

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI  
2026****VOOR U GELEZEN****Is apixaban veiliger dan rivaroxaban?**

Apixaban of rivaroxaban: een nieuwe studie vergeleek voor de eerste keer rechtstreeks twee DOAC's. Zullen de resultaten de klinische praktijk beïnvloeden? > Hier volgt een analyse van de belangrijkste punten

**NIEUWS****Verkeerd gebruik van tirzepatide-pennen bij obesitas**

Er zijn meldingen dat patiënten bij het gebruik van tirzepatide-pennen halve dosissen toedienen en/of de restvloeistof uit de pen recupereren. Het FAGG raadt dit uitdrukkelijk af. Lees hier waarom.

**NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN****Terugbetalingsvoorwaarden**

- eplontersen (Wainzua®)
- levetiracetam (Keppra Abacus®, Keppra Orifarm®, Levetiracetam Sandoz®)

**Stopzettingen van commercialisatie**

- decitabine (Dacogen®)
- methyleergometrine (Methergin®)
- sisymbrium officinale (Euphon®)
- vaccin tegen meningokokken type C (Neisvac-C®)
- vardenafil 5mg (Vardenafil Sandoz®)

Voor u gelezen

## Is apixaban veiliger dan rivaroxaban?

Directe orale anticoagulantia (DOAC's), waaronder apixaban en rivaroxaban, zijn de meest voorgeschreven geneesmiddelen voor de aanpak van veneuze trombo-embolische events. Tot nu toe bestond er geen enkele gerandomiseerde studie die het bloedingsrisico tussen verschillende DOAC's rechtstreeks met elkaar vergeleek.

Het gaat hier dus om de eerste gerandomiseerde studie die apixaban en rivaroxaban rechtstreeks vergelijkt op het vlak van bloedingsrisico bij patiënten met acute veneuze trombo-embolie.

### Kernboodschappen

- DOAC's zijn de meest gebruikte geneesmiddelen voor de aanpak van veneuze trombo-embolische events. Tot nu toe **bestond er geen gerandomiseerde studie die het bloedingsrisico tussen verschillende DOAC's rechtstreeks vergeleek**.
- Het samengesteld primair eindpunt van 'majeure bloedingen en klinisch relevante niet-majeure bloedingen' trad na drie maanden behandeling **twee keer zo vaak op in de rivaroxabangroep** als in de apixabangroep.
- Majeure bloedingen (secundair eindpunt) traden **vaker op in de rivaroxabangroep** (2,4% versus 0,4%).
- De recidiefpercentages van veneuze trombo-embolie (VTE) waren na drie maanden behandeling laag in beide groepen ( $\approx 1\%$ ).

**Commentaar/conclusie van het BCFI:** Apixaban lijkt op korte termijn veiliger dan rivaroxaban in de behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen, met minder bloedingen, met name majeure bloedingen, en zonder verlies van werkzaamheid. Deze resultaten moeten bevestigd worden op langere termijn en in andere populaties en pathologieën.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Directe orale anticoagulantia (DOAC's), waaronder apixaban en rivaroxaban, zijn de meest voorgeschreven behandelingen voor de aanpak van veneuze trombo-embolische events. De verschillende DOAC's hebben een vergelijkbare werkzaamheid ten opzichte van de vitamine K-antagonisten (VKA's), met een lager bloedingsrisico.

Tot nu toe bestond er echter **geen gerandomiseerde studie die het bloedingsrisico tussen verschillende DOAC's rechtstreeks vergeleek**.

De COBRRRA-studie (*Comparison of Bleeding Risk between Rivaroxaban and Apixaban*) is de eerste rechtstreeks vergelijkende gerandomiseerde studie en had als onderzoeksvraag: is apixaban superieur aan rivaroxaban op het vlak van veiligheid bij patiënten met acute veneuze trombo-embolie (VTE)?

### Opzet van de studie

De COBRRRA-studie is een gerandomiseerde, open-label studie met geblindeerde evaluatie van de events. De studie werd niet gesponsord door een farmaceutisch bedrijf.

De studie werd uitgevoerd bij **volwassenen** met symptomatische **acute veneuze trombo-embolie** (longembolie of diepe veneuze trombose (DVT) van de onderste ledematen).

De patiënten kregen **gedurende 3 maanden** de volgende **behandelingen**:

- **Rivaroxaban** 15 mg 2x/dag gedurende 21 dagen, gevolgd door 20 mg 1x/dag.
- **Apixaban** 10 mg 2x/dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2x/dag.

De eindpunten waren:

- **Primair eindpunt:** **klinisch relevante bloeding**, een samengesteld eindpunt van **majeure bloeding of niet-majeure klinisch relevante bloeding**, zoals gedefinieerd volgens de criteria van de *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).
- **Secundaire eindpunten:** majeure bloeding, klinisch relevante niet-majeure bloeding, recidieven van trombo-embolische events en totale mortaliteit.

### Resultaten in het kort

In totaal werden 2 760 patiënten geïnccludeerd: 1 370 patiënten kregen apixaban, 1 390 patiënten kregen rivaroxaban.

De gemiddelde leeftijd was **58 jaar**. Beide groepen waren vergelijkbaar qua BMI (gemiddeld 29), nierfunctie (<5% van de patiënten met

klaring <50 ml/min), type trombo-embolie (meestal niet-uitgelokt) en voorgeschiedenis van trombo-embolie (ongeveer 15%).

Incidenties van de eindpunten na 3 maanden behandeling (apixaban-groep versus rivaroxaban-groep):

- **Primair eindpunt (klinisch relevante bloeding):** 3,3% in de apixaban-groep versus 7,1% in de rivaroxaban-groep (RR: 0,46; 95%-BI van 0,33 tot 0,65; statistisch significant). Dit komt overeen met een NNH (*Numer Needed to Harm*) van 26: ongeveer 26 patiënten moesten gedurende 3 maanden behandeld worden met apixaban in plaats van rivaroxaban om 1 klinisch relevante bloeding te voorkomen.
- **Secundaire eindpunten (apixaban-groep versus rivaroxaban-groep):**
  - **Majeure bloeding:** 0,4% versus 2,4% (RR: 0,16; 95%-BI van 0,06 tot 0,40). Dit komt overeen met een NNH van 50: 50 patiënten moesten gedurende 3 maanden behandeld worden met apixaban in plaats van rivaroxaban om 1 extra majeure bloeding te voorkomen.
  - **Recidief van trombo-embolische events:** 1,1% versus 1,0% (RR: 1,08; 95%-BI van 0,52 tot 2,23).
  - **Totale mortaliteit:** 0,1% versus 0,3% (RR: 0,25; 95%-BI van 0,03 tot 2,26). Er waren geen sterfgevallen door bloedingen of recidiverende veneuze trombo-embolie.

## Beperkingen van de studie

De auteurs vermelden enkele beperkingen.

Het **open-label** design kan detectiebias veroorzaken; dit risico is echter beperkt omdat klinisch relevante bloedingen duidelijk merkbaar zijn en medische advies vereisen.

De behandelingsduur was kort (3 maanden). Het is dus onbekend of de verschillen in bloedingsrisico op langere termijn aanhouden.

De resultaten zijn mogelijk **niet extrapoleerbaar naar hoogrisicopopulaties** die werden uitgesloten, zoals patiënten met kanker-gerelateerde trombose, klinisch relevante nier- of leverinsufficiëntie, of een lichaamsgewicht >120 kg.

De **etnische diversiteit** tussen de groepen was **beperkt**.

De studie had **onvoldoende power** om verschillen in recidief van veneuze trombo-embolie aan te tonen.

## Commentaar van het BCFI

Met de COBRRRA-studie beschikken we eindelijk over een **gerandomiseerde, rechtstreeks vergelijkende studie van twee DOAC's**. Bovendien werd deze studie gefinancierd door een neutrale instantie. De resultaten onderstrepen het nut en de noodzaak van vergelijkende studies.

Op korte termijn (3 maanden) **lijkt apixaban veiliger dan rivaroxaban**, met significant minder bloedingen, met name majeure bloedingen (NNH 50), en zonder verlies van werkzaamheid. De langere oplaadfase met rivaroxaban (oplaaddosis gedurende 21 dagen) dan met apixaban (oplaaddosis gedurende 7 dagen) zou deels het hogere bloedingsrisico met rivaroxaban kunnen verklaren.

Deze bevindingen moeten **bevestigd worden op langere termijn** en in **meer diverse populaties met een hoger risico** (zoals oudere patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten met polyfarmacie).

Apixaban moet tweemaal per dag worden ingenomen. Enerzijds heeft dit mogelijk een impact op de therapietrouw (therapietrouw was inderdaad lager in de apixaban-groep dan in de rivaroxaban-groep). Anderzijds leidt het overslaan van één enkele dosis apixaban slechts tot een gedeeltelijk verlies van effect. Dit vereist verder onderzoek.

Er is nood aan bijkomende rechtstreekse vergelijkingen tussen **alle DOAC's, met inbegrip van dabigatran en edoxaban**. Ook bij **patiënten met voorkamerfibrillatie** zijn direct vergelijkende studies absoluut noodzakelijk, aangezien het bij deze frequente aandoening vaak gaat om een oudere populatie met polymedicatie met een hoog risico op trombose en op bloeding.

## Over welke specialiteiten gaat het?

- Apixaban: Eliquis<sup>®</sup> (zie Repertorium).
- Rivaroxaban: Rivaroxaban(e), Xarelto<sup>®</sup> (zie Repertorium).

## Bronnen

- Castellucci, Lana A., et al. "Bleeding risk with apixaban vs. rivaroxaban in acute venous thromboembolism." *New England Journal*

*of Medicine* 394.11 (2026): 1051-1060.

- Moores, Lisa K. "The COBRRRA Trial—Ending the Venous Thromboembolism Safety Toss-up." *New England Journal of Medicine* 394.11 (2026): 1123-1124.
-

Nieuws

## Verkeerd gebruik van tirzepatide-pennen bij obesitas

**Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) ontving meldingen van verkeerd gebruik van voorgevulde pennen met tirzepatide in het kader van obesitas.**

- Uit één voorgevulde pen met 4 dosissen tirzepatide worden soms 8 halve dosissen toegediend, bijvoorbeeld 8 dosissen van 2,5 mg in plaats van de voorziene 4 dosissen van 5 mg.
- Daarnaast trachten sommige patiënten de restvloeistof in de pen te recupereren als “extra” dosis, op sociale media ook de “golden dose” genoemd. Patiënten recupereren deze “extra” dosis door bijvoorbeeld de pen te openen en een insulinespuit te gebruiken.

Een verklaring voor het verkeerd gebruik is dat patiënten zo trachten kosten te besparen (tirzepatide wordt niet terugbetaald in de indicatie obesitas). **Ook met de andere GLP-1-analogen bij obesitas zijn er vermoedens** dat sommige patiënten meer doses trachten te bekomen om kosten te besparen.

**Het FAGG raadt deze praktijken uitdrukkelijk af.** De nauwkeurigheid van de dosis kan niet gegarandeerd worden (risico op te lage of te hoge dosis). Daarenboven is een infectierisico niet uit te sluiten wanneer naaldjes meerdere keren worden gebruikt, wanneer de pen wordt geopend en een andere spuit wordt gebruikt om de restvloeistof te recupereren, en wanneer de maximum bewaartijd/gebruikstijd overschreden wordt.

De SKP's geven duidelijke instructies:

- SKP's tirzepatide en semaglutide:
  - de restvloeistof niet recupereren: ze is **onvoldoende** als extra dosis.
  - de bewaringstermijn en -omstandigheden respecteren:
    - tirzepatide (Mounjaro® Kwikpen): na eerste gebruik de pen gedurende maximum 30 dagen gebruiken en bewaren bij kamertemperatuur.
    - semaglutide (Wegovy FlexTouch®): na eerste gebruik de pen gedurende maximum 6 weken gebruiken en bewaren bij kamertemperatuur of in de koelkast.
  - altijd een nieuwe naald voor elke injectie gebruiken (om infecties en verstopping van de naald te voorkomen).
- SKP liraglutide (Saxenda®):
  - de bewaringstermijn en -omstandigheden respecteren: na eerste gebruik de pen gedurende maximum 1 maand gebruiken en bewaren bij kamertemperatuur of in de koelkast.
  - altijd een nieuwe naald voor elke injectie gebruiken (om infecties en verstopping van de naald te voorkomen).

### Over welke specialiteiten gaat het?

- Tirzepatide-specialiteit met indicatie obesitas: Mounjaro® Kwikpen (4 dosissen per voorgevulde pen) (zie Repertorium) (NB Mounjaro® heeft ook als indicatie diabetes)
- Semaglutide-specialiteit met indicatie obesitas: Wegovy® FlexTouch (4 dosissen per voorgevulde pen) (zie Repertorium)
- Liraglutide-specialiteit met indicatie obesitas: Saxenda® (voorgevulde pen bevat 18 mg in 3 ml) (zie Repertorium)

Nieuwigheden geneesmiddelen

**Nieuwigheden geneesmiddelen mei 2026****Terugbetalingsvoorwaarden**

- eplontersen (Wainzua®)
- levetiracetam (Keppra Abacus®, Keppra Orifarm®, Levetiracetam Sandoz®)

**Stopzettingen van commercialisatie**

- decitabine (Dacogen®)
- methylergometrine (Methergin®)
- sisymbrium officinale (Euphon®)
- vaccin tegen meningokokken type C (Neisvac-C®)
- vardenafil 5 mg (Vardenafil Sandoz®)

: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities*: RMA) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

: contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

: contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 30 april 2026 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van juni 2026.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 22 mei 2026 aangepast.

**Terugbetalingsvoorwaarden****eplontersen (Wainzua®)**

Eplontersen (Wainzua®, aflevering in het ziekenhuis) wordt voortaan terugbetaald in categorie voor de behandeling van polyneuropathie bij volwassen patiënten met erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloidose.

**levetiracetam (Keppra Abacus®, Keppra Orifarm®, Levetiracetam Sandoz®)**

De terugbetalingsvoorwaarden van het generisch geneesmiddel en van de beschikbare specialiteiten voor parallelvoer of parallelle distributie van Keppra® zijn gewijzigd. Deze specialiteiten werden vroeger terugbetaald in categorie en vanaf nu in categorie . Keppra® zelf wordt nog steeds terugbetaald in categorie .

**Stopzettingen van commercialisatie**

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de [website van het FAGG-FarmaStatus](#).

**decitabine (Dacogen®)**

Decitabine (Dacogen®), een pyrimidine-analoog, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het had als indicatie de behandeling van volwassenen met acute myeloïde leukemie. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van decitabine, maar andere pyrimidine-

analogen zijn beschikbaar, zie [13.1.2.3. Pyrimidine-analogen](#).

### **methylergometrine (Methergin®)**

Methylergometrine (Methergin®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Het had als indicatie de behandeling van uterusatonie en van bloedingen tijdens of na de derde fase van de bevalling, tijdens een keizersnede of na een abortus. Methylergometrine heeft ook als indicatie de behandeling van subinvolutio uteri, lochiometra en postpartum bloedingen. Er zijn geen moederkoornalkaloiden meer beschikbaar als alternatief, maar een specialiteit op basis van oxytocine heeft ook de behandeling van postpartumbloedingen als indicatie, zie [6.4.1. Oxytocica](#).

### **sisymbrium officinale (Euphon®)**

Sisymbrium officinale (Euphon®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Het was beschikbaar als zuigpastilles op basis van Erysimum met als indicatie de behandeling van droge hoest en heesheid. Er bestaat geen geneesmiddel meer op basis van Erysimum, maar wel voedingssupplementen die verkrijgbaar zijn bij de apotheek. Acute of subacute hoest vereist meestal geen medicamenteuze behandeling. De werkzaamheid van antitussiva bij droge hoest is onvoldoende onderbouwd, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Er moet altijd worden gezocht naar de oorzaak van de hoest: in de meeste gevallen gaat het om een zelflimiterende acute luchtweginfectie, zie [4.2.1. Antitussiva](#).

### **vaccin tegen meningokokken type C (Neisvac-C®)**

Het vaccin tegen meningokokken type C (Neisvac-C) wordt niet meer gecommercialiseerd. Het had als indicatie actieve immunisatie vanaf de leeftijd van 2 maanden, ter preventie van invasieve ziekten veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* van serogroep C.

Een monovalent vaccin tegen serotype C bestaat nu niet meer, maar er zijn tetravalente vaccins tegen serogroepen A, C, W en Y beschikbaar als alternatief.

De Hoge Gezondheidsraad beveelt een vaccinatie tegen serogroepen A, C, W en Y aan op de leeftijd van 15 maanden, gevolgd door een bijkomende vaccinatie op de leeftijd van 15-16 jaar.

Meningokokkenmeningitis is endemisch in de gordel ten zuiden van de Sahara. Vaccinatie tegen meningokokken A, C, W en Y is aangewezen bij personen die tijdens het droge seizoen in de landen van de subsaharische meningitisgordel reizen en er in nauw contact komen met de plaatselijke bevolking, of er gedurende meer dan 4 weken verblijven, of verblijven bij mensen met sikkelcelanemie of asplenie.

De autoriteiten in Saoedi-Arabië eisen vaccinatie tegen meningokokken A, C, W en Y voor pelgrims naar Mekka (vanaf de leeftijd van 2 jaar), zie [12.1.2.5. Vaccin tegen meningokokkeninfecties](#)

### **vardenafil 5mg (Vardenafil Sandoz®)**

Vardenafil 5mg (Vardenafil Sandoz®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Het had als indicatie in de SKP de behandeling van erectiestoornissen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van vardenafil 5mg, maar wel een deelbare specialiteit op basis van vardenafil 10mg indien een sterkte van 5mg gewenst is, zie [7.3.1. Fosfodiësterase type 5-inhibitoren](#).

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.