

Mechanische hartklepprothese: DOAC's

ASA: acetylsalicylzuur, BI: betrouwbaarheidsinterval, CVA: cerebrovasculair accident (beroerte), DOAC/NOAC: direct werkende anticoagulantia, EACTS: European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC: European Society of Cardiology, HR: hazard ratio, INR, International Normalized Ratio, MHV: mechanische hartklep, RR: relatief risico, TAVR, Transcatheter Aortic Valve Replacement, TIA: transient ischemic attack, VKA: vitamine K-antagonist

Datum literatuursearch: 03-10-2024

CONCLUSIE

DOAC's mogen niet worden toegepast bij patiënten met een mechanische hartklepprothese.

In twee open-label gerandomiseerde klinische trials bleken apixaban en dabigatran minder effectief te zijn dan warfarine bij patiënten met een mechanische hartklepprothese (Wang et al, Eikelboom et al). In het geval van dabigatran was daarnaast het risico op bloedingen verhoogd (Eikelboom et al). Zowel apixaban als dabigatran werd toegepast in een dosering die vergelijkbaar was met preventie van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen bij atriumfibrilleren.

Voor rivaroxaban werd in een open-label gerandomiseerde pilotstudie vergelijkbare uitkomsten gevonden als voor warfarine. Deze studie had echter slechts 44 deelnemers en de follow-up was maar 90 dagen (Duraes et al). Op basis van deze pilotstudie kan niet met zekerheid geconcludeerd worden dat rivaroxaban even effectief en veilig is als warfarine bij patiënten met een mechanische hartklepprothese.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Bij deze medicatiebewaking is strikt gezien geen sprake van een contra-indicatie, maar van een indicatiebeperking. Omdat toepassen van DOAC's bij patiënten met een mechanische hartklepprothese kan leiden tot slechtere klinische uitkomsten, acht de werkgroep een medicatiebewakingssignaal van toegevoegde waarde. Daarnaast zal het aantal onterechte medicatiebewakingssignalen zeer laag zijn, aangezien de contra-indicatie alleen vastgelegd wordt bij patiënten met een mechanische hartklepprothese.

PICO

P(atient)	Patiënt met mechanische hartklepprothese
I(ntervention)	DOAC's (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
C(omparison / Control)	Standaardbehandeling: vitamine-K-antagonisten (warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon)
O(utcome)	Veneuze trombo-embolische events en bloedingen

Zoektermen:

Pubmed: (mechanical heart valve) AND (apixaban OR edoxaban OR rivaroxaban OR dabigatran)

In dit rapport zijn alleen studies opgenomen die voldoen aan PICO. Studies zonder controlegroep of in vitro studies zijn niet uitgewerkt.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Wang TY et al. Apixaban or warfarin in patients with an On-X mechanical aortic valve. NEJM Evid	n = 433 (aantal patiënten met	Resultaten In deze gerandomiseerde open label studie werd apixaban in vergelijking met warfarine onderzocht bij patiënten met een On-X mechanische aortaklep.

2023;2(7):DOI: 10.1056/EVIDoA2300067 Gerandomiseerde open label studie	kunsthartklep dat apixaban kreeg)	Patiënten vanaf 18 jaar werden gerandomiseerd en behandeld met apixaban 5 mg 2dd (n = 433) en warfarine (n = 430; INR streefwaarde 2.0-3.0). De apixabandosering werd verlaagd naar 2dd 2,5 mg bij >1 risicofactor zoals gespecificeerd in productinformatie. Alle patiënten ontvingen acetylsalicylzuur 81 mg tenzij er sprake was van een contra-indicatie. De hartklep was >3 maanden geleden geplaatst, en in 52% >1 jaar geleden. • De beoogde follow-up was 2 jaar. De marge voor niet-inferioriteit op het primaire eindpunt kleptrombose of klepgerelateerde trombo-embolie was gesteld op 1,75% per patiëntjaar en vaststelling van de eindpunten gebeurde geblindeerd. De studie werd vroegtijdig beëindigd omdat in de apixabangroep vaker kleptrombose of trombo-embolische gebeurtenissen voorkwamen. Mediane follow-up was 13,5 maanden voor apixaban en 13,3 maanden voor warfarine. • Het samengesteld eindpunt voor effectiviteit kleptrombose of klepgerelateerde trombo-embolie trad op bij 4,2% per patiëntjaar (95%BI 2,3-6,0) van de apixabangebruikers en 1,3% per patiëntjaar (95%BI 0,2-2,3) van de warfarinegebruikers. Er werd niet aangetoond dat apixaban niet-inferieur was (HR 2,6; 95%BI 1,0-6,7). • Majeure bloeding trad op in 3,6%/patiëntjaar bij apixaban en in 4,5%/patiëntjaar bij warfarine (HR 0,6; 95%BI 0,3-1,3). Opmerkingen auteurs • Apixaban is minder effectief dan warfarine in het voorkomen van trombose of trombo-embolische gebeurtenissen in patiënten met een On-X mechanische aortaklep. Dit type hartklep heeft een lager tromboserisico dan andere mechanische hartkleppen. Opmerkingen KNMP • De gebruikte dosering apixaban was vergelijkbaar met de dosering ter preventie van CVA en systemische embolie ten gevolge van atriumfibrilleren. • Er traden meer bloedingen op dan verwacht, mogelijk vanwege de dubbele ontstolling met zowel VKA/DOAC en ASA.
Duraes AR et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with mechanical heart valves: open-label, proof-of-concept trial – the RIWA study. Am J Cardiol Drugs 2021;21:363-371	n = 23 (aantal patiënten met kunsthartklep dat rivaroxaban kreeg)	Resultaten • In deze klinische trial werden patiënten met een mechanische hartklep (> 3 maanden geleden) gerandomiseerd naar rivaroxaban 15 mg 2dd (n = 23) of warfarine (n = 21) gedurende 90 dagen gevolgd. Implantatie van de hartklep was gemiddeld 56,6 maanden geleden. • In deze studie is er geen statistisch significant verschil gevonden tussen de rivaroxaban- en

Gerandomiseerde open label studie		warfarinegroep; numeriek gezien had de rivaroxabangroep een lager percentage aan gebeurtenissen. • Primair werd gekeken naar een samengesteld eindpunt van beroerte, TIA, stil herseninfarct en systemische embolie. Dit eindpunt trad op bij 1 patiënt (4,3%/TIA) in de rivaroxabangroep en bij 3 patiënten (14,3%/beroerte n=2 en herseninfarct n=1) in de warfarinegroep. Het relatieve risico (RR) was 0,27 (95% BI 0,02–2,85; P = 0,25). • Er vonden geen majeure of klinisch relevante niet-majeure bloedingen volgens de ISTH-criteria plaats. Kleine bloedingen kwamen voor bij 6 patiënten (26.1%) in de rivaroxaban-groep en bij 6 patiënten (28.6%) in de warfarine-groep (RR 0,88; 95% BI 0,23–3,32; P = 0,85). Opmerkingen auteurs: • In deze studie wordt een vergelijkbaar effect van rivaroxaban en warfarine gevonden. Om deze hypothese te bevestigen, is echter een grotere studie met een langere follow-up en meer deelnemers noodzakelijk. • In de rivaroxaban groep zat een groter aantal patiënten met alleen een aortaklepvervanging en een kleiner aantal patiënten met eerdere beroertes. Dit kan erop wijzen dat patiënten met een lager trombo-embolisch risico willekeurig in de rivaroxabangroep zijn ingedeeld. Dit zou echter gecompenseerd kunnen worden door de hogere frequentie van atriumfibrilleren, roken en bloedingsincidenten bij patiënten in dezelfde groep. Opmerkingen KNMP: • De gebruikte dosering rivaroxaban is vergelijkbaar met de behandeling van veneuze trombo-embolie. • In tegenstelling tot de RE-ALIGN-studie zijn er alleen patiënten geselecteerd met een postoperatieve periode van ≥ 3 maanden, omdat de incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen in de eerste 90 hoger is, zelfs bij patiënten met een bioprothese.
Eikelboom JW et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013;369:1206-14. Gerandomiseerde open label studie (RE-ALIGN)	n = 168 (aantal patiënten met kunsthartklep dat dabigatran kreeg)	Resultaten • Patiënten tussen 18 en 75 jaar met een metallische aorta- en/of mitralisklepprothese werden gerandomiseerd over behandeling met dabigatran (n = 168) en warfarine (n = 84). Er was sprake van een open-labelstudie met geblindeerde vaststelling van de klinische eindpunten. 6 van de patiënten in de dabigatrangroep en 3 in de warfarinegroep gebruikten geen studiemedicatie. De startdosering van dabigatran was afhankelijk van de creatinineklaring (300 mg 2x daags bij 110 ml/minuut of hoger, 220 mg 2x daags bij 70-110 ml/minuut en 150 mg 2x daags bij 40-70 ml/minuut). De dosering werd aangepast op basis

		van een streefwaarde voor de dalconcentratie van 50-250 ng/ml. Voor warfarine werd een INR-streefwaarde van 2-3 aangehouden bij een laag tromboserisico en 2,5-3,5 bij een matig of hoog tromboserisico. De studieduur was 12 weken, waarna verlenging mogelijk was met 84 maanden. De studie werd stopgezet omdat er in de dabigatrangroep vaker trombo-embolische gebeurtenissen en bloedingen optraden. De gemiddelde gebruiksduur voor dabigatran was toen 142 dagen en voor warfarine 150 dagen. Klinische eindpunten werden bepaald volgens het intention-to-treat-principe (dus voor de hele groep, inclusief de patiënten die geen studiemedicatie gebruikten). • Het risico op bloedingen was hoger in de dabigatrangroep dan in de warfarinegroep (27% versus 12%; HR = 2,45; 95% BI: 1,23-4,86). Het risico op ernstige bloedingen (allen pericardiaal) was niet significant verhoogd. • In de dabigatrangroep trad beroerte op bij 5% van de patiënten, myocardinfarct bij 2% en kleptrombose zonder symptomen bij 3%. Geen van deze gebeurtenissen trad op in de warfarinegroep. • Er was geen significant verschil in het risico op overlijden, beroerte, 'transient ischaemic attack', systemisch embolisme of myocardinfarct. • Klinische uitkomsten waren vergelijkbaar bij analyse van alleen de patiënten die studiemedicatie gebruikten. Ze waren bovendien vergelijkbaar gedurende de studieperiode en de verlenging. Opmerkingen auteurs • De meeste trombo-embolische events vonden plaats in patiënten die startten met dabigatran binnen 7 dagen na de hartklepprothese en minder vaak in patiënten die pas na 3 maanden startten. • Mogelijk was de streefwaarde van dabigatran te laag. Deze was gebaseerd op voorkomen van trombotische events bij atriumfibrilleren.
--	--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NIV-richtlijn Antitrombotisch beleid. DOAC's bij kunstkleppen. Beoordeeld 21-04-2016.	Uitgangsvraag Is er plaats voor DOACs voor de preventie van trombo-embolieën bij patiënten met een mechanische hartklepprothese? Aanbeveling Geef bij patiënten met een mechanische hartklepprothese geen DOACs. Overwegingen In de RE-ALIGN studie werd onderzocht of dabigatran effectief en veilig is bij patiënten met mechanische klepprothesen. Deze gerandomiseerde fase-II-studie includeerde 252 patiënten die gepland waren voor implantatie van een mechanische aorta- of mitraliskunstklep (Van de Werf, 2012). Bij normale nierfunctie was de dosering dabigatran 300 mg 2dd. De controle-arm bestond uit warfarine (n=84) met een streef INR van 2,5 tot 3,5. De gemiddelde duur van behandeling met studiemedicatie was vijf maanden. De studie werd

	vroegtijdig beëindigd vanwege een hoger aantal trombo-embolische complicaties en bloedingen in de dabigatran behandelde groep. In de dabigatran behandelde groep waren negen ischemische CVA's (5%), drie myocardinfarcten (2%) en vijf kleptromboses (3%). Patiënten die met warfarine werden behandeld hadden geen trombo-embolische complicaties. De incidentie van ernstige bloedingen was bij dabigatran 4% en bij warfarine 2%. Het totaal aantal bloedingen was significant hoger bij dabigatran (27 vs. 12%, p=0,01). De trombo-embolische complicaties en ernstige bloedingen bij dabigatran gebruik traden voornamelijk op bij recent geopereerde patiënten. Dabigatran is daarom niet geschikt als alternatief voor vitamine K antagonisten en leidt bij patiënten met een (recente) mechanische aorta- of mitraliskunstklep tot meer bloedingen en trombo-embolische complicaties. Andere DOACs zijn niet onderzocht op deze indicatie.
NHG-Standaard Atriumfibrilleren (mei 2020)	Klepprothese wordt genoemd als absolute contra-indicatie voor DOAC's.
2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)	11.3 Antithrombotic management 11.3.1 Mechanical prostheses 11.3.1.1 Postoperative anticoagulation management MHVs require lifelong treatment with VKA guided by the INR.472,473 NOACs currently have no role in patients with MHVs.474

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Pradaxa (16-01-2024)	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Patiënten met een kunsthartklep bij wie antistollingsbehandeling vereist is (zie rubriek 5.1). Rubriek 5.1 <u>Klinische studies naar de preventie van trombo-embolie bij patiënten met kunsthartkleppen</u> In een fase II-onderzoek is het gebruik van dabigatran etexilaat en warfarine onderzocht bij in totaal 252 patiënten bij wie recent een kunsthartklep was geplaatst (d.w.z. deelname tijdens het postoperatieve ziekenhuisverblijf) of bij wie meer dan drie maanden eerder een kunsthartklep was geplaatst. Er werden meer trombo-embolische voorvallen (met name CVA en symptomatische/ asymptomatische kunsthartkleptrombose) en meer bloedingen waargenomen bij het gebruik van dabigatran etexilaat dan bij het gebruik van warfarine. Bij patiënten met een recent geplaatste kunsthartklep manifesteerden majeure bloedingen zich vooral als een hemorragische pericardiale uitstorting, en dit was met name het geval bij patiënten die al snel (d.w.z. op dag 3) na de operatieve plaatsing van de kunsthartklep met het gebruik van dabigatran etexilaat waren begonnen (zie rubriek 4.3).
SPC Eliquis (19-08-2024)	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen <u>Patiënten met een prothetische hartklep</u> De veiligheid en werkzaamheid van apixaban zijn niet onderzocht bij patiënten met een prothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren. Het gebruik van apixaban wordt daarom niet aanbevolen onder deze omstandigheden. Apixaban is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met een prothetische hartklep; daarom wordt het gebruik van apixaban niet aanbevolen.

SPC Lixiana (10-01-2024)	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen <u>Prothetische hartkleppen en matig-ernstige tot ernstige mitralisstenose</u> Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met mechanische hartkleppen, bij patiënten tijdens de eerste 3 maanden na implantatie van een bioprothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren, of bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige mitralisstenose. Gebruik van edoxaban bij deze patiënten wordt daarom niet aangeraden.
SPC Xarelto (12-09-2024)	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen <u>Patiënten met een klepprothese</u> Rivaroxaban mag niet worden gebruikt voor tromboprofylaxe bij patiënten die recent een transkatheter-aortakleppervanging (TAVR) hebben ondergaan. De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet onderzocht bij patiënten met een klepprothese; daarom zijn er geen gegevens die ondersteunen dat Xarelto adequate antistolling biedt in deze patiëntenpopulatie. Behandeling met Xarelto wordt voor deze patiënten niet aanbevolen.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Ja	8-11-2024