

Factor Xa remmers en directe trombine remmers (nieuwe orale anticoagulantia, NOAC) bij kwetsbare ouderen?

**Standpunt van de Werkgroep Klinische Gerontofarmacologie (WKGF) van de
Nederlandse Vereniging van Klinische Geriatrie en het Expertise Centrum
Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor)**

Aug 2013

Auteurs

namens de werkgroep Klinische Geronto-Farmacologie van de NVKG en het Expertise
Centrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor):

Astrid M van Strien, klinisch geriater, klinisch farmacoloog

Carolina JPW (Karen) Keijsers, klinisch geriater, klinisch farmacoloog

Henrike J Schouten, klinisch geriater i.o., klinisch epidemioloog i.o.

Jacobus RBJ (Koos) Brouwers, hoogleraar farmacotherapie en klinische farmacie

Op basis van de gevonden gegevens werden de volgende **conclusies** getrokken

- Er zijn drie middelen geregistreerd in Nederland: dabigatran, apixaban en rivaroxoban
- De effectiviteit van deze middelen bij ouderen is bewezen, voor alle drie de middelen zijn ouderen geïncludeerd, steeds ongeveer 65% mannen, gemiddelde leeftijd 70-78 jr, maar met name bij dabigatran en epixaban patiënten met relatief weinig comorbiditeit.
- Alle middelen hebben een snellere werking en uitwerking vergeleken met vitamine K antagonisten
- De veiligheid is minder goed onderzocht
- Er is geen bewezen effectief antidotum in geval van een ernstig bloeding: zeker niet voor dabigatran, mogelijk in mindere mate wel voor apixaban en rivaroxoban

Aanbeveling obv literatuur icm expert opinion

- De groep kwetsbare ouderen met (zeer) hoge leeftijd en/of polyfarmacie en/of uitgebreide comorbiditeit is niet goed onderzocht
- Leeftijd is geen absolute contraindicatie
- Frailty of kwetsbaarheid lijkt dit wel te zijn echter dit begrip is moeilijk toepasbaar in de dagelijkse praktijk
- Terughoudendheid is geboden bij risico's op verminderde therapietrouw, verhoogd bloedingsrisico door valneiging, verminderde nierfunctie, ondergewicht, verhoogde kans op interacties door bijvoorbeeld polyfarmacie of andere situaties die het bloedingsrisico doen toenemen.
- Een individuele afweging per patiënt is noodzakelijk

Inleiding

De nieuwe orale anticoagulantia (NOAC), de factor Xa remmers en directe trombine remmers, vormen een nieuwe klasse antithrombotica naast de al bestaande vitamine K antagonisten en de heparine-preparaten. De drie geregistreerde NOACs zijn de trombineremmer dabigatran en de factor-Xa-remmers apixaban en rivaroxaban. Het werkingsmechanisme berust op het remmen van fII of fX, ze werken vrijwel direct na toediening en na staken van de behandeling zijn de middelen snel uitgewerkt. Het is een nieuwe klasse medicijnen waarmee vooralsnog relatief weinig ervaring is opgedaan bij gebruik in de dagelijkse praktijk.¹ De NOACs worden in een vast doseerschema voorgeschreven en er zijn geen routine laboratoriumcontroles nodig.

Vitamine K antagonisten (VKA) zijn tot op heden de meest gebruikte orale anticoagulantia en het meest gebruikt als onderhoudstherapie. Deze middelen antagoniseren de aanmaak van f IX, X, VII en II waardoor minder functionele stollingsfactoren ontstaan, een mechanisme met een trage onset en ook een lange doorwerking door de indirecte werking. In tegenstelling veel andere middelen is dus niet alleen voornamelijk de eliminatiehalfwaardetijd van invloed op tijdstip van optimale werking en duur van uitwerking, maar zeker ook het indirecte aangrijpingsmechanisme. De NOACs hebben in vergelijking met de vitamine K antagonisten, een bijna gelijke eliminatiehalfwaardetijd maar ze werken directer en zijn eerder uitgewerkt doordat ze direct in de stollingscascade ingrijpen en niet in de synthese van de stollingsfactoren. Beperkingen van vitamine K antagonisten zijn dat deze een smalle therapeutische breedte hebben waarbij deze middelen 50-70% van de tijd in therapeutische range zitten, bij een therapeutisch venster tussen de 2-3.² Er zijn significante verschillen in de intra- en interindividuele benodigde dosering en er zijn verschillende geneesmiddelen- en

voedselinteracties.³ Bij de vitamine K antagonisten is INR controle noodzakelijk. Er is een verhoogd risico op bloedingen met 0,3% per jaar ten opzichte van controles.^{2,4}

De nieuwe stollingsremmers hebben dus theoretisch voordelen. Hun farmacologische aangrijpingspunt is minder complex, het effect is sneller en er bestaat minder inter-individuele dosisvariatie. Of deze theoretische voordelen daadwerkelijk voordelen voor de patiënt opleveren, is onderwerp van klinisch onderzoek. Ondertussen worden de middelen wel al toegepast in de dagelijkse praktijk. In hoeverre de benefit-harm balans voor kwetsbare ouderen gunstig kan uitpakken is onderwerp van dit standpunt.

Indicaties

NOACs kunnen worden voorgeschreven voor de volgende indicaties:¹

Primaire of secundaire preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met 1 of meer risicofactoren^{5,6} – **dabigatran en rivaroxaban**

- Primaire preventie van veneuze tromboembolie bij patiënten na een electieve heup- of knieartroplastiek – **dabigatran, rivaroxaban en apixaban**
- behandeling van diep veneuze trombose en longembolie – **rivaroxaban** (NB: wordt voor deze nog indicatie niet vergoed; er geldt wel een terugbetalingsregeling)

Beschikbare evidence mbt effectiviteit

Enkele studies naar effectiviteit werden verricht, allen als non-inferiority studie en allen met een aanzienlijk percentage ouderen geïncludeerd welke hieronder worden beschreven.⁶⁻⁸

In 2009 verscheen het resultaat van de RE-LY studie naar de effectiviteit en veiligheid van dabigatran bij de preventie van embolieën uit het fibrillerende linker atrium. Hierbij werden twee verschillende doseringen dabigatran, dubbelblind met elkaar vergeleken en werden beiden open label vergeleken met de behandeling met warfarine.⁶ Motivaties voor de studie

waren de onderbehandeling met VKA vanwege de moeilijke toepasbaarheid, de mate waarin de behandeling onderbroken of gestaakt wordt en het suboptimale aantal INR-uitslagen binnen de gewenste range.⁶ In deze studie werden ouderen geïncludeerd (mean age 71, 64% man) en uitgebreide comorbiditeit en/of polyfarmacie en/of verlies van functionaliteit alleen was geen exclusie criterium. De gemiddelde CHADS₂ score van de studiepopulatie was 2.1, indicatief voor relatief weinig comorbiditeit zoals hypertensie, een eerder CVA, diabetes en/of hartfalen. De resultaten van de studie laten zien dat Dabigatran in een dosering van 110 mg vergelijkbaar effectief is en minder grote bloedingen laat zien. Een dosering van 150 mg laat een lagere hoeveelheid CVA's en een gelijk bloedingsrisico zien.

In 2011 was apixaban bij patiënten met atriumfibrilleren in een gerandomiseerde dubbel blinde trial superieur ten opzichte van warfarine in de preventie van een CVA of systemische embolie, veroorzaakte minder bloedingen en resulteerde in een lagere mortaliteit.⁸ In deze studie werden ouderen geïncludeerd (mean age 70, 65% man) en uitgebreide comorbiditeit en/of polyfarmacie en/of verlies van functionaliteit alleen, was geen exclusie criterium. De gemiddelde CHADS₂ score van de studiepopulatie was 2.1, indicatief voor relatief weinig comorbiditeit zoals hypertensie, een eerder CVA, diabetes en/of hartfalen.

Rivaroxaban was bij patiënten met atriumfibrilleren non-inferieur ten opzichte van warfarine voor de preventie van CVA of systemische embolie. Er werden geen significante verschillen gevonden wat betreft grote bloedingen, hoewel intracranieële en fatale bloedingen minder voorkwamen in de rivaroxaban groep.⁷ In deze studie werden ouderen geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 78 jaar, 60% man) en uitgebreide comorbiditeit en/of polyfarmacie en/of verlies van functionaliteit alleen, was geen exclusie criterium. De geschatte levensverwachting moest > 2 jr zijn ten tijde van inclusie. De gemiddelde CHADS₂ score was 3.5, indicatief voor

een matige hoeveelheid comorbiditeit zoals hypertensie, een eerder CVA, diabetes en/of hartfalen.

Farmacokinetiek

Voor informatie over farmacokinetiek bij ouderen werden de bijbehorende EPAR's en de KNMP kennisbank doorzocht.⁹⁻¹¹ Voorafgaand aan de therapie de nierfunctie bepalen wordt aanbevolen.

Tabel 1. Overzicht farmacokinetische kenmerken in de algemene studiepopulatie van in

	Acenocoumarol	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
F	>60%	6-7%	80%-100%	87%
Eiwitbinding	99%	35%	95%	50%
T max	1-3 uur	2-6 uur	2-4 uur	3-4 uur
Halfwaardetijd	8-14 uur	12-14 uur	5-9 u, bij ouderen tot 11 uur	12 uur
Dosering	1 dd variabel	1-2 dd vast	1 dd vast	2dd vast
Dosis en NF (in ml/min)	10-30: lagere startdosering	<15: contraïnd 15-30: dosis halveren	10-30: 10 mg a 2 dgn	<15: contraïnd 15-30: 2 dd halve dosis
Metabolisme	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19	Hydrolyse na intestinaal PgP	CYP 3A4, 2J2, PgP, BRCP	CYP3A4/5
Excretie	hepatisch	80% renaal, 20% hepatisch	1/3 renaal, 2/3 hepatisch	27% renaal, rest hepatisch

Nederland geregistreerde NOAC's in vergelijking met acenocoumarol.

Dabigatran

In kinetiek studies wordt bij ouderen een toename van AUC van 40-60% gezien en een toename van 25% in C_{max}. Dit leek samen te hangen met de leeftijdgerelateerde afname van de nierfunctie. Daarnaast lijkt ondergewicht (<50 kg) een hogere AUC te geven. Er lijkt een hoger bloedingsrisico te zijn bij ouderen. Over kwetsbaarheid wordt in de registratieinformatie niets vermeld.¹⁰

Dabigatran heeft interacties met rifampicine (verlagen spiegel) en met amiodaron, ketoconazol, kinidine, telaprevir en verapamil (verhogen spiegel). Amiodaron kan een prevalent comedicament zijn ivm gelijke indicatie. De volgende interacties zijn nog niet beoordeeld: itraconazol, ciclosporine, tacrolimus en HIV-proteaseremmers en inductoren van P-gP, zoals carbamazepine en hypericum.¹²

Rivaroxaban

Ouderen hebben een 40-65% verhoogde AUC bij milde, matige of ernstige nierfunctiestoornissen. De AUC van rivaroxaban is verhoogd bij leverfalen variërend van 15% (child Pugh A) tot 157% bij matig leverfalen (Child Pugh B). Ouderen en kwetsbaren zouden geen verhoogd bloedingsrisico hebben. In de EPAR wordt besproken dat er geen direct werkend antidotum beschikbaar is.⁹

Rivaroxaban heeft interacties met rifampicine (dalen spiegels) en boceprevir, claritromycine, erytromycine, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, telaprevir en voriconazol (allen stijgen spiegel). Niet beoordeeld zijn de interacties met posaconazol en HIV-proteaseremmers. Rivaroxaban is substraat voor CYP3A4, CYP2J2 en P-gP.¹²

Apixaban

Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig tenzij er nierfunctiestoornissen zijn. Bij normale nierfunctie en ongewijzigde dosering is er een verhoogd bloedingsrisico. Relevante interacties zijn beschreven bij CYP3a4 remmers en op niveau van P-GP.¹¹

Apixaban heeft interacties met rifampicine (afname spiegel), boceprevir, diltiazem, ketoconazol, lopinavir, naproxen, ritonavir en telaprevir (allen toename spiegel).¹²

Farmacodynamiek en antidota

Bij vitamine K antagonisten is een toegenomen farmacodynamische werking beschreven bij ouderen.³ Voor rivaroxaban werden geen afwijkingen gevonden in farmacodynamiek bij gezonde oudere vrijwilligers (>75 jr).¹³ Voor apixaban en dabigatran werden geen farmacodynamische verschillen bestudeerd voor ouderen.¹⁴

Om de farmacodynamische werking te couperen zijn er voor vitamine K antagonisten de bekende vitamine K en prothrombinecomplex (vierfactorenconcentraat) beschikbaar. Doordat dabigatran aangrijpt op trombine is dabigatran moeilijker te couperen middels prothrombinecomplex ten opzichte van de stollingsfactor Xa remmers rivaroxaban en apixaban, welke wel lijken te reageren op prothrombinecomplex.¹⁵ Ondanks dat wordt bij alle drie de preparaten geadviseerd om in geval van ernstige bloedingen prothrombinecomplex toe te dienen.¹⁶ Evidence over de effectiviteit van deze antidota bij kwetsbare ouderen met een ernstige bloeding in de praktijk is nog niet beschikbaar.

Generaliseerbaarheid naar Nederlandse situatie

Toch is enige nuance aan te brengen over de generaliseerbaarheid naar de Nederlandse situatie van de hierboven beschreven studies. Enerzijds is er in de trials een zeer goed gecontroleerde setting ook voor de controle groep, daarnaast is met de Nederlandse trombosedienst een hoog percentage patiënten die al zijn ingesteld op vitamine K antagonisten voor de indicatie atriumfibrilleren. In andere landen is een dergelijk systeem met trombosediensten minder beschikbaar. Nederland kent een lange traditie van landelijk

dekkende trombosediensten en een uniek niveau van antistollingszorg d.m.v. specialistische kennis en ervaring én een hoogwaardige organisatie van de patiëntenbegeleiding. Hierbij zou de therapietrouw gemiddeld boven de 90 % zijn en weinigen stoppen met de behandeling.¹⁷

Anderzijds zijn er nog steeds grote kwaliteitsverschillen tussen de trombosediensten. In Nederland krijgt maar 10% van de patienten zelfmanagment als optie aangeboden, terwijl uit het buitenland blijkt dat dit even goed tot beter is dan instelling door de trombosedienst zelf. In andere landen doet meer dan de helft van de patiënten aan zelfmanagment.¹⁸

Een belangrijke maat voor de kwaliteit is het percentage tijd dat een patiënt een INR in de therapeutische range heeft. De marge is smal. Een te lage INR betekent een verlies aan effectiviteit en een te hoge INR een toename van de bloedingsrisico's. De gebruikte maat is de time in therapeutic range (TTR), in de meeste studies (zo ook in RE-LY) tussen de 60 en 65 %. Verondersteld wordt dat dit in een niet-studie populatie lager is. Nederlandse trombosediensten rapporteren voor de lange termijn een instelling binnen de TTR van gemiddeld ruim 75 % van de patienten. Deze getallen zijn niet direct te vergelijken omdat in trials de range tussen de 2-3 moet zijn, terwijl in Nederland de streefwaarden tussen de 2-3,5 moet zijn.^{17, 18} Daarnaast wordt in Nederland in tegenstelling tot in veel andere landen voornamelijk met acenocoumarol en soms fenprocoumon in plaats van warfarine gewerkt.

Concluderend is het, door deze andere organisatie van zorg, door andere eerste keus middelen en door de andere streefwaarden van INR, moeilijk te extrapoleren of de gevonden effectiviteit gelijk zal zijn in de Nederlandse populatie.

Generaliseerbaarheid naar kwetsbare ouderen

De algemene richtlijn “Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen” (Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten) geeft aan dat het starten van NOAC's bij kwetsbare ouderen wordt afgeraden vanwege een minder goed te realiseren therapietrouw.¹⁶ Dit wordt niet met referenties

ondersteund. In de literatuur worden geen specifieke studies gevonden over kwetsbaarheid en NOAC's. In de Angelsaksische literatuur wordt kwetsbaarheid aangeduid als frailty. In pubmed werden 0 publicaties gevonden met de zoektermen "frailty" AND "dabigatran" OR "rivaroxaban" OR "apixaban" OR "NOAC" OR "new AND anticoagulantia".

Voor de definitie van kwetsbaarheid wordt in de leidraad verwezen naar het VMS programma kwetsbare ouderen. Dit programma omschrijft het als een specifieke conditie bij ouderen die geassocieerd is met een verhoogd risico op (vooral fysiek) functieverlies, maar geeft tegelijkertijd aan, dat het vele definities kent en een verzameling van risicofactoren omvat met een verhoogd risico op functieverlies.¹⁹ Ook verminderde therapietrouw lijkt een multifactorieel bepaald begrip waarbij patiënt gerelateerde factoren zoals polyfarmacie, frailty, cognitieve stoornissen, functionele beperkingen, taalbarrière en velen andere factoren een negatieve rol kunnen spelen. Kwetsbare ouderen hebben vaak meerdere van deze problemen dus lopen een verhoogd risico op verminderde therapietrouw, in ieder geval beschreven voor vitamine K antagonist.²⁰ Daarbij kan therapieontrouw met NOAC tot potentieel grotere problemen leiden in vergelijking met VKA's door de snelle en kortdurende werking (bij overdosering stijgt het bloedingsrisico snel, bij vergeten dosering is de patiënt sneller onbeschermd).^{5, 12} Bovendien kan dit niet worden gecontroleerd door spiegelbepalingen (itt VKA).

In grote lijnen lijkt dus terughoudendheid bij kwetsbaarheid op zijn plaats echter dit kan vele onderliggende redenen hebben waarvan verminderde therapietrouw zeker een factor is. Daarnaast is de term kwetsbaarheid lastig toepasbaar in de dagelijkse praktijk.

Praktische bezwaren bij de nieuwe orale antistollingsmiddelen

Bij dabigatran wordt aangegeven dat dit moet worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Dit betekent dat dit middel dus niet in blisterverpakking/baxter systeem geleverd kan worden. Voor apixaban en rivaroxaban zijn

geen speciale bewaarcondities vereist.¹² Er is momenteel geen goedgekeurd antidotum of middel dat specifiek bedoeld is voor gebruik tegen factor Xa remmers. Dit is van belang in geval van een ongecontroleerde ernstige bloeding of bij patienten die een spoedoperatie moeten ondergaan. In zo'n geval kunnen wel standaard maatregelen worden genomen. De kosten voor de nieuwe orale anticoagulantia zijn een stuk hoger dan de vitamine K antagonisten. Per 1 december 2012 worden rivaroxaban en dabigatran vergoed door de zorgverzekeraar en zijn deze middelen opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem, per 1 juni 2013 ook apixaban. Dit is met de voorwaarde: Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder: a) die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een electieve totale knie- of heupvervangende operatie, of b) met nonvalvulair atriumfibrilleren en een of meer risicofactoren die dit geneesmiddel ter preventie van cerebrovasculair accident of systemische embolie gebruikt overeenkomstig de introductieleidraad die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard.²¹

Een laatste kanttekening bij de NOAC's betreft het woud aan verschillende doseeradviezen dat gehanteerd wordt bij het gebruik van deze nieuwe middelen in de dagelijkse klinische praktijk. Op het vlak van contra-indicaties, leeftijd, interacties en onderbrekingen voor een chirurgische ingreep gelden verschillende adviezen voor hetzelfde product, wat het gebruik erg onoverzichtelijk maakt. Zo wordt bijvoorbeeld dabigatran bij atriumfibrilleren gedoseerd als 150 mg tweemaal daags. Bij gelijktijdig gebruik van verapamil dient de dosering verlaagd te worden tot 110 mg tweemaal daags. Wordt dabigatran echter ingezet bij een knieervangende operatie, dan is de dosering 110 mg binnen één tot vier uur na de operatie en vervolgens 220 mg eenmaal daags. Gebruikt de patiënt dan ook verapamil, dan dient de dosering te worden verlaagd naar 150 mg eenmaal daags.¹² Kortom, het delen

van de indicatie is een harde eis voor een veilige medicatiebewaking door de afleverende apotheker.

Samenvattend lijken de middelen met name van voordeel op doseerschema voor de patiënt doordat het een oraal middel is met een vaste dosering zonder laboratoriumcontroles, echter voor de voorschrijver zijn er veel onderliggende adviezen die het kiezen van het juiste schema voor de specifieke patiënt zeer lastig maakt. Daarnaast zijn er praktische bezwaren als de bewaaradviezen en de hogere kosten.

Samenvatting en discussie

Ondanks de bewezen effectiviteit van NOAC bij ouderen zijn veel factoren nog niet opgehelderd. De voordelen zijn evident, een oraal middel wat in een vaste dosering gegeven kan worden zonder laboratoriumcontroles op effectiviteit. In de registratiestudies zijn ouderen geïncludeerd, steeds ongeveer 65% mannen, gemiddelde leeftijd 70-78 jaar, maar met name bij dabigatran en epixaban patiënten met relatief weinig comorbiditeit. Algemeen wordt geadviseerd om NOAC niet voor te schrijven bij kwetsbaarheid, wetenschappelijke onderbouwing hiervan is schaars. Wel kan worden aangenomen dat ouderen at risk zijn voor therapieontrouw en een verhoogd risico hebben op bijwerkingen en interacties. Alle drie de middelen hebben snelle werking en uitwerking tov vitamine K antagonisten en bij therapieontrouw zijn derhalve eerder problemen te verwachten, zeker ook omdat er niet gemonitord wordt in tegenstelling tot vitamine K antagonisten. Van de drie middelen die in Nederland beschikbaar zijn heeft dabigatran de laagste interactiepotentieel, maar is voornamelijk afhankelijk van renale klaring en een antidotum bij ernstige bloedingen is eigenlijk niet beschikbaar. Rivaroxaban en apixaban hebben een lager risico op interacties, zijn in mindere mate van renale klaring afhankelijk en een antidotum is theoretisch beschikbaar in de vorm van prothrombinecomplex. Ondanks dat wel wordt geadviseerd in de leidraad Nieuwe Orale Antistollingsmiddelen kan over de effectiviteit van het antidotum bij

alle drie de middelen worden getwijfeld. Echte antidota zijn nog in ontwikkeling. Voor vitamine K antagonisten zijn het prothrombinecomplex voor snel couperen, of vitamine K voor langzamer couperen bewezen effectief. Daarnaast zijn er in de praktijk ook praktische bezwaren aan de verschillende middelen.

Aanbevelingen ouderen

De WKGf is van mening dat gezien de bovenstaande informatie NOAC's bewezen effectief zijn bij ouderen; echter dat in geval van kwetsbaarheid zeer terughoudend moet worden voorgeschreven. Leeftijd is geen absolute contra-indicatie. Afhankelijk van de comorbiditeit is voorschrijven niet wenselijk en indien er tóch voor gekozen wordt kan verschil in comorbiteit tot een andere eerste keus leiden gebaseerd op de farmacokinetiek en antidota. Belangrijk is hier om de juiste dosering te kiezen afhankelijk van de indicatie en comorbiditeit, wat lastig kan zijn. Bij nierfunctiestoornissen en ondergewicht is er een voorkeur voor rivaroxaban of apixaban, bij valneiging lijkt de voorkeur uit te gaan naar rivaroxaban en apixaban omdat dit relatief makkelijker te couperen is, bij veel comedicaatie heeft dabigatran relatief minder interacties ten opzichte van de andere middelen die interacties hebben met onder andere CYP3a4. De praktische bezwaren zoals de bewaaradviezen waardoor dabigatran niet in een baxter of weekdoos kan, dienen daarin mee gewogen te worden. Daarom is een individuele afweging per patiënt noodzakelijk in de keuzes rondom het al dan niet starten van NOAC's.

Referenties

1. Available at: www.hematologiekapper.nl.
2. Zeidan A, Faltas B, Streiff M. Dabigatran etexilate: what do hospitalists need to know?. *J Hosp Med* 2012; Mar;7(3):262-9.
3. Jansen PAF, Brouwers JRBJ. Clinical Pharmacology in Old Persons. *Scientifica* 2012;2012, Article ID 723678, 17 pages.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; Jun 19;146(12):857-67.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; Oct;14(10):1385-413.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; Sep 17;361(12):1139-51.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; Sep 8;365(10):883-91.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; Sep 15;365(11):981-92.

9. EPAR rivaroxaban. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.pdf.

10. EPAR dabigatran. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf.

11. EPAR apixaban. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002148/WC500107726.pdf.

12. Available at: <http://kennisbank.knmp.nl/index.asp#home>. Accessed may, 2013.

13. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2013; Mar;53(3):249-55.

14. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb Res* 2012; Feb;129(2):107-15.

15. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; Oct 4;124(14):1573-9.

16. M. Schalijs et al. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen, Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. ; 2012.

17. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting medische jaarverslagen 2010. Available at: www.fnt.nl.

18. Brouwers JRBJ(, Visser E, Beinema MJ. Aanbevelingen over orale anticoagulantia, alternatieven voor het advies van de gezondheidsraad Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5123;.

19. Available at: www.vmszorg.nl.

20. Ferguson C, Inglis SC, Newton PJ, Middleton S, Macdonald PS, Davidson PM. Atrial fibrillation and thromboprophylaxis in heart failure: the need for patient-centered approaches to address adherence. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:3-11.

21. <http://www.medicijnkosten.nl>.