

## Rivaroxaban

B01AF01, februari 2024

### Indicatie

- Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren, zoals hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq 75$  jaar, diabetes mellitus, een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).
- Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen.
- Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan. Deze indicatie wordt niet behandeld in deze apptekst.(1,2)

Start criterium (START-NL 2020):

Cumarine of DOAC bij chronisch atriumfibrilleren; uitzondering: mannen van 65-75 jaar zonder cardiovasculaire comorbiditeit.(3)

### Standpunt Ephor en samenvatting

**Rivaroxaban** wordt door Ephor als mogelijk middel voor de profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen geadviseerd op basis van aangetoonde effectiviteit bij ouderen en een gunstiger veiligheidsprofiel in vergelijking met vitamine-K antagonisten (VKAs). Daarnaast heeft rivaroxaban een kleiner interactiepotentieel dan VKAs en is het gebruiksgemak groter omdat de patiënt niet meer gecontroleerd hoeft te worden door de trombosedienst.

Binnen de Direct werkende Orale Anticoagulantia (DOACs) is **apixaban** het geneesmiddel van voorkeur. **Rivaroxaban** heeft een vergelijkbare effectiviteit, maar binnen de DOACs het minst gunstige bijwerkingsprofiel.

Indien een oudere patiënt reeds goed ingesteld is op VKAs adviseert Ephor niet zonder meer te switchen naar **rivaroxaban** omdat in onderzoeksverband gevonden is dat dit kan zorgen voor een toename in het risico op bloedingen.(4) Natuurlijk kunt u samen met patiënt of vertegenwoordiger beslissen om wel te switchen, bv. als de VKA slecht in te stellen is of het gebruiksgemak zwaar weegt.

NB: De appteksten van de DOACs edoxaban en dabigatran zijn nog niet gereviseerd (voor het laatst in 2020), dus Ephor advies t.a.v. deze twee middelen is verouderd.

**Dosering:** Geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd.(1)

**Gebruiksgemak:** 1x daagse dosering. Rivaroxaban 2,5 mg en 10 mg tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden. Rivaroxaban 15 mg en 20 mg moeten met voedsel worden ingenomen. Fijnmalen mag.(1)

**Stop informatie:** Rivaroxaban kan abrupt worden gestopt. Het antidotum andexanet alfa is op voorwaarden geregistreerd in 2019.(5,6)

PCC (protrombinecomplex concentraat) kan worden toegediend bij levensbedreigende en niet levensbedreigende (maar wel ernstige) bloedingen. In de praktijk wordt nog vaak PCC gebruikt. Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient

rivaroxaban minimaal 12 uur vóór de interventie te worden gestopt. Indien het bij een spoedoperatie niet mogelijk is om 12 uur te wachten na de inname van rivaroxaban kan PCC worden toegediend.(7)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde patiënten is met voor zowel patiënten 65-70 als >70 jaar n>5000 zeer groot.

#### **Effectiviteit:**

##### **Veneuze trombose**

Rivaroxaban is niet inferieur is ten opzichte van enoxaparine gevolgd door warfarine bij de oudere patiënt (>75 jaar) in de preventie van recidive veneuze trombose (OR 0,62 95% BI 0,33-1,18).(8,9)

##### **Preventie van CVA/systemische embolie bij nvAF:**

In verschillende systematische reviews en meta-analyses is gevonden dat DOACs effectiever zijn dan VKAs en een lager bloedingsrisico geven bij ouderen. Binnen de DOACs heeft rivaroxaban een minder gunstig bijwerkingsprofiel dan apixaban.(10-16) Het risico op bloedingen bij DOAC gebruik neemt mogelijk toe bij ouderen in vergelijking met de jongere populatie.(13)

In een RCT bij kwetsbare ouderen is gevonden dat wanneer patiënten goed ingesteld waren op een VKA en daarna switchten naar een DOAC het bloedingsrisico toenam.(4)

**Bijwerkingen:** Anemie. Duizeligheid, hoofdpijn. Bloedingen (waaronder hemorragie van de ogen en van het maag-darmkanaal). Bloed ophoesten. Hypotensie. Maagdarmklachten (waaronder misselijkheid). Kneuzing, pijn in extremiteiten. Koorts. Perifeer oedeem. Verminderde kracht en energie. Verhoogde transaminasenwaarden. Verminderde nierfunctie.

**Interactiepotentieel:** Groot met 10-15 geneesmiddel(groepen).(1,2,17)

**Farmacokinetiek:** Oudere patiënten hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten en hun gemiddelde AUCwaarden waren ongeveer 1,5 maal zo hoog, voornamelijk door de lagere (schijnbare) totale en renale klaring.(1,2)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

Geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd of geslacht.

*Preventie VTE bij heup-/knieoperatie:* 10 mg 1x per dag.

*Preventie CVA/systemische embolie bij nvAF:* 20 mg 1x per dag; volgens de ESC-richtlijn Atriumfibrilleren moet een dosis van 15 mg 1x per dag worden overwogen bij hoog bloedingsrisico (HAS-BLED-score  $\geq 3$ ) gedurende combinatie met een trombocytenuitremmer.

*Behandeling DVT of PE:* 15 mg 2x per dag gedurende 3 weken, vervolgens 20 mg 1x per dag; de behandelingsduur is afhankelijk van de risicofactoren, en is ten minste 3

maanden bij risicofactoren van voorbijgaande aard en langer bij permanente risicofactoren; als langere preventie van een recidief nodig is, na voltooiing van een behandeling van ten minste 6 maanden, volwassenen 10 mg 1x per dag of bij een groot risico op een recidief 20 mg 1x per dag.(1,2,17)

Start een protonpompremmer (PPI) voor maagbescherming (1dd20 mg omeprazol; pantoprazol of esomeprazol) bij gebruik van DOAC/vit.K antagonist bij:

- Gelijktijdig gebruik van klassiek NSAID én nog 1 andere risicofactor zoals leeftijd 60-70; ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes; ( $\geq 70$  jaar is een PPI bij gebruik van NSAID al geïndiceerd) hooggedoseerd NSAID.
- Leeftijd  $\geq 70$  jaar én gebruik van laag gedoseerde salicylaten of COX-2 selectieve NSAID's.

Overweeg een PPI bij meerdere risicofactoren, zoals ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie (antitromboticum, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon, spironolacton) en ernstige comorbiditeit (invaliderende artritis, hartfalen, diabetes). (18)

#### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

#### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Preventie van een CVA en systemische embolie ten gevolge atriumfibrilleren:

Creatinineklaring 10-50 ml/min: 15 mg 1x per dag. (2,17)

Profylaxe van veneuze trombo-embolie na knie- of heupvervangende operatie, behandeling van diepe veneuze trombose en preventie van een recidief: aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk.

Bij creatinine klaring  $< 15$  ml/min en elke vorm van haemodialyse: gebruik rivaroxaban niet aangeraden.(1,17)

#### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Gecontra-indiceerd bij een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bleedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C.(1)

## **Gebruiksgemak**

#### **Doseringsfrequentie en toediening**

Dosis éénmaal daags. Rivaroxaban 2,5 mg en 10 mg tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden. Rivaroxaban 15 mg en 20 mg moeten met voedsel worden ingenomen. Fijnmalen mag. Kan ook op de volgende manieren toegediend worden: gemengd met appelmoes, of opgelost in water en toegediend via een maagsonde, gevolgd door een vloeibare maaltijd.(1)

#### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## Stop informatie

### Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Rivaroxaban kan abrupt worden gestopt. Het antidotum andexanet alfa is op voorwaarden geregistreerd in 2019. Het effect van andexanet alfa werd bestudeerd bij 352 patiënten op veiligheid en bij 167 patiënten op effectiviteit. De anti-fXa-activiteit is bestudeerd bij vrijwilligers en bij patiënten met levensbedreigende bloedingen voor apixaban en rivaroxaban. Het anticoagulerende effect werd binnen 2 minuten teniet gedaan.

PCC (protrombinecomplex concentraat) kan worden toegediend bij levensbedreigende en niet levensbedreigende (maar wel ernstige) bloedingen. In de praktijk wordt vaak PCC gebruikt.

Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient rivaroxaban minimaal 12 uur vóór de interventie te worden gestopt. Indien het bij een spoedoperatie niet mogelijk is om 12 uur te wachten na de inname van rivaroxaban kan PCC worden toegediend.(5-7)

*STOP criteria potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten (3):*

- Stop combinatie van NSAID met DOAC.
- Stop direct werkend oraal anticoagulans (DOAC): bij verhoogd risico op bloedingen (bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of recente relevante spontane bloeding; bij verlopen indicatie ( $\geq 3$  maanden bij een 1e episode van secundaire DVT;  $\geq 6$  maanden bij een 1e episode van ongecompliceerde DVT).
- Stop combinatie trombocytenuitremmer met DOAC: bij patiënten met chronisch atriumfibrilleren, uitgezonderd patiënten met recente coronaire stentplaatsing (<12 maanden); bij patiënten met stabiele coronaire, cerebrovasculaire of perifere arteriële symptomen.
- Stop combinatie van antitrombotica: >12 maanden P2Y12-remmer met DOAC; >1-6 maanden drievoudige combinatie van antitrombotica, bijv. acetylsalicylzuur, clopidogrel met DOAC).

*Aanbevelingen kennisdocument minderen en stoppen medicatie (Anticoagulantia) (19):*

Overweeg stoppen anticoagulans bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties en/of tijdelijke indicatie.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: zeer groot aantal (>5000).

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: zeer groot aantal (>5000).

### Praktijkervaring

#### Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-databank 2024)

65-74 jaar: 36.733 mannen en 24.410 vrouwen.

$\geq 75$  jaar: 48.428 mannen en 47.224 vrouwen.

Rivaroxaban is sinds 2017 in de handel.

## Effectiviteit

### Veneuze trombose

In een subgroep-analyse van patiënten  $\geq 75$  jaar ( $n = 1283$ , gem. leeftijd onbekend) met DVT werd de effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine/warfarine onderzocht. Er werd een trend gevonden richting betere effectiviteit bij rivaroxaban dan bij enoxaparine/warfarine (RR 0,62 95% BI 0,33-1,18), het verschil was echter niet statistisch significant.(8,9)

Het risico op een ernstige bloeding was significant lager in de rivaroxaban groep in vergelijking met de enoxaparine/warfarine groep (RR 0,27, 95% CI 0,13-0,59).(9)

### Preventie CVA/systemische embolie bij AF:

In een systematische review met netwerk analyse (53 studies,  $n =$  niet vermeld, gem. leeftijd 82.0-92.9) werd effectiviteit en veiligheid van DOACs en VKAs onderzocht in patiënten van  $\geq 80$  jaar met AF.

Eerst werd een meta-analyse uitgevoerd voor de vergelijking van DOACs met VKAs. Het risico op CVA/SE was significant lager bij DOACs (RR 0.85, 95%CI: 0.73–0.99). Voor de uitkomst ernstige bloeding werd geen significant verschil gevonden in RCTs (RR 0.86, 95%CI: 0.61–1.22), echter werd er in observationele studies wel een significante risicoreductie voor DOACs gevonden (RR 0.88, 95%CI: 0.79– 0.99). Gecombineerd bleef het risico op ernstige bloeding significant verlaagd (RR 0.88, 95%CI: 0.79–0.98). Voor de secundaire uitkomsten werd gevonden dat DOACs een significant lager risico geven op intracraniale bloedingen dan VKAs (RR 0.38, 95%CI: 0.28–0.52). Er werden geen significante verschillen gevonden voor de uitkomsten gastro-intestinale bloeding (RR 1.01, 95%CI: 0.49–2.07) en (alle oorzaken) mortaliteit (RR 1.08, 95%CI: 0.92–1.27) wanneer de resultaten van de RCTs geanalyseerd werden. Desalniettemin werd er wel een significant lager risico op (alle oorzaken) mortaliteit voor DOACs gevonden wanneer alleen de observationele studies geanalyseerd werden (RR 0.82, 95%CI: 0.72–0.94) en wanneer de RCTs en observationele studies gecombineerd werden (RR 0.85, 95%CI: 0.75–0.96).

Voor de subgroep-analyses van  $\geq 85$  en  $\geq 90$  jaar kwamen de resultaten overeen voor de uitkomsten CVA/SE, intracraniale- en gastro-intestinale bloeding.

Er werd ook een meta-analyse uitgevoerd voor de vergelijking van antitrombotische therapie vs. geen therapie/placebo. Voor de uitkomsten CVA/SE en ernstige bloeding werd eerst alleen naar de 9 RCTs gekeken om allocation bias te voorkomen. De vergelijking tussen alle anticoagulantia (dabigatran: RR 0.25, 95%CI: 0.12-0.49; apixaban: RR 0.27, 95%CI: 0.13-0.58; rivaroxaban RR 0.33, 95%CI: 0.15-0.70; edoxaban: RR 0.34, 95%CI: 0.15-0.61; VKAs: RR 0.36, 95%CI: 0.19-0.67) en placebo liet zien dat alle anticoagulantia een significant lager risico gaven op CVA/SE. Het relatieve risico op ernstige bloeding was hoger voor alle behandelingen in vergelijking met placebo. In vergelijking met elkaar gaven edoxaban (RR 1.87, 95%CI: 0.77–4.53) en apixaban (RR 2.40, 95%CI: 0.79–7.27) een lager risico op ernstige bloeding dan de andere antitrombotica (rivaroxaban: RR 3.98, 95%CI: 1.32–12.02; dabigatran: RR 4.14, 95%CI: 1.45–11.88; VKAs: RR 3.31, 95%CI: 1.25–8.76), dit verschil was echter niet statistisch significant. Wanneer de resultaten van zowel RCTs als observationele studies meegenomen werden gaven alle behandelopties, een significante reductie in risico op CVA/SE, terwijl geen van de behandelingen statistisch significante verschillen gaven voor ernstige bloeding.(10)

In een pairwise en network meta-analyse (38 studies waarvan 9 RCT, 29 observationeel; n=1.022.908, gem. leeftijd niet vermeld) werd de effectiviteit en veiligheid onderzocht in patiënten van  $\geq 75$  jaar met AF die VKAs of DOACs gebruikten. Het risico op CVA/SE was significant lager voor rivaroxaban (HR 0.86, 95% CI 0.75 - 0.98), dabigatran (HR 0.86, 95% CI 0.73 - 0.99), en apixaban (HR 0.61, 95% CI 0.52 - 0.70) in vergelijking met warfarine. Het risico op CVA/SE was significant lager voor apixaban in vergelijking met rivaroxaban (HR 0.70, 95% CI 0.59 - 0.84) en dabigatran (HR 0.71, 95% CI 0.58 - 0.86). Het risico op ernstige bloedingen was significant lager voor apixaban in vergelijking met warfarine (HR 0.65, 95% CI 0.55 - 0.76) en ook in vergelijking met respectievelijk rivaroxaban (HR 0.61, 95% CI 0.51 - 0.72), dabigatran (HR 0.70, 95% CI 0.59 - 0.84). Rivaroxaban (HR 0.74, 95% CI 0.57 - 0.92), dabigatran (HR 0.77, 95% CI 0.60 - 0.96), en edoxaban (HR 0.68, 95% CI 0.48 - 0.94) verminderden alle drie significant het risico op CVA t.o.v. warfarine. Er was geen significant verschil in effect van de verschillende DOACs op de uitkomst bloeding CVA. Het risico op mortaliteit in vergelijking met warfarine was significant lager voor dabigatran (HR 0.77, 95% CI 0.66 - 0.97) en edoxaban (HR 0.56, 95% CI 0.48 - 0.86), maar niet voor rivaroxaban (HR 0.81, 95% CI 0.57 - 1.14) en apixaban (HR 0.83, 95% CI 0.41 - 1.67). Het risico op intracranieële bloeding was significant lager voor rivaroxaban (HR 0.57, 95% CI 0.45 - 0.72), dabigatran (HR 0.42, 95% CI 0.33 - 0.51), edoxaban (HR 0.36, 95% CI 0.19 - 0.68), en apixaban (HR 0.49, 95% CI 0.34 - 0.71) in vergelijking met warfarine, en het was significant hoger voor rivaroxaban (HR 1.37, 95% CI 1.05 - 1.78) in vergelijking met dabigatran. Het risico op gastro-intestinale bloedingen was significant lager voor apixaban in vergelijking met rivaroxaban (HR 0.50, 95% CI 0.29 - 0.87), dabigatran (HR 0.45, 95% CI 0.26 - 0.77), en warfarine (HR 0.56, 95% CI 0.33 - 0.96).<sup>(11)</sup>

In een network meta-analyse van 7 RCTs (n=79003, gem. leeftijd niet vermeld) is de effectiviteit en veiligheid van DOACs in oudere patiënten ( $\geq 75$  jaar) met AF onderzocht. Tussen de DOACs werd geen statistisch significant verschil gevonden in het risico op CVA/SE. In vergelijking met VKA was er ook geen significant verschil (rivaroxaban RR 0.76, CI95%: 0.54 - 1.06; apixaban RR 0.75, CI95%: 0.55 - 1.03; dabigatran RR 0.76, CI95%: 0.58 - 1.01; edoxaban RR 0.97, CI95%: 0.76 - 1.23).

Er waren geen significante verschillen in ernstige bloedingen tussen de verschillende DOACs en VKA.

Rivaroxaban had een vergelijkbaar risico op intracranieële bloeding in vergelijking met VKA (RR 0.80, 95% CI: 0.50-1.28), dabigatran (RR 0.41, 95% CI: 0.28-0.61), apixaban (RR 0.34, 95% CI: 0.20-0.57) en edoxaban (RR 0.36, 95% CI: 0.26-0.49) hadden een significant lager risico op intracranieële bloeding dan VKA. Apixaban had een significant lager risico op alle bloedingsincidenten dan VKA (RR 0.73, 95% CI: 0.62-0.88). Daarnaast werden factor IIa (dabigatran) en Xa inhibitors (rivaroxaban, edoxaban en apixaban) met elkaar vergeleken. Zowel factor IIa- (RR 0.76, 95% CI: 0.57-1.02) als Xa inhibitors (RR 0.85, 95% CI: 0.72-1.01) gaven een niet-significante verlaging in het risico op CVA/SE in vergelijking met VKA. Er was geen significant verschil tussen IIa en Xa inhibitors en VKA op de uitkomsten ernstige bloeding en bloeding in het algemeen. Er was wel een significante reductie in het risico op intracranieële bloeding voor zowel IIa- (RR 0.41, 95% CI: 0.23-0.72) als Xa inhibitors (RR 0.43, 95% CI: 0.30-0.63) in vergelijking met VKA.<sup>(12)</sup>

In een systematische review en meta-analyse van RCTs werd de veiligheid van DOACs in oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar, gem. Leeftijd 70 jaar,  $n = 63,374$ ) met AF onderzocht. Rivaroxaban is bestudeerd in drie RCTs waarin het werd vergeleken met warfarine. Er werd ook gekeken naar vier RCTs waarin edoxaban werd vergeleken met placebo, aspirine of VKAs; twee RCTs waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine; twee RCTs waarin apixaban werd vergeleken met warfarine en acetylsalicylzuur. DOACs verlagen waarschijnlijk mortaliteit in ouderen met AF (HR 0.89, 95%CI 0.77 - 1.02, niet significant) in vergelijking met VKAs. Laag-gedoseerde DOACs verminderen niet significant het risico op bloedingen in vergelijking met VKAs (HR ranged from 0.47 to 1.01). Het risico op bloedingen varieerde sterk voor hoog-gedoseerde DOACs (HR 0.80 - 1.40). Voor rivaroxaban en dabigatran varieerde het risico op ernstige of klinisch relevante bloedingen sterk afhankelijk van de dosering. Als laatste komt uit subgroep analyses in de hele oude populatie ( $\geq 85$  jaar) een mogelijk verhoogd risico op ernstige of klinisch relevante bloedingen heeft bij het gebruik van DOACs (statistische analyse ontbreekt).(13)

In een sub-analyse van patiënten met nvAF werden DOACs vergeleken met warfarine en andere DOACs op het eindpunt: winst in event-vrije (geen CVA/systemische embolie of ernstige bloeding) tijd na 12 maanden follow-up. De populatie bestond uit 466,991 patiënten (153,002 rivaroxaban (gem. leeftijd 75.6 jaar, 47% vrouw); 167,413 warfarine; 108,852 apixaban; 37,724 dabigatran;). Event-vrije tijdwinst voor rivaroxaban vs. warfarine was 63 dagen (CI95%: 42-84) voor CVA/SE maar eventvrije tijd verminderde 18 dagen (CI95%: -31 - 6) voor ernstige bloedingen.(14)

In een RCT is onderzocht of het wenselijk was om kwetsbare ouderen (Groningen Frailty Indicator (GFI) score  $\geq 3$  en  $\geq 75$  jaar oud, gem. leeftijd 83 jaar, SD 5.1, 38.6% vrouw) om te zetten van VKAs naar DOACs ( $n=662$ ) of te continueren met VKA ( $n=661$ ). Het wisselen van VKA naar DOAC gaf een significante toename in het risico op bloedingen (HR 1.69, 95%CI: 1.23-2.32) in het eerste jaar. Subgroep analyses gaven geen zichtbaar verschil in uitkomst voor geslacht, leeftijd, GFI score, of nierfunctie. In post-hoc, niet gerandomiseerde subgroepanalyse van de verschillende DOACs werden geen verschillen gevonden. De primaire uitkomst kwam overeen voor rivaroxaban (HR 1.95, 95%CI: 1.36-2.79) en apixaban (HR 2.17, 95%CI 1.28-3.68), maar er werd een lagere uitkomst gevonden voor edoxaban (HR 1.10, 95%CI: 0.57-2.13). Voor de secundaire uitkomsten werd ook gekeken naar de soort bloedingen die aanwezig waren. De toename in ernstige bloedingen was niet-significant (HR 1.52, 95%CI: 0.81-2.87), maar die van klinisch relevante niet ernstige bloedingen was wel significant (HR 1.77, 95%CI: 1.24-2.52). Er werd ook gekeken naar het risico op trombo-embolische events. De omzetting van VKA naar DOAC ging gepaard met een niet-significant verschil in risico op (alle oorzaken) trombo-embolische events (HR 1.26, 95%CI: 0.60-2.61), CVA (HR 1.30, 95%CI: 0.59-2.87), en (alle oorzaken) mortaliteit (HR 0.96, 95%CI: 0.64-1.45).(4)

In een nationaal cohortonderzoek uit België bij patiënten met AF werd gekeken naar de impact van kwetsbaarheid bij patiënten (gem. leeftijd 85.7 jaar, SD 5.6, 66.3% vrouw,  $n=71638$ ) op de effectiviteit en veiligheid van DOACs en VKAs in vergelijking met niet-kwetsbare patiënten (gem. leeftijd 70.8 jaar, SD 9.5, 40.1% vrouw,  $n=182,840$ ). Kwetsbaarheid werd beoordeeld met de Claims-Based Frailty Indicator (CFI). Kwetsbaarheid verhoogde het risico op (alle oorzaken) mortaliteit (aHR 1.48, 95%CI:

1.43–1.54), maar niet op trombo-embolieën of bloedingen. In de kwetsbare patiëntengroep gaven DOACs in vergelijking met VKAs een significant lager risico op CVA of SE (aHR 0.77, 95%CI: 0.70–0.86). Het risico op CVA/SE was in vergelijking met VKAs significant lager voor rivaroxaban (aHR 0.83, 95%CI: 0.74–0.93), dabigatran (aHR 0.84, 95%CI: 0.73–0.98), en apixaban (aHR 0.75, 95%CI: 0.66–0.86), maar niet voor edoxaban (aHR 0.84, 95%CI: 0.60–1.19). Het risico op CVA was significant lager voor rivaroxaban (aHR 0.79, 95%CI: 0.68–0.91) en apixaban (aHR 0.71, 95%CI: 0.60–0.85), maar niet voor dabigatran (aHR 0.95, 95%CI: 0.79–1.13) en edoxaban (aHR 0.79, 95%CI: 0.50–1.25). Er werden geen significante verschillen gevonden in risico op CVA/SE en herseninfarct tussen de verschillende DOACs, behalve een significant hoger risico op herseninfarct wanneer dabigatran met rivaroxaban werd vergeleken (aHR 1.21, 95%CI: 1.03–1.42).

DOACs gaven in vergelijking met VKAs ook een lager risico op alle oorzaken mortaliteit (aHR 0.88, 95%CI, 0.84–0.92), intracranieële bloeding (aHR 0.78, 95%CI: 0.66–0.91), een vergelijkbaar risico op ernstige bloedingen (aHR 1.01, 95%CI: 0.93–1.09) en een significant hoger risico op gastro-intestinale bloedingen (aHR 1.19, 95%CI: 1.06–1.33). In vergelijking met VKAs was het risico op ernstige bloeding significant lager voor apixaban (aHR 0.84, 95%CI: 0.76–0.93), niet significant verschillend met edoxaban (aHR 0.91, 95%CI: 0.73–1.14), maar significant hoger met dabigatran (aHR 1.16, 95%CI: 1.03–1.30) en rivaroxaban (aHR 1.11, 95%CI: 1.02–1.21). Het risico op intracranieële bloeding in vergelijking met VKAs was significant lager voor apixaban (aHR 0.76, 95%CI: 0.62–0.93), maar niet-significant lager voor rivaroxaban (aHR, 0.85, 95%CI: 0.71–1.01), dabigatran (aHR 0.93, 95%CI: 0.74–1.17) en edoxaban (aHR 0.78, 95%CI: 0.45–1.36). Rivaroxaban (aHR 1.33, 95%CI: 1.18–1.50) en dabigatran (aHR 1.46, 95%CI: 1.25–1.71) gaven een significant hoger risico op gastro-intestinale bloeding in vergelijking met VKA, voor apixaban (aHR 0.91, 95%CI: 0.79–1.04) en edoxaban (aHR 1.11, 95%CI: 0.82–1.51) was dit niet significant verschillend.

Dabigatran (aHR 0.91, 95%CI: 0.86–0.97) en edoxaban (aHR 0.85, 95%CI: 0.77–0.94) gaven een significant lager risico op (alle oorzaken) mortaliteit in vergelijking met rivaroxaban. Apixaban gaf een significant lager risico op ernstige bloeding in vergelijking met rivaroxaban (aHR 0.78, 95%CI: 0.72–0.84), dabigatran (aHR 0.72, 95%CI: 0.65–0.80), en edoxaban (aHR 0.74, 95%CI: 0.65–0.84), dit kwam mogelijk voort uit een significant lager risico op gastro-intestinale bloeding wanneer apixaban werd vergeleken met rivaroxaban (aHR 0.68, 95%CI: 0.62–0.76), dabigatran (aHR 0.63, 95%CI: 0.55–0.72), en edoxaban (aHR 0.64, 95%CI: 0.54–0.76). Het risico op intracranieële bloeding was vergelijkbaar tussen de verschillende DOACs.

Er werden ook een subgroepenanalyses uitgevoerd tussen kwetsbare patiënten van <85 en ≥85 jaar voor de verschillende eindpunten. Effectiviteit en veiligheid oogden vergelijkbaar in deze groepen. Uitzonderingen waren dat in patiënten van <85 jaar oud geen significante verschillen werden gevonden in het risico op ernstige bloeding bij het gebruik van rivaroxaban (aHR 1.09, 95%CI: 0.96–1.24) en dabigatran (aHR 1.02, 95%CI: 0.86–1.21) in vergelijking met VKAs en ook niet bij (alle oorzaken) mortaliteit wanneer apixaban werd vergeleken met edoxaban (aHR 1.09, 95%CI: 0.95–1.26).(15)

In een retrospectief observationeel onderzoek werd de effectiviteit en veiligheid van DOACs (n=163,073) onderzocht in patiënten (≥65 jaar) met nvAF en multimorbiditeit (≥6 comorbiditeiten). Rivaroxaban (n=60287, gem leeftijd 78.8, SD 7.5, 54.1% vrouw) werd vergeleken met apixaban (n=60287, gem. leeftijd 78.7, SD 7.5, 53.5% vrouw).



Rivaroxaban (n=12567, gem. leeftijd 78.1, SD 7.4, 51.8% vrouw) werd daarnaast vergeleken met dabigatran (n=12567, gem. leeftijd 78.1, SD 7.3, 51.8% vrouw). De onaangepaste incidentie van CVA/SE per 100 persoonsjaren waren 1.7 (apixaban), 2.0 (dabigatran) en 1.8 (rivaroxaban). De onaangepaste incidentie per 100 persoonsjaren voor ernstige bloeding waren 6.2 (apixaban), 7.0 (dabigatran) en 9.2 (rivaroxaban).

In vergelijking met rivaroxaban gaf apixaban een niet-significant lager risico op CVA/SE (HR 0.90, 95% CI: 0.81–1.00), terwijl het risico van dabigatran vergelijkbaar was (HR 1.04, 95%CI: 0.84–1.28) met dat van rivaroxaban. In vergelijking met rivaroxaban gaven dabigatran (HR 0.78, 95%CI: 0.71–0.87) en apixaban (HR 0.62, 95%CI: 0.59–0.65) een significant lager risico op ernstige bloeding. (16)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Ter preventie van veneuze trombose:

- Er moeten 71 patiënten behandeld worden met rivaroxaban 20 mg gedurende 3 tot 12 maanden, om 1 event meer te voorkomen, dan met behandeling van enoxaparine gevolgd door warfarine of acenocoumarol.

Ter preventie systemische embolie/beroerte:

- Er moeten 125 patiënten met atriumfibrilleren behandeld worden gedurende 1,9 jaar, om 1 event meer te voorkomen dan met warfarine.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

De time to benefit voor rivaroxaban is in de preventie van veneuze trombose 6 tot 12 maanden. In de preventie van beroerte/ systemische embolie is de time to benefit voor rivaroxaban 1,9 jaar.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Er is geen leeftijdsafhankelijke toename aangetoond voor het terugkeren van een veneuze trombose bij de patiënten die rivaroxaban gebruiken. (8,9)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

*Behandeling van DVT en PE, en preventie van recidiverende DVT en PE veiligheid:*

Zie kopje 'Effectiviteit', hier wordt ook de veiligheid beschreven.

*Preventie van CVA en systemische embolie bij AF veiligheid:*

Zie kopje 'Effectiviteit', hier wordt ook de veiligheid beschreven.

*Vaak (1-10%)voorkomende bijwerkingen:*

Anemie. Duizeligheid, hoofdpijn. Hemorragie van de ogen, hemorragie van het maag-darmkanaal, postprocedurele hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie), urogenitale hemorragie (incl. abnormale vaginale of toegenomen menstruele bloedingen), epistaxis, tandvlesbloeding. Bloed ophoesten. Hypotensie. Misselijkheid, braken, obstipatie, diarree, abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie. (Gegeneraliseerde) pruritus, huiduitslag, ecchymose, (sub-)cutane hemorragie, kneuzing, pijn in extremiteiten, hematoom.

Koorts. Perifeer oedeem. Verminderde kracht en energie (incl. vermoeidheid, asthenie). Verhoogde transaminasenwaarden. Verminderde nierfunctie (incl. verhoogde creatinine-, ureumconcentraties).(1,2)

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking?

Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

*Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency):*

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1):

Met opmerkingen [BW1]: Nog toe te voegen

### Number needed to harm

Er moeten 30-167 patiënten met rivaroxaban behandeld worden gedurende 3 tot 12 maanden, om 1 ernstige bloeding minder te veroorzaken dan met de controle warfarine/ enoxaparine.(8,9)

### Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het risico op bloedingen neemt toe met de leeftijd, zowel voor rivaroxaban als warfarine (< 65 jaar, 65-74 en > 75 jaar). Het risico op ernstige bloedingen voor patiënten jonger dan 75 jaar (HR 0,96 95% BI 0,78-1,19) is vergelijkbaar met patiënten van 75 jaar en ouder (HR 1,11 95% BI 0,92-1,34). Het risico op intracraniale bloedingen is statistisch significant lager voor patiënten onder de 75 jaar (HR 0,54 95% BI 0,33-0,89) in vergelijking met patiënten van 75 jaar en ouder (HR 0,80 95% BI 0,50-1,28).(20)

### Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Ja, er zijn 11 studies gepland:

EUSPAS48079

Utilisation of low-dose rivaroxaban in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the united kingdom and the Netherlands. (Studie periode 2021-2021)

EUSPAS24422

Thromboembolic and Bleeding Risks of Apixaban, Rivaroxaban and Dabigatran versus Warfarin in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. (Studie periode 2018-2019)

EUPAS105067

Effectiveness and safety of low dose rivaroxaban plus aspirin in patients with Chronic Coronary Syndrome and high ischemic risk. (Studie periode 2020-2023)

EUPAS105202

Effectiveness and safety of rivaroxaban and amlodipine dual therapy compared to phenprocoumon and amlodipine dual therapy in non-valvular atrial fibrillation patients - using German health claims data. (Studie periode 2021-2023)

EUPAS29415

Observational Patient Evidence for Regulatory Approval and uNderstanding Disease

(OPERAND). (Studie periode 2019)

EUPAS45073

Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the UK. (Studie periode 2021-2022)

EUPAS39592

Effectiveness and safety of non-vitamin K anticoagulants (NOACs) versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF): a nationwide cohort study. (Studie periode 2021)

EUPAS29923

Utilisation of oral anticoagulants in older people with atrial fibrillation in UK general practice. (Studie periode 2018-2021)

EUPAS103472

Net clinical benefit of vitamin K antagonists versus direct oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. (Studie periode 2023-2024)

EUPAS37318

Impact of the COVID-19 pandemic in a cohort of anticoagulant users: a descriptive drug utilization study based on data from the Tuscany Healthcare administrative database. (Studie periode 2020)

EUPAS38060

Drug-drug interactions between dicloxacillin/flucloxacillin and DOACs. (Studie periode 2020-2021)

**Anticholinerge effecten:**

Nee.(1)

**Delier:**

Nee.(1)

**Duizeligheid:**

Ja, vaak (1-10%).(1)

**Valneiging en/of motorische functie:**

Duizeligheid kan optreden (als gevolg van een bloeding). Op theoretische gronden zou hierdoor het valrisico kunnen worden verhoogd.

**Sedatieve effecten:**

Nee.(1)

**Orthostatische effecten:**

Hypotensie is een vaak (1-10%) voorkomende bijwerking.(1)

**Invloed op voedselinname:**

Een vaak (0,1-10%) voorkomende bijwerking is abdominale en gastro-intestinale pijn, misselijkheid, braken. Soms (0,1-1%) komt de bijwerking droge mond voor.(1)

**Hemostase:**

Hematomen komen vaak (1-10%) voor bij het gebruik van rivaroxaban. Daarnaast treden bloedingen na heup- of knie vervangende op. Anemie trad bij ongeveer 5,9% en 2,1% van de patiënten op.(1)

**Cardiovasculaire bijwerkingen:**

Een te snelle hartslag (tachycardie) is soms (0,1-1%) waargenomen.(1)

**Cognitie:**

Soms (0,1-1%) kan een bloeding in de hersenen optreden.(1)

**Invloed op rijvaardigheid:**

Dit medicijn staat niet in het overzicht van rijveiligmedicijnen.nl. Dit betekent dat het middel geen invloed heeft of dat nog niet bekend is wat de invloed is.(21)

**Intoleranties en/of allergieën:**

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame stof.(1)

**Interactiepotentieel**

**Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en een CYP-onafhankelijke mechanismen. Rivaroxaban is een substraat van P-gp.(1)

*Toename concentratie rivaroxaban*

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4- en P-gp-remmers bijv. azol-antimycotica (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) wordt niet aanbevolen. De werkzame bestanddelen van deze middelen kunnen de plasmaconcentraties van rivaroxaban in klinisch relevante mate verhogen (gemiddeld met een factor 2,6). Dronedaronne moet vermeden worden, vanwege de beperkte beschikbaarheid van klinische gegevens. Gelijktijdig behandeling met anticoagulantia, NSAIDs, SNRIs, SSRIs en trombocytenaggregatie-remmers verhoogt het risico op bloedingen.(1)

*Afname van concentratie rivaroxaban*

Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid (Hypericum perforatum)) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties rivaroxaban. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren moet worden vermeden.(1)

**Het interactiepotentieel**

Het interactiepotentieel is groot met 10-15 geneesmiddel(groepen).

**Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Actieve klinisch significante bloeding. Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding (huidige of recente zweervorming in het maag-darmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaalletsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen).(1)

## Farmacokinetiek

Rivaroxaban remt selectief stollingsfactor Xa.

### *Absorptie:*

Rivaroxaban wordt snel geabsorbeerd, waarbij maximale concentraties (C<sub>max</sub>) 2-4 uur na het innemen van de tablet worden bereikt. De orale absorptie van rivaroxaban is vrijwel volledig en de orale biologische beschikbaarheid is hoog: 80-100% (beetje lager voor 15 en 20 mg i.v.m. oplossingsgelimiteerde absorptie).(1)

### *Distributie:*

De binding aan plasma-eiwitten bij de mens is hoog, ongeveer 92% tot 95%, waarbij serumalbumine de belangrijkste bindende component is. Het verdelingsvolume is matig met een V<sub>d</sub> van ongeveer 50 liter.(1)

### *Metabolisering:*

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen. Oxidatieve degradatie en hydrolyse zijn de belangrijkste aangrijpingspunten bij de biotransformatie. Uit in-vitro-onderzoeken is gebleken dat rivaroxaban een substraat is van de transporteiwitten Pgp (P-glycoproteïne) en BCRP (breast cancer resistance protein).(1)

### *Eliminatie:*

Ongeveer 2/3 van de toegediende dosis rivaroxaban ondergaat een metabolische afbraak, waarvan de helft geëlimineerd wordt via de renale en de andere helft via de fecale route. Het resterende 1/3 deel van de toegediende dosis ondergaat directe uitscheiding als onveranderde werkzame verbinding via de urine. Eliminatie van rivaroxaban uit plasma vindt bij jonge mensen plaats met terminale halfwaardetijden van 5 tot 9 uur en bij ouderen bedragen de terminale halfwaardetijden 11 tot 13 uur. Rivaroxaban wordt vanwege de hoge eiwitbinding waarschijnlijk slecht geklaard door dialyse.(1)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Oudere patiënten hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten en hun gemiddelde AUCwaarden waren ongeveer 1,5 maal zo hoog, voornamelijk door de lagere (schijnbare) totale en renale klaring.(1)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Rivaroxaban heeft een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 7-11 uur. Bij oudere patiënten met gestoorde nier- en/of leverfunctie, kan stijging in plasmaconcentraties optreden.(1)

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Ja. Echter is TDM niet gebruikelijk vanwege het ontbreken van referentiewaarden waarmee de verkregen concentratie vergeleken kan worden. APTT en PT kunnen niet gebruikt worden om plasmaconcentratie van apixaban in te schatten. Indien spiegels niet beschikbaar zijn moet ervan uitgegaan worden dat ook bij normale PT en APTT de patiënt een relevante plasmaconcentratie Xa remmer heeft.(22)

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Nee.(1)

## **Referenties**

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter rivaroxaban. [Internet]. Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h120518\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h120518_smpc.pdf)
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst rivaroxaban. [Internet]. [cited 2024 Feb 15]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/rivaroxaban>
3. Ephor, KNMP en NHG. START-NL en STOP-NL 2020. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: [https://ephor.nl/wp-content/uploads/02\\_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patiënten-versie-2020\\_0.pdf](https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patiënten-versie-2020_0.pdf)
4. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2023 Aug 27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.1.
5. Bain KT, Holmes HM, Beers MH et al. Discontinuing Medications: A Novel Approach for Revising the Prescribing Stage of the Medication-Use Process. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1946-52. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01916.x. Oct;
6. Baglin T P, Keeling DM, Watson HG for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *British Society for Haematology* 2005;132:277–85. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05856.x.
7. Richtlijndatabase. Antithrombotisch beleid: Bloeding of ingreep bij DOAC's. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch\\_beleid/strategie\\_bloeding\\_ingreep\\_bij\\_antistolling/bloeding\\_of\\_ingreep\\_bij\\_doac\\_s.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/strategie_bloeding_ingreep_bij_antistolling/bloeding_of_ingreep_bij_doac_s.html)
8. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015 Jul 21;132(3):194-204. doi: 10.1161/CIR.

9. Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P et al. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thrombosis Journal* 2014, 12:21. doi: 10.1186/1477-9560-12-21.
10. Lee KH, Chen YF, Yeh WY et al. Optimal stroke preventive strategy for patients aged 80 years or older with atrial fibrillation: a systematic review with traditional and network meta-analysis. *Age Ageing*. 2022 Dec 5;51(12):afac292. doi: 10.1093/ageing/afa.
11. Wang X, Wang T, Chen X et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Older Adult Patients With Atrial Fibrillation: Pairwise and Network Meta-Analyses. *J Am Med Dir Assoc*. 2023 Aug;24(8):1233-1239.e26. doi: 10.1016/j.jamda.2023.05.010.
12. Lin DS, Lo HY, Huang KC et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis of RCTs. *J Am Heart Assoc*. 2023 Dec 5;12(23):e030380. doi: 10.1161/JAHA.123.
13. Doni K, Bühn S, Weise A et al. Safety outcomes of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of (subgroup analyses from) randomized controlled trials. *Geroscience*. 2023 Jun 1. doi: 10.1007/s11357-023-00825-2.
14. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A et al. Delaying clinical events among patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: Insights from the ARISTOPHANES study. *Eur J Intern Med*. 2023 Feb;108:37-42. doi: 10.1016/j.ejim.2022.10.021.
15. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL et al. Impact of frailty on the effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2023 Mar 20:qcad019. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad0.
16. Dhamane AD, Ferri M, Keshishian A et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Among Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Multimorbidity. *Adv Ther*. 2023 Mar;40(3):887-902. doi: 10.1007/s12325-022-02387-9.
17. KNMP. Kennisbank. Rivaroxaban. [Internet] Available from: [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S3068.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S3068.html) [Accessed 16th February 2024] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
18. Nederlands Huisartsen Genootschap. Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik. [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik#volledige-tekst-ppi-bij-gebruikers-van-laaggedoseerde-salicylaten-of-cox-2-selectieve-nsaids>
19. Federatie medisch specialisten (FMS). Kennisdocument Anticoagulantia. Bijlage van multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: [https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Anticoagulantia\\_0.pdf](https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Anticoagulantia_0.pdf)
20. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. Factors Associated With Major Bleeding Events Insights From the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *Journal of the*
21. Rij Veilig Met Medicijnen. Medicijnen: Apixaban. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: <https://www.rijveiligmetmedicijnen.nl/medicijn/zoek?term=apixaban>
22. NECF. Regionale richtlijn DOAC/NOAC. [Accessed 19th february 2024]. Available from: [https://www.necf.nl/regionale\\_NOAC\\_richtlijn\\_jan2020.pdf](https://www.necf.nl/regionale_NOAC_richtlijn_jan2020.pdf)

