Oct; 377(14):1319-1330.
9. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2018 Jun; 378(23): 2191-2201.
10. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. N Engl J Med. 2018 Feb;378(8):699-707.
11. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2015. Utrecht: [https://internisten.nl/files/Richtlijn%20Antitrombotisch%20beleid\\_def.pdf](https://internisten.nl/files/Richtlijn%20Antitrombotisch%20beleid_def.pdf).
12. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. 2012. Opgeroepen op 06 10, 2018, via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement#Medicamenteuzebehandeling>
13. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Herseninfarct en hersenbloeding. Kennisinstituut van Medisch Specialisten. 2017. Via: <https://www.zorginzicht.nl/bibliotheek/acute-beroertezorg/RegisterKwaliteitsstandaardenDocumenten/Conceptversie%20Richtlijn%20Herseninfarct%20en%20hersenbloeding.pdf>