

Nieuwe orale anticoagulantia verhogen risico op gastro-intestinale bloedingen*

EEN SYSTEMATISCHE REVIEW EN META-ANALYSE

I.L. (Lisanne) Holster, Vera E. Valkhoff, Ernst J. Kuipers en Eric T.T.L. Tjwa

- DOEL** Het onderzoeken van het risico op gastro-intestinale bloedingen (GIB) en klinisch relevante bloedingen bij gebruik van nieuwe orale anticoagulantia (nOAC's).
- OPZET** Systematische review en meta-analyse.
- METHODE** Medline, Embase en de Cochrane-database werden doorzocht (tot juli 2012). Er werden 43 gerandomiseerde gecontroleerde studies geïncludeerd (met in totaal 151.578 patiënten) waarin nOAC's werden vergeleken met standaardbehandeling (ongeacht de indicatie).
- RESULTATEN** Alle studies rapporteerden over klinisch relevante bloedingen en 19 expliciet over GIB. De oddsratio (OR) voor GIB bij patiënten die nOAC's gebruikten was 1,45 (95%-BI: 1,07-1,97). Er was aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies ($I^2 = 61\%$). Subgroepanalyse naar indicatie toonde bij patiënten met atriumfibrilleren een OR van 1,21 (95%-BI: 0,91-1,61), bij tromboprofylaxe na orthopedische chirurgie een OR van 0,78 (95%-BI: 0,31-1,96), bij behandeling van veneuze trombose een OR van 1,59 (95%-BI: 1,03-2,44) en bij patiënten met acuut coronair syndroom een OR van 5,21 (95%-BI: 2,58-10,53). Subgroepanalyse per medicament toonde een OR van 1,23 (95%-BI: 0,56-2,73) voor apixaban, een OR van 1,58 (95%-BI: 1,29-1,93) voor dabigatran, een OR van 0,31 (95%-BI: 0,01-7,69) voor edoxaban en een OR van 1,48 (95%-BI: 1,21-1,82) voor rivaroxaban. De OR voor klinisch relevante bloedingen bij gebruikers van nOAC's was 1,16 (95%-BI: 100-1,34).
- CONCLUSIE** Patiënten met veneuze trombose of acuut coronair syndroom die met een nOAC behandeld worden hebben een hoger risico op GIB dan patiënten die de standaardbehandeling ontvangen. In Nederland zijn geen nOAC's geregistreerd voor de indicatie 'acuut coronair syndroom'. Het individuele risicoprofiel bepaalt de uiteindelijke keuze voor nOAC's.

Gastro-intestinale bloedingen (GIB) gaan gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit (5-15%) en vormen een grote belasting voor de gezondheidszorg.^{1,2} De incidentie van GIB is de afgelopen jaren ongeveer gelijk gebleven, maar het groeiend aantal behandelingen met antitrombotica heeft ertoe geleid dat deze medicamenten vaker de oorzaak van GIB zijn.³ Plaatjesaggregatieremmers veroorzaken in het maagslijmvlies erosies en ulcera, die tot bloedingen kunnen leiden. Anticoagulantia, zoals vitamine K-antagonisten en heparine, kunnen bloedverlies uit bestaande laesies verergeren.⁴ Het relatieve risico op GIB varieert van 1,5 voor aspirine tot > 5 voor de combinatie van aspirine en vitamine K-antagonisten vergeleken met niet-gebruikers.^{3,5,6} Gezien hun effectiviteit bij de preventie van tromboembolische aandoeningen moet dit verhoogde bleedingsrisico worden aanvaard en zo nodig worden onderzocht. Belangrijke beperkingen van de traditionele antistollingsmiddelen zijn de noodzaak tot regelmatige bloedafname en dosistitratie in het geval van vitamine K-antagonisten en de noodzaak voor subcutane toediening bij laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH); deze eigenschappen beïnvloeden het gebruiksgemak.

* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Gastroenterology* (2013;145:105-12) met als titel: *New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding – a systematic review and meta-analysis*. Afgedrukt met toestemming.

Erasmus Medisch Centrum, afd. Maag-, darm- en leverziekten, Rotterdam.

Drs. I.L. Holster, arts-onderzoeker maag-darm-leverziekten;

dr. V.E. Valkhoff, aios maag-darm-leverziekten;

prof.dr. E.J. Kuipers, mdl-arts (tevens: afd. Interne Geneeskunde);

dr. E.T.T.L. Tjwa, mdl-arts.

Contactpersoon: drs. I.L. Holster (i.holster@erasmusmc.nl).

Nieuwe orale anticoagulantia (nOAC's) – middelen die factor IIa (trombine) of factor Xa blokkeren – zijn ontwikkeld om deze nadelen te ondervangen. Deze nieuwe middelen kunnen oraal worden ingenomen en behoeven geen dosistitratie aan de hand van de INR. Ze zijn net zo effectief als de traditionele anticoagulantia, zo is bewezen voor de toepassing bij de preventie van trombo-embolische aandoeningen na orthopedische chirurgie en bij atriumfibrilleren.^{7,8} Desalniettemin lieten sommige gerandomiseerde studies zien dat deze nieuwe middelen een hoger risico op GIB geven dan traditionele anticoagulantia.^{9,10} GIB zijn potentieel dodelijk, geven aanleiding tot hoge zorgkosten en zijn soms vermijdbaar. Het is daarom belangrijk nauwkeurig te bepalen met welk risico op GIB het gebruik van nOAC's gepaard gaat. Dit is vooral relevant omdat de patiënten die nOAC's gebruiken vaak gelijktijdig aspirine en/of clopidogrel gebruiken; dit kan het risico op GIB verder verhogen. Bovendien is er geen klinisch getest antidotum voor nOAC's beschikbaar, wat de therapeutische mogelijkheden in het geval van een GIB beperkt.^{11,12} Daarom hebben wij deze systematische review uitgevoerd met focus op het risico op GIB bij patiënten die een nOAC gebruikten. Aangezien niet alle studies afzonderlijk het risico op GIB rapporteerden, hebben we ook het risico op klinisch relevante bloedingen geassocieerd met nOAC-gebruik meegenomen.

METHODE

DEFINITIES

Onderzoek naar de volgende 5 nOAC's werd geïncludeerd: (a) apixaban; (b) rivaroxaban; (c) dabigatran; (d) edoxaban; en (e) betrixaban. De standaardbehandeling van controlegroepen bestond uit LMWH, vitamine K-antagonisten, plaatjesaggregatie-remmers, placebo of geen aanvullende behandeling, afhankelijk van de richtlijnen voor antitrombotische behandeling voor de betreffende indicatie.

De primaire uitkomstmaat van deze systematische review was het risico op GIB en de secundaire uitkomstmaat het risico op klinisch relevante bloedingen (dit is het totaal van majeure en niet-majeure klinisch relevante bloedingen). Voor de volledige definities verwijzen wij naar het oorspronkelijke artikel.¹³

ZOEKSTRATEGIE

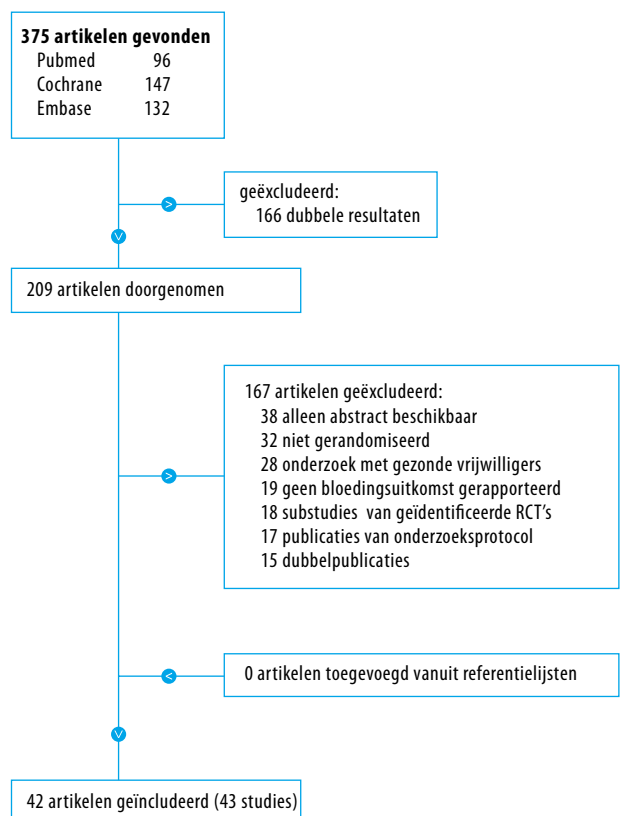
In de databanken van Medline, Embase en Cochrane werd een uitgebreide zoekopdracht uitgevoerd tot juli 2012 om alle gerandomiseerde studies te vinden die rapporteren over bloedingen bij patiënten behandeld met nOAC's. De referentielijsten van geïncludeerde artikelen en recente reviews werden doorzocht om aanvullende relevante studies te achterhalen.^{12,14-19}

DATA-EXTRACTIE

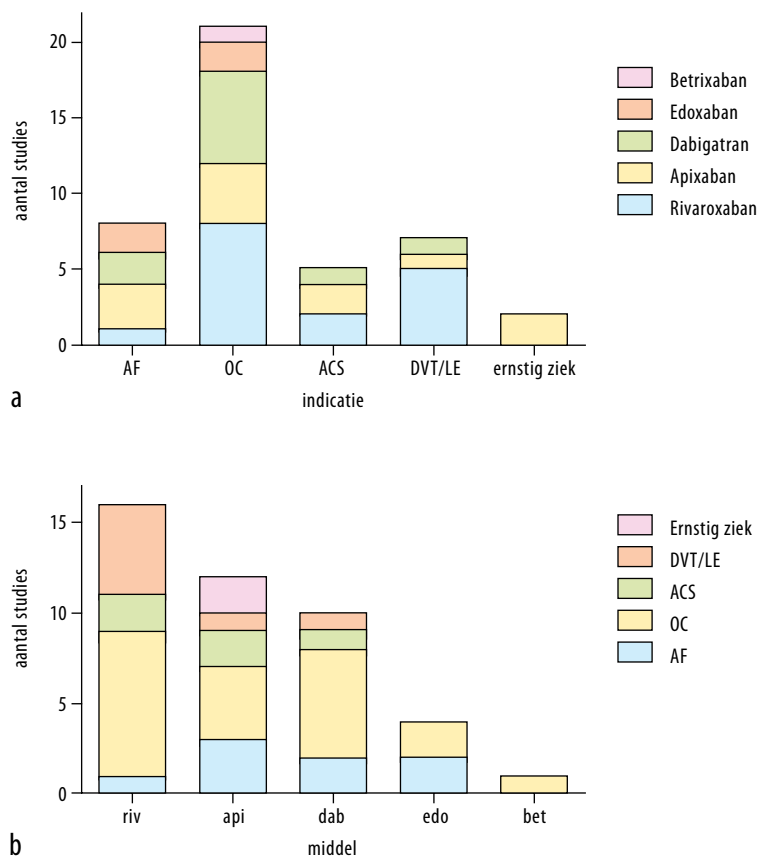
De geïncludeerde studies werden ingedeeld naar indicatie voor nOAC-gebruik in de volgende categorieën: (a) preventie van ischemisch cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren; (b) preventie van veneuze trombo-embolieën na orthopedische chirurgie; (c) preventie van veneuze trombo-embolieën bij ernstig zieke patiënten; (d) behandeling van acute diepveneuze trombose of longembolie; en (e) behandeling van acuut coronair syndroom. Verdere details zijn te vinden in het originele artikel.¹³

DATASYNTHESE EN ANALYSE

Oddsratio's (OR), 95%-BI en 'number needed to harm' (NNH) werden berekend voor elke studie. Heterogeniteit tussen de studies werd gekwantificeerd middels de Higgins-I²-test. In het geval van significante heterogeniteit (I² > 50%) gebruikten we een 'random effects'-model. Om mogelijke bronnen van heterogeniteit te verantwoorden, voerden we van tevoren gedefinieerde subgroup-analyses (per middel en indicatie) en een sensitivi-



FIGUUR 1 Stroomschema van de meta-analyse van onderzoeken naar gastro-intestinale bloedingen bij het gebruik van nieuwe orale anticoagulantia.



FIGUUR 2 Aantallen geïncludeerde studies in een meta-analyse van gastro-intestinale bloedingen bij het gebruik van nieuwe orale anticoagulantia. (a) Aantallen studies per indicatie voor antistolling, uitgesplit naar middel; (b) aantallen studies naar verschillende soorten nieuwe orale anticoagulantia, per middel uitgesplit naar indicatie. AF = atriumfibrilleren; OC = orthopedische chirurgie; ACS = acuut coronair syndroom; DVT = diepveneuze trombose; LE = longembolie; riv = rivaroxaban; api = apixaban; dab = dabigatran; edo = edoxaban; bet = betrixaban.

teitsanalyse uit, waarbij studies met placebo als controlebehandeling werden geëxcludeerd.

RESULTATEN

STUDIES

Er werden 375 artikelen geïdentificeerd, waarvan er 42 (overeenkomstig met 43 studies) relevant waren (figuur 1). De indicatie voor het gebruik van nOAC's was atriumfibrilleren in 8 studies,^{9,10,20-25} orthopedische chirurgie in 21 studies,²⁶⁻⁴⁶ ernstig zieke patiënten in 2 studies,^{47,48} diepveneuze trombose/longembolie in 7 studies (in 1 artikel werden 2 studies besproken),⁴⁹⁻⁵⁴ en acuut coronair syndroom in 5 studies (figuur 2a).⁵⁵⁻⁵⁹ Om inzicht te krijgen in de mogelijke verschillen per middel, vatten we informatie ook per individueel middel samen (figuur 2b). De karakteristieken van deze 43 studies zijn opgenomen in supplementaire tabellen bij het originele artikel.¹³

STUDIEKENMERKEN

In totaal werden in de 43 studies 151.578 patiënten geïncludeerd, van wie 125.354 (83%) in de therapeutische armen die relevant waren voor deze review. De duur van de follow-up varieerde van 3 weken tot 31 maanden, met een gemiddeld kortere duur voor de studies met orthopedische chirurgie als indicatie en een langere duur voor de studies bij patiënten met atriumfibrilleren. Patiënten met een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis of een anderszins verhoogd gastro-intestinaal bloedingsrisico (trombocytopenie of stollingsstoornis) werden uitgesloten van deelname in alle 43 studies. Gelijktijdig gebruik van medicatie die de stolling beïnvloedde was verboden in 19% van de studies en werd ontmoedigd in 74% van de studies.

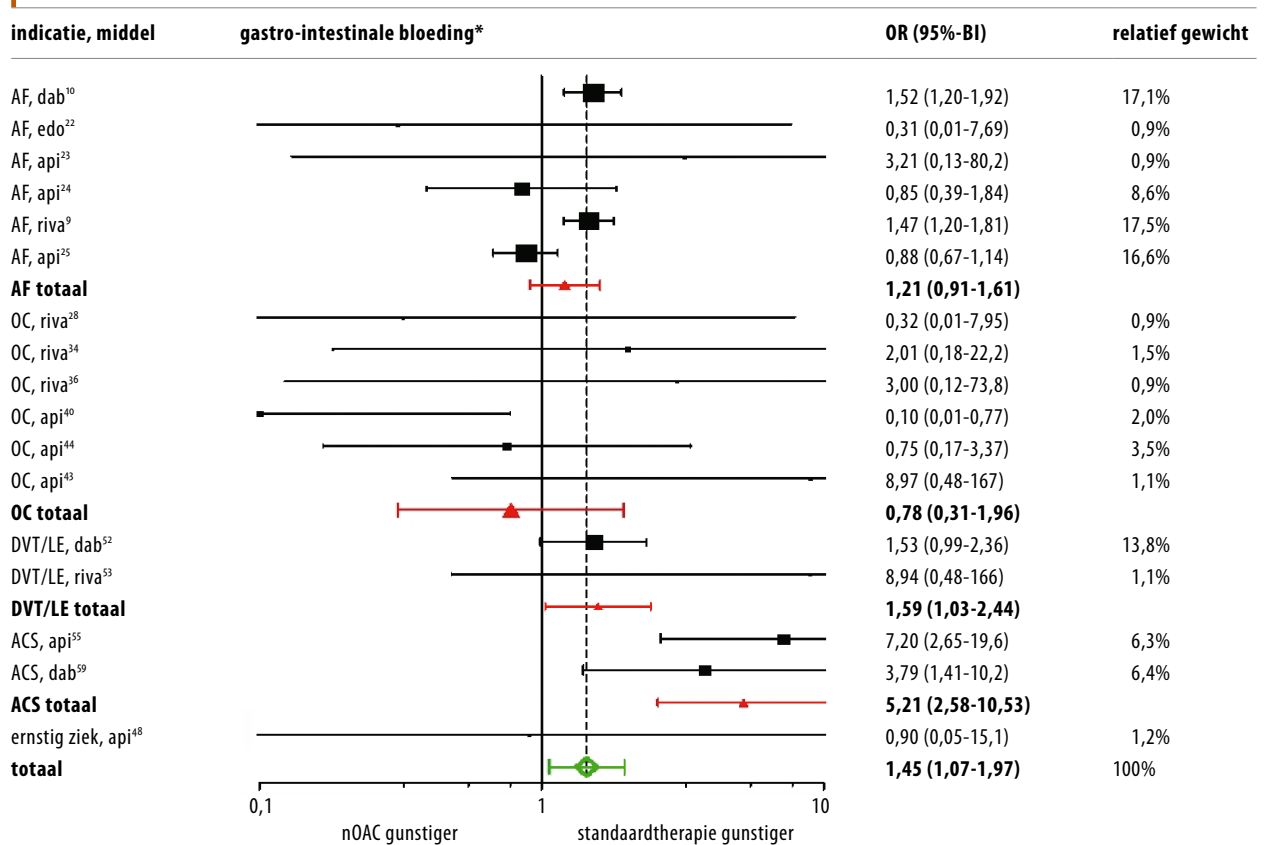
GASTRO-INTESTINALE BLOEDINGEN

In 19 studies (44%) werden aparte data over GIB gerapporteerd.^{9,10,22-25,28,30,33,34,36,40,43,44,48,52,53,55-59} In 2 kleine studies

traden noch in de interventiegroep, noch in de controle-groep bloedingen op en daarom werden deze studies niet meegenomen in de analyse.^{30,33} Totaal werden 1101 GIB bij 75.081 patiënten gerapporteerd (1,5%). Deze GIB waren voornamelijk majeure bloedingen (89%). De 'number needed to harm' (NNH) was 500, wat betekent dat behandeling van 1000 patiënten met nOAC's in plaats van standaardtherapie, zou resulteren in 2 patiënten extra met GIB (95%-BI: 0,1 bloeding minder tot 5 bloedingen meer per 1000 behandelde patiënten).
 Samenvoeging van de resultaten van de 17 overgebleven studies met aparte data over GIB liet zien dat het gebruik van nOAC's gepaard ging met een statistisch significant

hoger risico op GIB dan de standaardbehandeling (gepoolde OR: 1,45; 95%-BI: 1,07-1,97), alhoewel de studies erg heterogeen waren ($I^2 = 61\%$). Een aanzienlijk deel van het verhoogde risico kon worden toegeschreven aan de 2 studies naar acuut coronair syndroom (gepoolde OR: 5,21; 95%-BI: 2,58-10,53; $I^2 = 0\%$). Ter illustratie: de NNH onder patiënten met acuut coronair syndroom was 24 (95%-BI: 17-42). Ook de 2 studies naar de behandeling van diepveneuze trombose/longembolie lieten een verhoogd risico zien (gepoolde OR: 1,59; 95%-BI: 1,03-2,44; $I^2 = 27\%$). Dit gold niet voor de overige indicaties (tabel 1).
 In een subgroepanalyse gestratificeerd naar individuele middelen in plaats van naar de indicatie ging gebruik van

TABEL 1 Risico op gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van nieuwe orale anticoagulantia, weergegeven als oddsratio's, met een subgroepanalyse per indicatie voor antistolling



p voor heterogeniteit < 0,001; $I^2 = 60,8\%$
 'random effects'-model: 1,5 (1,1-2,0); p = 0,018
 'fixed effects'-model: 1,4 (1,2-1,5); p < 0,001

ACS = acuut coronair syndroom; AF = atriumfibrilleren; DVT = diepveneuze trombose; LE = longembolie; nOAC = nieuwe orale coagulantia; OC = orthopedische chirurgie; api = apixaban; dab = dabigatran; edo = edoxaban; riva = rivaroxaban.

* Risico berekend met 'random effects'-model.

TABEL 2 Risico op gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van nieuwe orale anticoagulantia, weergegeven als oddsratio's, met een subgroepanalyse per middel

middel, indicatie	gastro-intestinale bloeding*	OR (95%-BI)	relatief gewicht
api, AF ²³		3,21 (0,13-80,2)	0,9%
api, AF ²⁴		0,85 (0,39-1,84)	8,6%
api, AF ²⁵		0,88 (0,67-1,14)	16,6%
api, OC ⁴⁰		0,10 (0,01-0,77)	2,0%
api, OC ⁴⁴		0,75 (0,17-3,37)	3,5%
api, OC ⁴³		8,97 (0,48-167)	1,1%
api, ACS ⁵⁵		7,20 (2,65-19,6)	6,3%
api, ernstig ziek ⁴⁸		0,90 (0,05-15,1)	1,2%
apixaban totaal		1,23 (0,56-2,73)	
dab, AF ¹⁰		1,52 (1,20-1,92)	17,1%
dab, DVT/LE ⁵²		1,53 (0,99-2,36)	13,8%
dab, ACS ⁵⁹		3,79 (1,41-10,2)	6,4%
dabigatran totaal		1,58 (1,29-1,93)	
riva, AF ⁹		1,47 (1,20-1,81)	17,5%
riva, OC ³⁸		0,32 (0,01-7,95)	0,9%
riva, OC ³⁴		2,01 (0,18-22,2)	1,5%
riva, OC ³⁶		3,00 (0,12-73,8)	0,9%
riva, DVT/LE ⁵³		8,94 (0,48-166)	1,1%
rivaroxaban totaal		1,48 (1,21-1,82)	
edo, AF ²²		0,31 (0,01-7,69)	0,9%
totaal		1,45 (1,07-1,97)	100%

p voor heterogeniteit < 0,001; I² = 60,8%
 'random effects'-model: 1,5 (1,1-2,0); p = 0,018
 'fixed effects'-model: 1,4 (1,2-1,5); p < 0,001

api = apixaban; dab = dabigatran; edo = edoxaban; riva = rivaroxaban; ACS = acuut coronair syndroom; AF = atriumfibrilleren; DVT = diepveneuze trombose; LE = longembolie; nOAC = nieuwe orale anticoagulantia; OC = orthopedische chirurgie.

* Risico berekend met 'random effects'-model.

dabigatran en rivaroxaban gepaard met een significant hoger risico op GIB (dabigatran: 3 studies^{10,52,59}; I² = 36%; gepoolde OR: 1,58; 95%-BI: 1,29-1,93; rivaroxaban: 5 studies^{9,28,34,36,53}; I² = 0%; gepoolde OR: 1,48; 95%-BI: 1,21-1,82), terwijl dat bij apixaban en edoxaban niet het geval was (apixaban: 8 studies^{23-25,33,40,43,44,48,55}; I² = 0%; edoxaban: 1 studie²²) (tabel 2). Een analyse van de studies gestratificeerd naar standaardbehandeling (vitamine K-antagonisten, LMWH of placebo) leverde geen verschillen op tussen de diverse standaardbehandelingen wanneer gecorrigeerd werd voor de indicatie van gebruik. In de sensitiviteitsanalyse excludeerden we studies die nOAC's vergeleken met placebo. Geen grote verschillen werden waargenomen, behalve dat het risico op GIB tij-

dens behandeling wegens diepveneuze trombose of longembolie licht daalde tot net beneden niveau van statistische significantie (OR: 1,53; 95%-BI: 0,99-2,36).

KLINISCH RELEVANTE BLOEDINGEN

Alle 43 studies rapporteerden over klinisch relevante bloedingen, waarvan GIB een substantiële component is. Daarom hebben we deze uitkomstmaat ook opgenomen in onze analyse. Het totale risico op klinisch relevante bloedingen was significant hoger tijdens gebruik van nOAC's dan tijdens de standaardbehandeling (OR: 1,16; 95%-BI: 1,00-1,34), met aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies (I² = 83%).

Subgroepanalyse per indicatie toonde een verhoogd risico

op klinisch relevante bloedingen voor patiënten behandeld voor acuut coronair syndroom (OR: 2,06; $I^2 = 22\%$). Voor de andere indicaties werd geen verhoogd risico gevonden (tabel 3). Subgroepanalyse per middel liet een licht verhoogd risico zien voor rivaroxaban vergeleken met standaardzorg (OR: 1,31; 95%-BI: 1,04-1,64), maar werd eveneens gekenmerkt door substantiële heterogeniteit ($I^2 = 85\%$), wat het trekken van solide conclusies over het risico op klinisch relevante bloedingen beperkt. In de sensitiviteitsanalyse, waarbij studies die vergeleken met placebo werden geëxcludeerd, was het totale risico op klinisch relevante bloedingen niet verhoogd (OR: 0,98; 95%-BI: 0,88-1,10; $I^2 = 65\%$).

BESCHOUWING

Deze systematische review en meta-analyse laat zien dat het gebruik van de nieuwe orale anticoagulantia (nOAC's)

TABEL 3 Risico op klinisch relevante bloedingen bij gebruik van nieuwe orale anticoagulantie, weergegeven als oddsratio per indicatie voor antistolling en per middel

subgroep	klinisch relevante bloeding*	OR (95%-BI)	aantal studies
AF		0,93 (0,75-1,16)	8
OC		1,05 (0,94-1,17)	21
DVT/LE		0,98 (0,68-1,43)	7
ACS		2,06 (1,82-2,33)	5
ernstig ziek		1,28 (0,93-1,77)	2
apixaban		0,99 (0,74-1,35)	12
dabigatran		1,15 (0,89-1,48)	10
rivaroxaban		1,31 (1,04-1,64)	16
edoxaban		1,24 (0,65-2,39)	4
betrixaban		0,33 (0,05-2,03)	1
totaal		1,16 (1,00-1,34)	43

nOAC
standaardtherapie
gunstiger gunstiger

p voor heterogeniteit < 0,001; $I^2 = 83,5\%$

'random effects'-model: 1,16 (1,00-1,34); p = 0,018

'fixed effects'-model: 1,03 (0,98-1,07); p = 0,240

ACS = acuut coronair syndroom; AF = atriumfibrilleren; DVT = diepveneuze trombose; LE = longembolie; nOAC = nieuwe orale coagulantia; OC = orthopedische chirurgie.

* Risico berekend met 'random effects'-model.

is geassocieerd met een bescheiden, maar statistisch significant hoger risico op gastro-intestinale bloedingen dan de huidige standaardbehandeling met antitrombotica. Het risico lijkt het hoogst bij patiënten die behandeld worden voor trombose (acuut coronair syndroom en diepveneuze trombose/longembolie) in vergelijking met patiënten die nOAC's slikken ter preventie van een trombo-embolische gebeurtenis (atriumfibrilleren, orthopedische chirurgie en ernstig zieken). In de studies bij patiënten met acuut coronair syndroom werd een nOAC of placebo toegediend in combinatie met plaatjesaggregatiemmers, een therapie die op er zichzelf al bekend om staat het risico op GIB te verhogen.⁵ In Nederland zijn nOAC's overigens niet geregistreerd voor de indicatie 'acuut coronair syndroom'.

Aangezien studies met directe vergelijking van verschillende nOAC's niet zijn uitgevoerd en op korte termijn waarschijnlijk ook niet uitgevoerd zullen worden, is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het middel met het laagste risico op GIB zonder statistische indirecte vergelijking toe te passen. Een zogenoemde netwerkmeta-analyse naar de veiligheid van dabigatran, rivaroxaban en apixaban onder patiënten die orthopedische chirurgie ondergingen werd door anderen verricht en toonde geen significante verschillen.⁶⁰

Het sterke punt van onze meta-analyse is dat er een compleet overzicht gegeven wordt van alle gepubliceerde studies tot juli 2012 over het bloedingsrisico bij gebruik van nOAC's, waar in totaal 151.578 patiënten in zijn geïnccludeerd. Voor een optimale klinische relevantie van onze resultaten hebben wij alleen data meegenomen van de indicatie-specifieke, geregistreerde standaarddosis per middel, in plaats van alle doses per studie te combineren, wat eerder wel werd gedaan in een meta-analyse van de effectiviteit en veiligheid van tromboprofylaxe met nOAC's na orthopedische chirurgie.^{7,60} Onder 'standaarddosis' moet de internationaal geregistreerde dosis voor patiënten met een niet-afwijkend risico verstaan worden. Doseringen die in Nederland gebruikelijk zijn, zoals dabigatran 110 mg 2 dd, werden niet specifiek onderzocht.

Er zijn 2 belangrijke methodologische beperkingen van deze meta-analyse. Ten eerste waren de geïnccludeerde studies opgezet om aan te tonen dat de nOAC's in effectiviteit superieur of niet inferieur zijn aan de huidige standaardtherapie. Als gevolg daarvan werd alleen het algemene bloedingsrisico gerapporteerd als samengestelde uitkomstmaat, waarbij GIB in ruim de helft van de studies niet apart als uitkomst gerapporteerd werd. Wanneer studies de categorie 'bloedingen' wel verder uitsplitsten naar locatie van de bloeding, dan werd dit meestal alleen gedaan voor majeure bloedingen en niet voor klinisch relevantie niet-majeure bloedingen. Het

totale aantal GIB ligt daarom waarschijnlijk hoger dan hier gerapporteerd.

Het tweede punt betreft heterogeniteit. In deze meta-analyse hebben we alle tot nu toe bestudeerde indicaties en middelen meegenomen. De reden hiervoor is dat artsen de complicatie GIB moeten behandelen, ongeacht het antistollingsmiddel of de indicatie. De heterogeniteit die hierdoor ontstaat is onvermijdelijk. We gebruikten een ‘random effects’-model om zowel de variantie binnen als tussen studies mee te nemen in de resultaten. Verder hebben we mogelijke oorzaken van heterogeniteit onderzocht met subgroepanalyses.

Niet alleen is de effectiviteit van de nOAC's superieur, ook lijkt het aantal intracranieële bloedingen bij deze middelen gereduceerd te zijn ten opzichte van de huidige standaardtherapie.^{7,8,60} Het is daarom belangrijk om de bevindingen van deze meta-analyse in perspectief te plaatsen. De balans tussen de effectiviteit en het risico op intracranieële en gastro-intestinale bloedingen bepaalt het individuele risico bij gebruik van nOAC's. Data-analyse van individuele patiënten uit alle geïncludeerde studies is nodig om hierover een uitspraak te kunnen doen. De meeste studies gebruikten uitgebreide exclusiecriteria om alleen patiënten met een verwacht laag risico op bloedingen te includeren. Verder waren geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van protonpompremmers, uitgezonderd in 1 studie.⁵⁷ Protonpompremmers zijn bewezen effectief in het reduceren van het risico op GIB bij patiënten die NSAID's, aspirine of clopidogrel gebruiken,⁶¹ en zouden daarom ook voordelig kunnen zijn bij patiënten die een nOAC gebruiken.¹¹ Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of protonpompremmers daadwerkelijk het bleedingsrisico bij het gebruik van nOAC's kunnen verminderen. Het is uitermate belangrijk dit te weten, aangezien de meeste patiënten – bij wie vaak aanzienlijke comorbiditeit bestaat – hun nOAC langdurig zullen gebruiken.

CONCLUSIE

Behandeling van patiënten met een van de nieuwe anti-coagulantia voor de indicaties diepveneuze trombose,

- Bij gebruik van nieuwe orale anticoagulantia (nOAC's) is het risico op gastro-intestinale bloedingen (GIB) hoger dan met standaardvormen van antistolling.
- Dit risico is vooral verhoogd bij gebruik van nOAC's voor bepaalde indicaties, namelijk behandeling van acuut coronair syndroom en diepveneuze trombose of longembolie.
- De nOAC's lijken onderling te verschillen in risicoprofiel, maar er is geen enkele studie gedaan waarin nOAC's met elkaar vergeleken zijn.
- Er zou onderzoek gedaan moeten worden naar een mogelijk preventief effect van protonpompremmers op het risico van GIB bij nOAC-gebruik.

longembolie of acuut coronair syndroom gaat gepaard met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen, vergeleken met de standaardbehandeling. Het huidige bewijs daarvoor is gebaseerd op een geselecteerde populatie patiënten met een laag bleedingsrisico, waardoor de conclusies beperkt toepasbaar zijn op toekomstige gebruikers. Toekomstige studies zouden specifiek over GIB moeten rapporteren om de precieze incidentie en het bijkomende risico op te helderen. Ook zou de beschermende werking van protonpompremmers onderzocht moeten worden. Tot slot, de afweging tussen effectiviteit en bleedingsrisico – niet alleen gastro-intestinaal maar ook intracranieel – is uiteindelijk alleen in het gesprek tussen behandelaar en individuele patiënt te maken.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 25 september 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6500

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK**

LITERATUUR

- 1 Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1633-41.
- 2 Parker DR, Luo X, Jalbert JJ, et al. Impact of upper and lower gastrointestinal blood loss on healthcare utilization and costs: a systematic review. *J Media Econ.* 2011;14:279-87.
- 3 Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ.* 2006;333:726.
- 4 Sung JJ. Chapter 3: Gastrointestinal bleeding: Antiplatelets and anticoagulants. In: Sung JJ, Kuipers EJ, Barkun AN, eds. *Gastrointestinal bleeding.* 2 ed. London: Wiley-Blackwell; 2012.

- 5 Lanas A, Wu P, Medin J, et al. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:762-8.e6.
- 6 Valkhoff VE, Sturkenboom M, Hill C, et al. Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Can J Gastroenterol.* 2013;27:159-67.
- 7 Neumann I, Rada G, Claro JC, et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:710-9.
- 8 Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110:453-60.
- 9 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- 10 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- 11 Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ, et al. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:229-31.
- 12 Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1705-12.
- 13 Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145:105-12 e15.
- 14 Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation.* 2010;121:1523-32.
- 15 Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost.* 2011;9(Suppl 1):12-9.
- 16 Galanis T, Thomson L, Palladino M, et al. New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:310-20.
- 17 Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther.* 2011;130:46-58.
- 18 DeLoughery TG. Practical aspects of the oral new anticoagulants. *Am J Hematol.* 2011;86:586-90.
- 19 Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood.* 2010;115:15-20.
- 20 Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100:1419-26.
- 21 Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2010;104:633-41.
- 22 Chung N, Jeon HK, Lien LM, et al. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2011;105:535-44.
- 23 Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study. *Circ J.* 2011;75:1852-9.
- 24 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
- 25 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- 26 Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2005;3:103-11.
- 27 Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, et al. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2479-86.
- 28 Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost.* 2006;4:121-8.
- 29 Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation.* 2006;114:2374-81.
- 30 Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)--an oral, direct Factor Xa inhibitor--for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res.* 2007;120:685-93.
- 31 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, 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;5:2178-85.
- 32 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949-56.
- 33 Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2368-75.
- 34 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
- 35 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-86.
- 36 Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, 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;372:31-9.
- 37 Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009;24:1-9.
- 38 Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost.* 2009;101:68-76.
- 39 Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373:1673-80.
- 40 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361:594-604.

- 41 Fuji T, Fujita S, Ujihira T, et al. Dabigatran etexilate prevents venous thromboembolism after total knee arthroplasty in Japanese patients with a safety profile comparable to placebo. *J Arthroplasty*. 2010;25:1267-74.
- 42 Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2458-68.
- 43 Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363:2487-98.
- 44 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375:807-15.
- 45 Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study. *Thromb Haemost*. 2010;104:642-9.
- 46 Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*. 2011;105:721-9.
- 47 Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365:2167-77.
- 48 Levine MN, Gu C, Liebman HA, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10:807-14.
- 49 Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIxa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116:180-7.
- 50 Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112:2242-7.
- 51 Buller H, Deitchman D, Prins M, et al. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1313-8.
- 52 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.
- 53 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
- 54 Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
- 55 Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119:2877-85.
- 56 Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29-38.
- 57 Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
- 58 Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
- 59 Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-9.
- 60 Gómez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 2012;344:e3675.
- 61 Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:507-15.