

Nieuwe anticoagulantia: een betere manier van antistollen?

Hugo ten Cate

- Prof. dr. H. ten Cate, internist-vasculair geneeskundige, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) en Cardiovasculair Research Instituut Maastricht, CARIM, Maastricht

Wat wisten we?

Cumarinederivaten (vitamine K-antagonisten) vormen de hoeksteen van de antistollingsbehandeling bij ruim 380.000 patiënten in Nederland. Frequente dosisaanpassing op basis van de International Normalized Ratio (INR) is hierbij een voorwaarde.

Wat is er nieuw?

Nieuwe anticoagulantia grijpen direct aan op een stollings-enzym, zoals trombine (dabigatran) en factor Xa (rivaroxaban en andere) en hebben vanwege een stabielere farmacokinetiek geen of minder dosisaanpassing nodig. Deze middelen laten een effectiever en veiliger werkingsprofiel zien dan warfarine (een cumarine) in fase-3-onderzoek bij patiënten met acute veneuze trombo-embolie of atriumfibrilleren.

Wat betekent dat voor mijn dagelijkse praktijk?

Wellicht kan binnenkort een nieuw anticoagulant worden voorgeschreven voor de lange duur met als indicaties veneuze trombo-embolie of atriumfibrilleren. Voorschrijvers dienen zich echter bewust te zijn van het risico van incompliance (vooral bij ouderen), de complexiteit van de behandeling (wat te doen bij onderbreking vanwege operatie etc.) en het ontbreken van informatie over effecten op lange termijn.

Samenvatting

Nieuwe anticoagulantia zijn langverwachte medicijnen die selectief stolling remmen en daardoor aanzienlijk minder interacties hebben met voedsel en medicijnen dan cumarinen (vitamine K-antagonisten). Vanwege voorschrijven op basis van vaste doses ontbreekt de noodzaak van frequente dosisaanpassing, zoals nu gebruikelijk is met cumarinen. Dit betekent een aanzienlijke vereenvoudiging van de trombosebehandeling. In fase-3-onderzoek lijkt zowel de behandeling van veneuze trombo-embolie als preventie van beroerte bij atriumfibrilleren effectiever en veiliger te kunnen geschieden met dabigatran en rivaroxaban dan met warfarine. Indien de kosten het toelaten, zullen de nieuwe anticoagulantia snel hun intrede doen. Men dient echter beducht te zijn voor onderschatting van de complexiteit van trombosezorg wanneer de trombosedienst verdwijnt. Therapieontrouw is een relevante factor, waarmee, zeker bij ouderen, rekening moet worden gehouden. Naast het ontbreken van inzicht in eventuele bijwerkingen op lange termijn dient dit behandelaars te manen tot terughoudendheid, maar vooral voorzichtigheid, bij het voorschrijven van nieuwe anticoagulantia.

Inleiding

Sinds 1949, toen de eerste Nederlandse trombosedienst in Utrecht werd opgericht door professor Jordan, wordt orale antistolling in de vorm van cumarinederivaten (zogenoemde vitamine K-antagonisten) gecontroleerd en aangestuurd door de trombosediensten.¹ Momenteel vallen ruim 380.000 patiënten in Nederland onder de zorg van een trombosedienst en dit aantal neemt jaarlijks toe.² Van oudsher is het principe van orale antistolling met cumarinen gebaseerd op het met zekere frequentie afnemen van

bloed ter bepaling van de protrombinetijd, waarvan de stoltijd vertaald wordt naar de International Normalized Ratio (INR). De dosering van de antistollingsmedicatie wordt vervolgens aangepast aan de waarde van de INR. De frequentie van bloedafnames voor de INR-bepaling wisselt sterk per patiënt, afhankelijk van de mate van (in) stabiliteit van antistolling en bedraagt mediaan 18,9 maal/jaar in 2009.³ De meeste patiënten met cumarinen bezoeken de trombosedienst om bloed te laten afnemen en krijgen diezelfde dag advies over de in te nemen dosering. Ongeveer een derde deel van de patiënten is niet goed in staat om naar de trombosedienst te komen en wordt thuis of in een ander onderkomen (verpleeghuis) geprikt door een medewerker van de trombosedienst. Ruim 25.000 patiënten doen aan zelfmanagement. Na training onder leiding van de trombosedienst is de patiënt zelf in staat bloed af te nemen en de INR-bepaling te doen met zelfmeetapparatuur. Op basis van training en algoritmes kan de patiënt zichzelf dan doseren. Ook zijn er alternatieve vormen van begeleide zelfzorg, waarbij tevens zelfmanagement van patiënten wordt nagestreefd (Stichting Begeleide Zelfzorg, Virtuele Trombosedienst e.d.). Met een dicht netwerk van 60 diensten is de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) de best georganiseerde organisatie ter controle van INR ter wereld. In andere landen is de controle van INR op uiteenlopende wijzen georganiseerd. De trombosedienst als zodanig is echter uniek voor Nederland (hoewel er dependances zijn in Spanje en op Curaçao en ook diensten die volgens Nederlands concept werken, zoals in Mainz, Duitsland). Orale antistolling met cumarinen is dus een op grote schaal toegepaste behandeling op maat. Met dit laatste wordt bedoeld dat gestreefd wordt naar een individueel aangepaste INR-waarde in het therapeutisch gebied. Voor het grootste deel van de patiënten is dit een gebied van INR-waarde van 2,5-3,5 (in Nederland; internationaal geldt 2-3); een minderheid wordt op een hogere intensiteit van 3-4 ingesteld (bijv. patiënten met kunstkleppen). Het is deze instelling in de therapeutische range die een grote uitdaging vormt voor patiënten, behandelaars en trombosedienst. Met het Nederlandse trombosedienst-systeem lukt het om in de groep met een kortdurende behandeling (twee tot zes maanden antistolling) in 76% van de gevallen binnen de therapeutische range te blijven, bij de groep met een behandeling van lange duur (meer dan zes maanden antistolling) is dat bijna 80% (dit geldt voor de range 2,5-3,5).² Dat betekent evenwel dat nog > 20% van de INR-waarden buiten die range vallen, gepaard gaande met ofwel een verhoogde kans op trombose (bij INR-waarden < 2), ofwel een verhoogd

bloedingsrisico (bij INR-waarden > 4). Bloedingen vormen een gevreesde complicatie en het risico bedraagt circa 2% per jaar voor grote bloedingen en 0,2% voor intracraniale bloedingen. Het is echter niet zo dat alle complicaties optreden buiten de therapeutische range, alleen het risico op bloeding of trombose verandert buiten de gewenste INR range.

De INR wordt door vele factoren beïnvloed. De aard van de cumarinebehandeling bepaalt dat voedsel en met name de hoeveelheid vitamine K van grote invloed is op de INR-waarde. Verder is er een veelheid aan medicatie van invloed op het metabolisme van de cumarinen, waardoor de INR gemakkelijk ontregelt. Vooral bij ouderen is het frequent gebruik van antibiotica van grote invloed. Patiënten moeten dan ook altijd direct melden aan de trombosedienst wanneer hun medicatie verandert, zodat hiermee zo goed mogelijk rekening kan worden gehouden. Comorbiditeit is verder een belangrijke factor van ontregeling en problemen als gastro-enteritis en hartfalen kunnen gemakkelijk de INR verstoren. Het paradoxale is dat, ondanks al deze versturende factoren, de INR-registratie wel bijdraagt aan het onderkennen van de storende factor.

De vele praktische problemen die met cumarinebehandeling gepaard gaan, hebben er al vele jaren geleden voor gezorgd dat er interesse ontstond in de vervaardiging van andere orale anticoagulantia.

De komst van nieuwe orale anticoagulantia

De klinische evaluatie van ximelagatran, een orale, direct werkende trombineremmer, was het eerste voorbeeld van een bijna geslaagde ontwikkeling van een nieuw oraal anticoagulans. De actieve metabooliet melagatran bleek een effectiever anticoagulans te zijn in fase-3-onderzoek dan warfarine, zowel bij preventie van een ischemische beroerte bij patiënten met atriumfibrilleren als bij de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE). Inge- nomen als vaste dosering (dus niet getitreerd op basis van een laboratoriumcontrole) bleek ximelagatran even effectief en veilig (met betrekking tot bloedingscomplicaties) te zijn als warfarine. Vanwege het frequent optreden van leverfunctiestoornissen bleek het echter uiteindelijk toch niet haalbaar dit middel te registreren voor antitrombotische behandeling.³

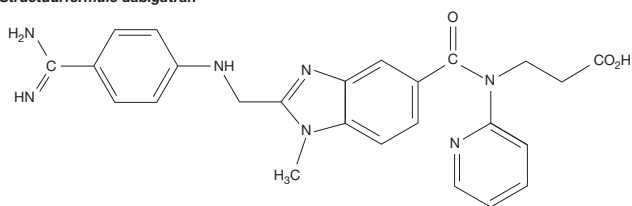
De 25 jaar 'research en development' die de ontwikkeling kostte, droegen wel bij aan de versnelde ontwikkeling van andere, vergelijkbare directe orale anticoagulantia. Klinische effectiviteit en veiligheid bleken immers haalbaar met het principe van een vaste dosering antistolling. Dit

principe was niet minder dan een omwenteling in het denken over management van patiënten met trombose. De eerstvolgende anticoagulantia, dabigatran en rivaroxaban, werden dan ook met spoed verder ontwikkeld naar grootschalig klinisch onderzoek, onder nauwlettende controle op onder andere leverfunctiestoornissen, die zich tijdens deze studies niet meer voor lijken te doen.

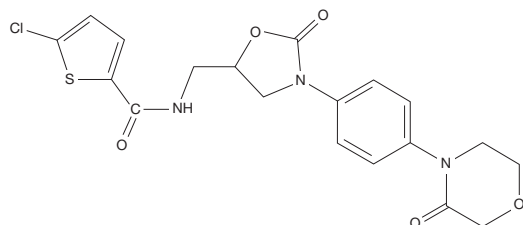
Doorbraak in antistolling?

De directe trombineremmer dabigatran, alsook de directe factor Xa-remmer rivaroxaban, bleken in fase-3-onderzoek effectief en veilig ter preventie van veneuze trombo-embolie na orthopedische chirurgie (figuur 1 en 2). Inmiddels zijn beide middelen voor die indicatie wereldwijd geregistreerd, ook in Nederland.

Structuurformule dabigatran



Figuur 1 Structuurformule van dabigatran.



Figuur 2 Structuurformule van rivaroxaban.

De RE-LY-studie betekende echter de eerste echte doorbraak in de mogelijkheid van antistolling op lange termijn zonder laboratoriumcontrole en dosisaanpassing.⁴ Bij patiënten met atriumfibrilleren bleek dabigatran in een dosis van 2 dd 110 mg of 2 dd 150 mg een vergelijkbare (110 mg) of betere effectiviteit (150 mg) te bieden met betrekking tot bescherming tegen beroerte ten opzichte van warfarine, INR gedoseerd naar 2-3 streefwaarde. Dabigatran werd ook goed getolereerd, behoudens het optreden van enige dyspepsie bij een deel van de patiënten. Bloedingscomplicaties waren eveneens vergelijkbaar bij het gebruik van dabigatran en warfarine, met dien verstande dat de lage dosis dabigatran veiliger was. Er was vooral een gunstig onderscheid met betrekking tot het vóórkomen van intracranieële bloeding (ruim tweemaal

minder frequent bij met dabigatran behandelde patiënten dan bij met warfarine behandelde).

Deze gunstige resultaten hebben inmiddels geleid tot goedkeuring door de Food and Drug Administration (FDA) van de 2 dd 150 mg dosering voor deze indicatie (stroke preventie bij atriumfibrilleren) en naar verwachting zal de Europese goedkeuring snel volgen. Of dit ook zal gelden voor de lage dosis dabigatran valt te bezien; op grond van de betere effectiviteit koos de FDA alleen voor de 150 mg dosering.⁵ In Canada zijn echter beide doseringen voor behandeling bij atriumfibrilleren geregistreerd. In de Recover-studie bleek dat dabigatran in combinatie met initieel laagmoleculairgewichtheparine non inferieur was aan behandeling met laagmoleculairgewichtheparine direct gevolgd door warfarine bij patiënten met veneuze trombo-embolie.⁶ Ook wat betreft bloedingsrisico waren de effecten van dabigatran en warfarine vergelijkbaar.

De factor Xa-remmer rivaroxaban ontwikkelde zich voor spoedig via eenzelfde weg van klinisch onderzoek. Hier werden eerst resultaten van studies naar behandeling van veneuze trombo-embolie gepubliceerd, waaruit bleek dat behandeling met rivaroxaban alleen niet inferieur was aan behandeling met laagmoleculairgewichtheparine direct gevolgd door warfarine, zowel wat betreft effectiviteit als veiligheid (bloedingen).⁷ Inmiddels zijn ook voor dit middel de resultaten gepresenteerd van de ROCKET-AF-studie, waaruit blijkt dat rivaroxaban non inferieur is ten opzichte van warfarine in de preventie van beroerte bij patiënten met atriumfibrilleren.⁸ Opvallend genoeg was er ook hier sprake van een lagere incidentie intracranieële bloeding dan bij warfarine.

Verscheidene grote fase-3-studies met concurrerende middelen, alle directe factor Xa-remmers, zijn in uitvoering. Dit geldt onder meer voor apixaban en edoxaban. Naar verwachting ontstaat de komende twee tot drie jaar veel meer duidelijkheid over de plaats van factor Xa-remmers bij trombineremming, alsmede over de bijwerkingen op de middellange termijn.

Farmacokinetiek, interacties

De farmacologische eigenschappen van de nieuwe anticoagulantia in vergelijking met die van cumarinen werden recent besproken in *Hartbulletin* 2011, themanummer Trombose.⁹ Een aantal punten van onderscheid is van belang. Cumarinen en nieuwe anticoagulantia worden oraal toegepast, maar de laatste middelen worden alleen in vaste dosering gegeven, waarbij soms onderscheid wordt gemaakt naar een lage en hogere dosis. De keus hangt onder andere samen met de nierfunctie van de

Tabel 1 Aantal eigenschappen van de nieuwe orale middelen vergeleken met cumarinen (vitamine K-antagonisten).

eigenschap	cumarine	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
dosis, profylaxe	variabel (INR)	220 mg/1 dd	10 mg/1 dd	vaste dosis	vaste dosis
dosis, behandeling	variabel (INR)	110-150 mg/2 dd	20 mg/1 dd	vaste dosis	vaste dosis
aanpassing bij nierinsufficiëntie	nee	ja	ja	beperkte mate	beperkte mate
interacties medicatie	vele	enkele	enkele	enkele	enkele
interacties voedsel	invloed vitamine K	nee	nee	nee	nee
laboratorium monitoring	INR	hepatoclot/TT/ECT	anti-Xa gebaseerd	anti-Xa gebaseerd	anti-Xa gebaseerd
antagoneren	vitamine K, stollingsfactoren	indirect, supportive	indirect, supportive	indirect, supportive	indirect, supportive

TT = trombinetijd; ECT = ecarine clotting time; anti-Xa = een test gebaseerd op detectie van anti-factor Xa-activiteit; 'supportive' betekent behandeling ter ondersteuning van de hemostase, omvattende plasma of plasmaproducten, zoals stoffactoren (vier-factorenconcentraat), met als laatste redmiddel recombinant factor VIIa.

patiënt. Terwijl cumarinen bij uitstek via de lever gemetaboliseerd worden, is dat bij de nieuwe middelen anders: dabigatran en rivaroxaban worden voornamelijk via de nieren geklaard, edoxaban en apixaban deels via de lever. De principes van relevante farmacokinetische factoren zijn weergegeven in tabel 1.

Eén dosis past elke patiënt?

Een belangrijk uitgangspunt bij de ontwikkeling van de nieuwe anticoagulantia was dat aanpassing van de dosering op basis van een laboratoriumtest overbodig zou worden. Hiermee zou een belangrijk obstakel in de behandeling, de frequente INR-meting, overbodig worden. De kanttekening die hierbij geplaatst kan worden, is dat het uitgangspunt van de vaste dosis voor elke patiënt in feite onterecht is. Het lijkt inderdaad zo te zijn dat binnen dezelfde patiënt de variatie in dose-response redelijk stabiel is, maar tussen patiënten onderling is er sprake van aanzienlijke variatie in dose-response. Door het voorschrijven van een vaste dosis per patiënt mag ervan worden uitgegaan dat een beperkt deel van de patiënten een te lage of te hoge dosering krijgt voorgeschreven. Zeker als dit voor lange duur is, zoals bij atriumfibrilleren, is dit een suboptimale situatie. Voor de toekomst zou het dan ook wenselijk zijn wanneer op basis van dose-response informatie een optimale individuele dosering zou kunnen worden bepaald. Dat dit vervolgens geen regelmatige aanpassing van die dosering noodzakelijk maakt, blijft een belangrijk winstpunt ten opzichte van cumarinebehandeling.

Plaatsbepaling en praktische aspecten

De plaatsbepaling van nieuwe anticoagulantia zal, na registratie voor de belangrijke indicaties atriumfibrilleren

en veneuze trombo-embolie, in de eerste plaats afhangen van de vergoedingsregeling. Omdat de nieuwe middelen nu nog ongeveer vijf tot acht keer duurder zijn dan de vitamine K-antagonisten inclusief monitoring door de trombosedienst, is het zaak dat alle partijen in de gezondheidszorg zich goed afvragen voor welke indicaties en met welke voortvarendheid nieuwe middelen moeten worden voorgeschreven.

Belangrijker is het echter om uit medisch oogpunt aan te geven welke patiënten het meest baat hebben bij nieuwe medicatie en om welke redenen. Het ligt voor de hand dat de meeste patiënten een voorkeur zullen hebben voor nieuwe anticoagulantia, vanwege het ontbreken van laboratoriumcontrole en hiermee gepaard gaande beperkingen (beschikbaar zijn, bezoek aan trombosedienst etc.). Selectie van patiënten op grond van problematiek tijdens gebruik van cumarinen (instabiele INR, onvolledige compliance, comorbiditeit en dergelijke) lijkt geen goed uitgangspunt te zijn voor het omzetten naar een nieuw anticoagulans. De genoemde problematiek kan zich immers ook voordoen bij patiënten die een nieuw middel krijgen, met dat verschil dat niemand het meer opmerkt! Dat dit leidt tot enige mate van 'kop in het zand steken' van behandelaars lijkt geen twijfel.

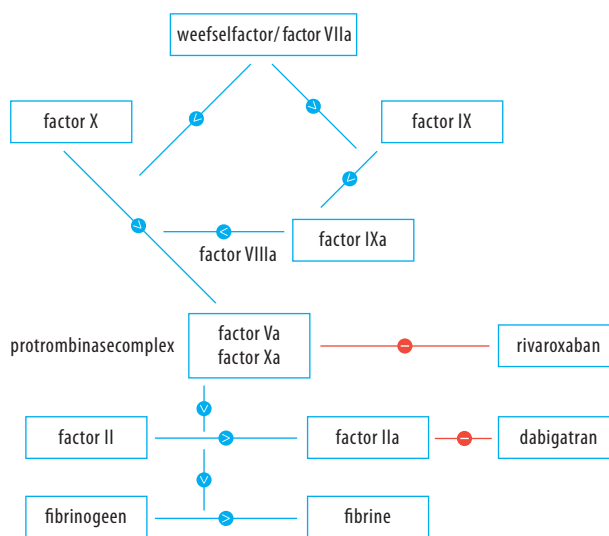
Overigens is het bij voorbaat moeilijk aan te geven waarom, behoudens op basis van kosten, deze middelen niet voorgeschreven zouden kunnen worden aan patiënten die in staat zijn de medicatie geregeld en adequaat te gebruiken. Dit laatste punt is wel een essentiële afweging. Bij routinematig voorgeschreven medicatie voor hart-vaatziekten, zoals statines en antihypertensiva, is bekend dat er in ongeveer 40-50% van de gevallen sprake is van non adherentie (incompliance) bij patiënten.¹⁰ Indien antistolling, zoals dabigatran en rivaroxaban, een dag niet geslikt wordt, is het antistollend effect vanwege de korte

halfwaardetijd nihil. Bij ontbreken van controle via een trombosedienst zal niemand van dergelijke onderbrekingen op de hoogte zijn. Patiënten in de grote onderzoeken werden mede geselecteerd op verwachte, goede compliantie. De werkelijkheid is echter weerbarstiger en een therapieontrouw van 40-50% kan tot serieuze toename van trombooserisico's aanleiding geven.

Hoe dit te ondervangen?

Bepalen van plasmaspiegels is één manier om therapietrouw te beoordelen, maar het tijdelijk correct gebruiken van medicatie in relatie tot de geplande bloedafname is een bekende manier om, ten onrechte, goede therapietrouw te suggereren. Beter is het waarschijnlijk om de patiënt zo goed mogelijk te coachen bij het gebruik van deze en andere medicatie. Dit is mogelijk via e-learning modules en regelmatig contact met bijvoorbeeld een nurse practitioner, waarbij in het contact de inname, bijwerkingen et cetera ter sprake kunnen komen. Dergelijk contact zal wenselijk zijn om behandelaars te kunnen adviseren bij een eventueel noodzakelijke onderbreking van medicatie, bijvoorbeeld wegens operatie. Is overbrugging met laagmoleculairgewichtheparine nodig of niet? Hoe weet de cardioloog of de patiënt vooraf aan een cardioverisie afdoende antistold is? Et cetera.

Trombosezorg wordt met de komst van nieuwe medicijnen, ook omvattende nieuwe generaties plaatjesremmers (prasugrel, ticagrelor), steeds complexer voor behandelaren. De verwachting dat met het voorschrijven van een recept en het geven van enige uitleg aan patiënten alle problemen met betrekking tot interacties, complicaties (bloeding, wat te doen?), ingrepen et cetera eenvoudiger zouden zijn te managen dan met cumarinen, is, zeker wanneer trombosediensten verdwijnen, een naïeve gedachte. Een belangrijke overweging voor behandelaren, overheid en verzekeraars moet de zorg voor een kwalitatief goede vorm van antistolling zijn, die veilig is en voldoende rekening houdt met alle complexe situaties die zich in het dagelijks leven voordoen. Een Zorgstandaard Trombosebehandeling zou hiervoor een noodzakelijke basisvoorwaarde kunnen bieden. Een trombosedienst nieuwe stijl, die onderwijst, coacht en op indicatie bloedonderzoek doet, kan nog een uitkomst blijken te zijn. Een dergelijke dienst zou zich niet tot antistolling, of antitrombotica in bredere zin hoeven te beperken, maar zou ook cardiovasculair risicomangement als extra taak kunnen opnemen. Of dit dan een aparte dienstverlening moet zijn, of een onderdeel moet worden van trombosezorgverlening in breder verband, verdient nader onderzoek. Belangrijk is het kind niet met het badwater weg te gooien!



Figuur 3 Vereenvoudigd schema van het stollingsmechanisme waarin het aangrijpingspunt van de nieuwe orale antistollingsmiddelen rivaroxaban en dabigatran is weergegeven.

Ten slotte dienen we ons te realiseren dat er geen inzicht is in bijwerkingen op lange termijn. Van cumarinen is pas het afgelopen decennium echt duidelijk geworden dat langdurig gebruik gepaard gaat met ongewenste verkalking van arteriën ten gevolge van de remming van vitamine K-afhankelijke eiwitten in de vaatwand.¹¹ Van melagatran (niet geregistreerd) en dabigatran is er dierexperimenteel onderzoek bekend dat een verrassend sterke remming van atherosclerose laat zien.¹² Hoewel dit laatste als een gunstige bijwerking kan worden beschouwd, kan dit niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar patiënten en dit zou zeker een onderwerp van aanvullend klinisch onderzoek moeten worden. Ook andere effecten op complexe biologische mechanismen, zoals tumorgroei, kunnen van dergelijk kleine moleculen niet bij voorbaat worden uitgesloten.¹³

Conclusies

Nieuwe anticoagulantia zijn langverwachte medicijnen die selectief stolling remmen en daardoor aanzienlijk minder interacties hebben met voedsel en medicijnen dan cumarinen (vitamine K-antagonisten). Vooralsnog ontbreekt de noodzaak tot frequente controle van bloedspiegels en dosisaanpassing bij de nieuwe anticoagulantia. Dit betekent een aanzienlijke vereenvoudiging van de behandeling van trombose ten opzichte van de noodzaak tot INR-gestuurde aanpassing van cumarinebehandeling via

de trombosedienst. Nieuwe anticoagulantia zijn nu nog duur in vergelijking met cumarinen. Na registratie valt toepassing op grote schaal op grond van de gunstige praktische aspecten te verwachten. Behalve de kostenstijging die dit met zich mee zou brengen, dient men echter beducht te zijn voor onderschatting van de complexiteit van trombosezorg wanneer de trombosedienst zou verdwijnen. Verder dient er serieus rekening te worden gehouden met therapieontrouw bij de inname van medicijnen die geen enkele controle behoeven. Zoals bekend uit onderzoek kan dit percentage oplopen tot rond de 50. Naast het ontbreken van inzicht in eventuele bijwerkingen op lange termijn, dient dit behandelaars te manen tot terughoudendheid, maar vooral voorzichtigheid bij het voorschrijven van nieuwe anticoagulantia. Voor beleidsmakers dient een trombosedienst nieuwe stijl, als onderdeel van de totale trombosezorglijnen, een serieuze overweging te zijn. Zo blijft belangrijke expertise behouden in de zorg voor patiënten met trombose.

Literatuur

- 1 Jordan FL. Een jaar trombosedienst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1950;94(36):2610-6.
- 2 Samenvatting Jaarverslag 2009, FNT (http://www.fnt.nl/pdf/JV%20FNT_Medisch_2009.pdf).
- 4 RE-LY Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51 [Epub 2009 Aug 30].
- 5 Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011;364(19):1788-90 [Epub 2011 Apr 13].
- 6 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
- 7 EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510 [Epub 2010 Dec 3].
- 8 Rocket AF Ahrens I, Lip GY, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2011;105(4):574-8 [Epub 2011 Jan 12].
- 9 Cate H ten. Farmacologie van nieuwe orale anticoagulantia. *Hartbulletin* 2011;42(2):40-4.
- 10 Sanz G, Fuster V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2009;6:101-10.
- 12 Borissoff JI, Loubbele ST, Leenders P et al. Direct thrombin inhibition by dabigatran protects against severe atherosclerosis progression in prothrombotic mice. *Circulation* 2010;122:A19384 (abstract).

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.mfm-online.nl.

Financiële banden: financiële compensatie voor voordrachten, consultering of patiëntgebonden contractresearch werd verkregen van Boehringer Ingelheim, Bayer, GSK, Daichi Sankyo, Philips Research en ZIN Medical. De auteur is onbezoldigd directeur van de trombosedienst Maastricht.