



RIZIV

Consensusvergadering - 30 november 2017

Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie)



SAMENVATTING VAN HET  
LITERATUURONDERZOEK



**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**  
Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

**Het rationeel gebruik van directe orale anticoagulantia (DOAC's) of vitamine  
K-antagonisten (VKA's) bij voorkamerfibrillatie (trombo-embolische  
preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire  
preventie)**

Systematisch onderzoek naar  
de gegevens in de  
wetenschappelijke literatuur:  
syntheserapport

**Consensusvergadering**  
30 November 2017  
Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)  
Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka en werd opgevolgd door een leescomité.

### **Onderzoekers**

*Hoofdonderzoeker*

Griet Goesaert MD, vzw Farmaka asbl

*Mede-onderzoekers*

Bérengère Couneson, PharmD, vzw Farmaka asbl

Natasja Mortier MD, vzw Farmaka asbl

### **Leescomité**

Thierry Christiaens, MD, PhD, Prof. (UGent; BCFI- Heymans Instituut Gent)

André Crismer, MD (ULg)

Jonathan Douxfils, PharmD, PhD (UNamur)

Bert Vaes, MD, PhD (KULeuven)

### **Secretariaat en informatica**

Stijn Dumon, vzw Farmaka asbl

### **Vertaling**

Marian & Alain Thysebaert - De Coene (NL/FR)

# Inhoudsopgave

<b>INHOUDSOPGAVE</b> .....	<b>3</b>
<b>AFKORTINGEN</b> .....	<b>7</b>
<b>1 METHODOLOGIE</b> .....	<b>9</b>
1.1 INLEIDING .....	9
1.2 JURYVRAGEN .....	9
1.3 OPDRACHT VAN DE LITERATUURGROEP .....	12
1.3.1 <i>Populaties</i> .....	12
1.3.2 <i>Interventies</i> .....	12
1.3.3 <i>Eindpunten</i> .....	12
1.3.4 <i>Specifieke onderzoeksvragen</i> .....	13
1.3.4.1 Voorkamerfibrillatie .....	13
1.3.4.2 Veneuze trombo-embolie (DVT en LE) .....	13
1.3.4.3 Therapietrouw .....	14
1.3.4.4 Overschakelen van een DOAC op een VKA of van een VKA op een DOAC .....	14
1.3.4.5 Opschorting van orale anticoagulantia en overbrugging .....	14
1.3.5 <i>Studietypes</i> .....	14
1.3.6 <i>Richtlijnen</i> .....	15
1.4 ZOEKSTRATEGIE .....	17
1.4.1 <i>Principes van de systematische zoekstrategie</i> .....	17
1.4.2 <i>Brondocumenten</i> .....	17
1.4.3 <i>Details zoekstrategie</i> .....	18
1.5 SELECTIEPROCEDURE .....	19
1.6 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE .....	19
1.7 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN .....	22
<b>2 KRITISCHE REFLECTIES VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP</b> .....	<b>23</b>
2.1 OPMERKINGEN BIJ DE RICHTLIJNEN .....	23
2.2 RISICO VAN CVA VERSUS BLOEDINGSRISICO MET OAC BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE .....	23
2.3 RISICO VAN RECURRENT VTE VERSUS BLOEDINGSRISICO MET OAC BIJ VTE .....	24
2.4 VERTEGENWOORDIGEN DE STUDIEGEGEVENS DE SITUATIE IN HET ECHE LEVEN? .....	24
2.4.1 <i>Leeftijd</i> .....	24
2.4.2 <i>Nierfunctie</i> .....	24
2.4.3 <i>Andere risicofactoren/andere specifieke populaties</i> .....	25
2.4.4 <i>CHADS<sub>2</sub></i> .....	25
2.4.5 <i>VTE</i> .....	25
2.4.6 <i>Bloedingsrisico</i> .....	25
2.4.7 <i>INR</i> .....	26
2.4.8 <i>Follow-up in de studies</i> .....	26
2.5 MONITORING .....	26
2.6 THERAPIETROUW: ADHERENTIE EN PERSISTENTIE .....	26
2.7 LEVENSKWALITEIT, VOORKEUR VAN DE PATIËNT .....	27
2.8 KOSTENEFFECTIVITEIT .....	27
2.9 SWITCHING .....	27
2.10 STUDIEKWALITEIT EN METHODOLOGISCHE PROBLEMEN .....	28
2.10.1 <i>Studie design</i> .....	28
2.10.2 <i>Sponsoring</i> .....	28
2.10.3 <i>Vergelijkingen</i> .....	28
2.10.4 <i>Heterogeniteit</i> .....	28
2.10.5 <i>DOAC vs VKA</i> .....	28
2.10.6 <i>Duur van de behandeling met DOAC's</i> .....	28
2.11 ENKELE METHODOLOGISCHE KWESTIES TOEGELICHT .....	29
2.11.1 <i>GRADE</i> .....	29

2.11.2	<i>Primair eindpunt – secundair eindpunt</i> .....	29
2.11.3	<i>Number needed to treat</i> .....	29
2.11.4	<i>Non-inferioriteitsstudies</i> .....	29
2.11.5	<i>Observationele studies</i> .....	30
2.11.6	<i>Statistisch significant versus klinisch relevant</i> .....	31
<b>3</b>	<b>RICHTLIJNEN</b> .....	<b>33</b>
3.1	ALGEMENE INFORMATIE OVER DE GESELECTEERDE RICHTLIJNEN.....	33
3.1.1	<i>Voor voorkamerfibrillatie</i> .....	33
3.1.2	<i>Voor veneuze trombo-embolie</i> .....	33
3.2	VOORKAMERFIBRILLATIE .....	34
3.2.1	<i>Therapietrouw</i> .....	34
3.2.2	<i>Keuze van eerste behandeling: starten met een VKA of een DOAC?</i> .....	34
3.2.3	<i>Overschakelen van een VKA op een DOAC of omgekeerd</i> .....	37
3.2.4	<i>Keuze tussen DOAC'S</i> .....	38
3.3	DIEPE VENEUZE TROMBOSE EN LONGEMBOLIE .....	39
3.3.1	<i>Therapietrouw</i> .....	39
3.3.2	<i>Keuze van eerste behandeling: DOAC's of VKA's?</i> .....	39
3.3.3	<i>Behandelingsduur</i> .....	40
3.3.4	<i>Overschakelen van een VKA op een DOAC of omgekeerd</i> .....	40
3.4	OVERBRUGGING ('BRIDGING').....	41
<b>4</b>	<b>VOORKAMERFIBRILLATIE. SAMENVATTING EN CONCLUSIES</b> .....	<b>43</b>
4.1	DOAC'S VERSUS VKA. INFORMATIE UIT RCT'S .....	43
4.1.1	<i>Vergelijking van de populaties in de DOAC RCT's</i> .....	43
4.1.2	<i>Apixaban 5 mg 2x/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie</i> .....	44
4.1.3	<i>Dabigatran 110 mg 2x/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie</i> .....	46
4.1.4	<i>Dabigatran 150 mg 2x/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie</i> .....	49
4.1.5	<i>Edoxaban 60 mg/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie</i> .....	52
4.1.6	<i>Edoxaban 30 mg/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie</i> .....	54
4.1.7	<i>Rivaroxaban 20 mg/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie</i> .....	57
4.2	DOAC'S VERSUS VKA. INFORMATIE UIT META-ANALYSES.....	59
4.2.1.1	CVA/systemische embolie .....	59
4.2.1.2	Mortaliteit .....	59
4.2.1.3	Majeure bloedingen .....	59
4.2.1.4	Gastro-intestinale bloedingen .....	60
4.2.1.5	Myocardinfarct .....	60
4.3	DOAC VERSUS DOAC BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE. INFORMATIE UIT OBSERVATIONELE STUDIES .....	61
4.3.1	<i>Apixaban versus dabigatran</i> .....	61
4.3.1.1	Beroerte .....	61
4.3.1.2	Majeure bloedingen .....	61
4.3.2	<i>Apixaban versus rivaroxaban</i> .....	62
4.3.2.1	Beroerte .....	62
4.3.2.2	Majeure bloedingen .....	62
4.3.3	<i>Dabigatran versus rivaroxaban</i> .....	62
4.3.3.1	Beroerte/systemische embolie.....	62
4.3.3.2	Mortaliteit .....	62
4.3.3.3	Myocardinfarct .....	62
4.3.3.4	Bloedingen.....	62
4.4	DOAC'S BIJ OUDERE PATIËNTEN MET VOORKAMERFIBRILLATIE.....	64
4.4.1	<i>Informatie uit RCT's</i> .....	64
4.4.1.1	Apixaban.....	64
4.4.1.2	Dabigatran .....	64
4.4.1.3	Edoxaban .....	65
4.4.1.4	Rivaroxaban.....	65
4.4.2	<i>Informatie uit meta-analyses</i> .....	66
4.4.2.1	Beroerte/systemische embolie.....	66
4.4.2.2	Bloedingen.....	66
4.5	DOAC'S BIJ PATIËNTEN MET VERMINDERDE NIERFUNCTIE EN VOORKAMERFIBRILLATIE .....	67

4.5.1	<i>Informatie uit RCT's: analyses volgens de initiële nierfunctie</i>	67
4.5.1.1	Apixaban	67
4.5.1.2	Dabigatran	67
4.5.1.3	Edoxaban	68
4.5.1.4	Rivaroxaban	69
4.5.2	<i>Informatie uit RCT's: verandering van nierfunctie tijdens de studie</i>	69
4.5.3	<i>Informatie uit meta-analyses</i>	69
4.5.3.1	Beroerte/systemische embolie	69
4.5.3.2	Bloedingen	69
4.6	DABIGATRAN EN HET RISICO VAN MYOCARDINFARCT	71
4.6.1	<i>RCT's</i>	71
4.6.2	<i>Meta-analyses</i>	72
4.6.3	<i>Observationele studies</i>	73
4.6.4	<i>GRADE en bijkomende opmerkingen</i>	74
<b>5</b>	<b>VTE. SAMENVATTING EN CONCLUSIES</b>	<b>75</b>
5.1	DOAC'S VERSUS STANDAARDBEHANDELING IN DE (INITIËLE EN) VERLENGDE BEHANDELING VAN VTE. RCT'S	75
5.1.1	<i>Apixaban versus enoxaparine/warfarine voor acute VTE</i>	75
5.1.2	<i>Dabigatran versus warfarine voor acute VTE na 5-9 dagen initiële behandeling</i>	77
5.1.3	<i>Edoxaban versus enoxaparine/warfarine voor acute VTE, na minstens 5 dagen initiële behandeling</i>	79
5.1.4	<i>Rivaroxaban versus enoxaparine/vitamine K-antagonist voor acute VTE</i>	81
5.2	DOAC'S VERSUS STANDAARDBEHANDELING IN DE (INITIËLE EN) VERLENGDE BEHANDELING VAN VTE. META-ANALYSES	83
5.2.1	<i>Recidief van VTE</i>	83
5.2.2	<i>Bloedingen</i>	83
5.3	DOAC'S VERSUS STANDAARDBEHANDELING BIJ OUDERE PATIËNTEN MET ACUTE VTE. INFORMATIE UIT RCT'S	84
5.3.1	<i>Apixaban</i>	84
5.3.2	<i>Dabigatran</i>	84
5.3.3	<i>Edoxaban</i>	84
5.3.4	<i>Rivaroxaban</i>	84
5.4	DOAC'S VERSUS STANDAARDBEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET NIERINSUFFICIËNTIE EN ACUTE VTE. INFORMATIE UIT RCT'S	85
5.4.1	<i>Apixaban</i>	85
5.4.2	<i>Dabigatran</i>	85
5.4.3	<i>Edoxaban</i>	85
5.4.4	<i>Rivaroxaban</i>	85
5.5	DOAC'S VERSUS WARFARINE BIJ ACUTE VTE, VOLGENS DE CTTR (CENTER'S TIME IN THE THERAPEUTIC RANGE)	86
5.5.1	<i>Apixaban</i>	86
5.5.2	<i>Dabigatran</i>	86
5.5.3	<i>Edoxaban</i>	86
5.5.4	<i>Rivaroxaban</i>	86
5.6	OVERSCHAKELLEN BIJ VTE	87
5.7	HEPARINE MET LAAG MOLECULAIR GEWICHT VERSUS VITAMINE K-ANTAGONIST BIJ ACUTE VTE	88
5.7.1	<i>LMWH versus VKA bij alle patiënten met VTE</i>	88
5.7.2	<i>LMWH versus VKA bij niet-kankerpatiënten</i>	90
5.8	DOAC'S VERSUS VKA IN DE VERLENGDE BEHANDELING TER PREVENTIE VAN RECIDIEF VAN VTE	91
5.8.1	<i>Dabigatran versus warfarine na minstens 3 maanden verlengde behandeling met anticoagulantia</i>	91
5.9	SAMENVATTING EN CONCLUSIES. BEHANDELINGSDUUR NA VTE	93
5.9.1	<i>Behandelingsduur met VKA of DOAC. Meta-analyses</i>	93
5.9.2	<i>Behandelingsduur met DOAC's. RCT's</i>	96
5.9.2.1	<i>Apixaban versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia</i>	96
5.9.2.2	<i>Dabigatran versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia</i>	98
5.9.2.3	<i>Rivaroxaban versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia</i>	101
<b>6</b>	<b>OVERBRUGGING ('BRIDGING'). SAMENVATTING EN CONCLUSIES</b>	<b>103</b>
6.1	SYSTEMATISCHE REVIEW	103
6.2	INFORMATIE UIT RCT'S	104

<b>7</b>	<b>OVERSCHAKELEN. SAMENVATTING EN CONCLUSIES.....</b>	<b>107</b>
7.1	OPGELET BIJ HET OVERSCHAKELEN VAN HET ENE ANTICOAGULANS OP HET ANDERE.....	107
7.2	REDENEN OM OVER TE SCHAKELEN .....	107
7.3	HOE OVERSCHAKELEN.....	107
<b>8</b>	<b>ADHERENTIE EN PERSISTENTIE AAN ORALE ANTICOAGULANTIA. SAMENVATTING EN CONCLUSIES ....</b>	<b>109</b>
8.1	DEFINITIES .....	109
8.2	ADHERENTIE EN PERSISTENTIE BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE: RCT'S.....	109
8.3	ADHERENTIE EN PERSISTENTIE BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE: OBSERVATIONELE STUDIES.....	110
8.3.1	<i>Persistentie, niet-persistentie, stoppen .....</i>	<i>110</i>
8.3.2	<i>'Percentage of days covered' .....</i>	<i>111</i>
8.3.3	<i>Medicatiebezitratie ('medication possession ratio') .....</i>	<i>111</i>
8.4	IMPACT VAN ADHERENTIE EN PERSISTENTIE OP KLINISCHE RESULTATEN BIJ VKF: OBSERVATIONELE STUDIES.....	112
8.5	IMPACT VAN TIJD BINNEN DE THERAPEUTISCHE MARGE (TTR) OP KLINISCHE RESULTATEN BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE.....	113
8.5.1	<i>Informatie uit RCT's.....</i>	<i>113</i>
8.5.1.1	<i>Beroerte/systemische embolie.....</i>	<i>113</i>
8.5.1.2	<i>Majeure bloedingen .....</i>	<i>113</i>
8.5.1.3	<i>Intracraniale bloedingen .....</i>	<i>114</i>
8.5.2	<i>Informatie uit observationele studies.....</i>	<i>114</i>
8.6	ADHERENTIE EN PERSISTENTIE BIJ VTE: RCT'S.....	115
8.7	ADHERENTIE EN PERSISTENTIE BIJ VTE: OBSERVATIONELE STUDIES.....	116
8.8	IMPACT VAN ADHERENTIE EN PERSISTENTIE OP KLINISCHE RESULTATEN BIJ VTE: OBSERVATIONELE STUDIES.....	116
8.9	LAGE ONDERHOUDSDOSIS VAN DOAC'S.....	117
8.10	INTERVENTIES OM THERAPIETROUW TE VERBETEREN .....	118
8.10.1	<i>Educatieve en gedragsinterventies .....</i>	<i>118</i>
8.10.2	<i>Controle op de plaats van verzorging (POC) voor VKA.....</i>	<i>118</i>
8.10.3	<i>Antistolling begeleid door de apotheker .....</i>	<i>119</i>
<b>9</b>	<b>ONGEWENSTE EFFECTEN.....</b>	<b>121</b>
9.1	HEPARINES MET LAAG MOLECULAIR GEWICHT.....	121
9.2	VITAMINE K-ANTAGONISTEN.....	121
9.3	DIRECTE ORALE ANTICOAGULANTIA (DOAC'S) .....	122
9.3.1	<i>Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de productkenmerken: apixaban.....</i>	<i>123</i>
9.3.2	<i>Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de productkenmerken: dabigatran.....</i>	<i>125</i>
9.3.3	<i>Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de productkenmerken: edoxaban.....</i>	<i>127</i>
9.3.4	<i>Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de productkenmerken: rivaroxaban .....</i>	<i>129</i>
	<b>REFERENTIES .....</b>	<b>131</b>



## Afkortingen

AE	adverse events
AF	atrial fibrillation
ALT	alanine aminotransferase
AR	absolute risk
ARD	absolute risk difference
ARR	absolute risk reduction
ASA	acetyl salicylic acid
AST	aspartate aminotransferase
AT	serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase
<i>BI</i>	<i>betrouwbaarheidsinterval</i>
BID	twice daily
CES	compression elastic stocking
CI	confidence interval
CO	cross-over
CrCl	creatinine clearance
CRNM	clinically relevant non major
CVA	<i>cerebrovasculair accident</i>
DB	double blind
DBP	diastolic blood pressure
DTI	direct thrombin inhibitor
DOAC	direct oral anticoagulant <i>directe orale anticoagulantia</i>
DUS	duplex ultrasound
DVT	deep vein thrombosis <i>diepe veneuze trombose</i>
eCrCl	estimated creatinine clearance
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FXaI	factor Xa inhibitor
GCS	graduated compression stockings
GE	gastroenteric
HIT	heparin induced thrombocytopenia
HR	hazard ratio
INR	international normalized ratio
IPC	intermittent pneumatic compression
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	intention to treat analysis
LE	longembool
LMWH	low molecular weight heparin
MA	meta-analysis
MI	myocardial infarct <i>myocardinfarct</i>
mITT	modified intention to treat
n	number of patients

N	number of studies
NA	not applicable
NNH	number needed to harm
NNT	number needed to treat
NOAC	new oral anticoagulant
NR	not reported
NS	not statistically significant
NT	no statistical test
NVAF	non valvular atrial fibrillation
OA	oral anticoagulation
OAC	oral anticoagulation <i>orale anticoagulantia/orale anticoagulatie</i>
OL	open label
OR	odds ratio
PA	pulmonary angiogram
PE	pulmonary embolism
PG	parallel group
PO	primary outcome
PPA	per protocol analysis
PTS	post-thrombotic syndrome
RCT	randomized controlled trial <i>gerandomiseerde gecontroleerde studie</i>
RR	relative risk
SB	single blind
SBP	systolic blood pressure
SE	systemic embolism <i>systemisch embool</i>
SS	statistically significant
THR	total hip replacement
TKR	total knee replacement
TTR	time in therapeutic range <i>tijd binnen de therapeutische marge</i>
UFH	unfractionated heparin
ULN	upper limit of the normal range
VKA	vitamin K antagonists <i>vitamin K antagonisten</i>
VKF	<i>voorkamerfibrillatie</i>
VTE	venous thromboembolism <i>veneuze trombo-embolie</i>

# 1 Methodologie

## 1.1 Inleiding

Dit systematisch literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering over **“Het rationeel gebruik van directe orale anticoagulantia (DOAC's) of vitamine K-antagonisten (VKA's) bij voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie)”**, die op 30 november 2017 zal plaatsvinden.

## 1.2 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

### Vraag 1

Hoe moet de therapietrouw/adherentie voor een behandeling met orale anticoagulantia worden gevolgd en hoe kan die worden verbeterd?

### Vraag 2

In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke gevalideerde keuze geniet dan de voorkeur: een VKA of een DOAC (werkzaamheid/veiligheid/toezicht/therapietrouw/doeltreffendheid)?

### Vraag 3

In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van een VKA op een DOAC (of omgekeerd)?

### Vraag 4

In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, indien er voor een DOAC wordt geopteerd, welke zijn de argumenten om het ene DOAC boven het andere te verkiezen?

### Vraag 5

In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een anticoagulantia-behandeling worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien?

### Vraag 6

In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie), welke anticoagulantia-behandeling moet bij voorkeur worden opgestart (werkzaamheid/veiligheid/toezicht/therapietrouw)?

### Vraag 7

In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie) met indicatie voor de behandeling met anticoagulantia, hoelang moet die behandeling duren (op basis van welke criteria)?

### Vraag 8

In geval van longembolie, welke anticoagulantia-behandeling geniet de voorkeur (werkzaamheid/veiligheid/toezicht/therapietrouw)?

### Vraag 9

In geval van longembolie met indicatie voor een anticoagulantia-behandeling, hoelang moet die behandeling duren (op basis van welke criteria)?

Vraag 10

In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van een VKA op een DOAC (of omgekeerd)?

Vraag 11

In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een anticoagulantbehandeling worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien?

Voor de juryleden: De antwoorden op deze vragen zijn te vinden in de volgende hoofdstukken van dit document:

Question	Chapters
question 1 Adherence	Guidelines - Summaries chapter 3.2.1 and 3.3.1 - Details (Appendices Full Document – English) chapters 10.3.1 Studies - Summaries chapter 8 - Details (Appendices Full Document – English) chapters 20 and 21 and 22
question 2 AF - VKA or DOAC	Guidelines - Summaries chapter 3.2.2 - Details (Appendices Full Document – English) 10.2.2 Studies - Summaries chapter 4 and 9 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 11 and 12  + information from question 1
question 3 AF - Switching	Guidelines - Summaries 3.2.2 and 3.3.4 - Details (Appendices Full Document – English) 10.2.3 and 10.3.4 Studies - Summaries chapter 7 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 19
question 4 DOAC vs DOAC	Guidelines - Summaries chapter 3.2.4 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 10.2.4 Studies - Summaries chapter 4.3 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 13
question 5 Bridging	Guidelines - Summaries chapter 3.4 - Details (Appendices Full Document – English) 10.4 Studies - Summaries chapter 6

	- Details (Appendices Full Document – English) chapter 18
question 6 and 8 VTE – VKA or DOAC	Guidelines - Summaries chapter 3.3.2 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 10.3.2 Studies Summaries chapter 5 and 9 Details (Appendices Full Document – English) chapter 14 and 15 and 16  + information from question 1
question 7 and 9 VTE - duration	Guidelines - Summaries chapter 3.3.3 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 10.3.3 Studies - Summaries chapter 5.9 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 17
question 10 VTE - switching	Guidelines - Summaries 3.3.4 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 10.3.4 Studies - Summaries chapter 7 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 19
question 11 VTE - bridging	Guidelines - Summaries chapter 3.4 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 1.04 Studies - Summaries chapter 6 - Details (Appendices Full Document – English) chapter 18

## 1.3 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

### 1.3.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:

- Patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) die een behandeling met anticoagulantia nodig hebben
- Patiënten die een veneuze trombo-embolie (VTE) hebben doorgemaakt, meer bepaald een diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (LE)

Er wordt speciale aandacht besteed aan patiënten met chronische nierinsufficiëntie en oudere patiënten.

Kinderen en zwangere vrouwen worden geëxcludeerd.

### 1.3.2 Interventies

De volgende anticoagulantia worden bestudeerd:

DOAC	VKA	LMWH
Apixaban	Acenocoumarol	Dalteparine
Dabigatran	Fenprocoumon	Enoxaparine
Edoxaban	Warfarine	Nadroparine
Rivaroxaban		Tinzaparine

### 1.3.3 Eindpunten

De volgende eindpunten worden gerapporteerd:

Voorkamerfibrillatie	Werkzaamheid
	<u>Mortaliteit door alle oorzaken<sup>1</sup></u> , cardiovasculaire mortaliteit
	<u>Beroerte, TIA, systemische embolie</u>
	<u>AMI</u> , andere relevante cardiale eindpunten
	<u>Hemorragische beroerte</u>
	Veiligheid
	<u>Majeure bloeding</u>
Klinisch relevante bloeding	
<u>Intracraniale bloeding</u>	
<u>Gastro-intestinale bloeding</u>	
Andere relevante ongewenste effecten	
Therapietrouw	
Aantal ingenomen doses	
TTR	
Andere relevante eindpunten betreffende de therapietrouw	

<sup>1</sup> De onderstreepte eindpunten worden bij voorkeur in het synthesedocument gerapporteerd.

Veneuze trombo-embolie	<b>Werkzaamheid</b>
	Mortaliteit door alle oorzaken Symptomatische / niet-symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) Symptomatische / niet-symptomatische longembolie (LE)
	<b>Veiligheid</b>
	Majeure bloeding Klinisch relevante bloeding Intracraniale bloeding Gastro-intestinale bloeding Post-trombotisch syndroom (PTS) Andere relevante ongewenste effecten
	<b>Therapietrouw</b>
	TTR Aantal ingenomen doses Voortijdig stoppen van bestudeerd geneesmiddel

### 1.3.4 Specifieke onderzoeksvragen

Op verzoek van het organiserend comité concentreert het *literatuuroverzicht* zich op de volgende onderzoeksvragen.

#### 1.3.4.1 Voorkamerfibrillatie

##### DOAC versus VKA

- Informatie uit richtlijnen, MA's, SR's en RCT's

##### DOAC versus DOAC

- Informatie uit richtlijnen, MA's, SR's, RCT's en cohortstudies<sup>2</sup>

*Het organiserend comité is vooral geïnteresseerd in de informatie over de individuele DOAC's.*

*Om methodologische redenen worden de meta-analyses die verschillende DOAC's poolen als minder belangrijk voor dit rapport beschouwd.*

#### 1.3.4.2 Veneuze trombo-embolie (DVT en LE)

##### DOAC versus VKA

##### DOAC versus LMWH

##### VKA versus LMWH

- Informatie uit richtlijnen, MA's, SR's en RCT's

##### DOAC versus DOAC

- Informatie uit richtlijnen, MA's, SR's, RCT's en cohortstudies<sup>2</sup>

##### Vergelijkingen van verschillende behandelingsduur van OAC's

- Informatie uit richtlijnen, MA's, SR's en RCT's

*Het organiserend comité is vooral geïnteresseerd in de informatie over de individuele DOAC's.*

*Om methodologische redenen worden de meta-analyses die verschillende DOAC's poolen als minder belangrijk voor dit rapport beschouwd.*

<sup>2</sup> Observationale studies die DOAC's versus VKA's vergelijken, worden niet geïnccludeerd. De beslissing van de arts om aan een specifieke patiënt ofwel een DOAC ofwel een VKA te geven, is een belangrijke bias, die het heel moeilijk maakt om betrouwbare conclusies uit deze gegevens te trekken.

### 1.3.4.3 Therapietrouw

#### Hoe de therapietrouw aan OAC's opvolgen en controleren?

- Informatie uit richtlijnen

#### Hoe de therapietrouw aan OAC's verbeteren?

**interventie versus gebruikelijke zorg**

**interventie 1 versus interventie 2**

- Informatie uit richtlijnen en meta-analyses van RCT's

#### Andere te rapporteren informatie over de therapietrouw

- **Hoeveel patiënten hebben een aanvaardbare TTR of een aanvaardbare therapietrouw aan OAC's in de reële dagelijkse praktijk?**
  - Informatie uit het KCE-rapport, richtlijnen, cohortstudies (indien relevant voor de Belgische populatie, m.a.w. Europese studies)
- **Heeft een lage onderhoudsdosis van OAC's invloed op de klinische eindpunten?**
  - Informatie uit het KCE-rapport
- **Heeft een lage therapietrouw aan OAC's invloed op de klinische eindpunten? Lage versus hoge therapietrouw**
  - Informatie uit het KCE-rapport, richtlijnen, MA's, SR's, RCT's, cohortstudies

### 1.3.4.4 Overschakelen van een DOAC op een VKA of van een VKA op een DOAC

#### Redenen om over te schakelen

- Informatie uit richtlijnen

#### Hoe overschakelen

- Informatie uit richtlijnen, MA's, SR's en RCT's

### 1.3.4.5 Opschorting van orale anticoagulantia en overbrugging

#### Welke chirurgische procedures vereisen een tijdelijke opschorting van de orale anticoagulantia?

- Informatie uit Folia Pharmacotherapeutica april 2016(1)

#### Substitutie (overbrugging) versus geen antistolling tijdens chirurgische procedures

- Informatie uit Folia Pharmacotherapeutica april 2016(1) en meer recente MA's, SR's en RCT's

### 1.3.5 Studietypes

Wij onderzoeken meta-analyses (MA's), systematische reviews (SR's), RCT's en observationele (cohort)studies.

Om in ons literatuuroverzicht te worden geïncludeerd, moeten de geselecteerde studies aan bepaalde criteria voldoen.

#### - Meta-analyses en systematische reviews

- Onderzoeksvraag komt overeen met een onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Systematische zoekstrategie in meerdere databanken
- Systematische rapportering van resultaten
- Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies (of observationele studies voor sommige onderzoeksvragen)
- Rapportering van klinisch relevante eindpunten (die overeenstemmen met onze geselecteerde eindpunten)
- Enkel rechtstreekse vergelijkingen (geen netwerk meta-analyses)



#### - RCT's

- Er wordt de voorkeur gegeven aan geblindeerde studies, maar niet-geblindeerde studies zullen we niet excluderen
- Duur:
  - Voor voorkamerfibrillatie: minimale duur van 6 maanden
  - Voor veneuze trombo-embolie: elke duur
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studiegroep. Voor studies met meerdere studiegroepen zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Fase III-trials (geen fase II-trials)
- Post-hoc subgroepanalyses zijn geëxcludeerd, behalve voor de onderzoeksvragen over therapietrouw, oudere patiënten en patiënten met verminderde nierfunctie

#### **Observationele (cohort)studies**

- Prospectieve of retrospectieve **cohort**studies
- Enkel nieuwe gebruikers/naïeve gebruikers van anticoagulantia
- Minimale duur van 6 maanden
- Minimum aantal deelnemers: 1000

#### **Andere bronnen voor veiligheid en dosering:**

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Folia Pharmacotherapeutica Meyler's Side Effects of Drugs (15de editie),
- De SPK (Samenvatting van de Productkenmerken) wordt geraadpleegd indien bijkomende informatie nodig is

#### **Sommige publicaties zullen om praktische redenen geëxcludeerd worden:**

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan Nederlands, Frans, Duits en Engels
- Ongepubliceerde studies

### 1.3.6 Richtlijnen

Richtlijnen werden geselecteerd en goedgekeurd in samenspraak met het organiserend comité op basis van relevantie voor de Belgische situatie en bepaalde kwaliteitscriteria.

- Publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2012 komen in aanmerking.
- Kwaliteitsbeoordeling: enkel richtlijnen die *Levels of evidence / Recommendation* (niveaus van evidentie en sterkte van de aanbeveling) geven, worden in aanmerking genomen.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische search en bespreking van de literatuur.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein "Rigour of Development" van de Agree II-score. Meer informatie hierover kan op <http://www.agreetrust.org/> worden gevonden.<sup>1</sup>

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II-score voor dit domein.<sup>1</sup>

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Items beoordeeld door het domein "Rigour of development" in de Agree II-score.

Domeinscores worden berekend door de scores op elk individueel item in een domein op te tellen en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore "Rigour of development" kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven, zoals ze beoordeeld worden door de literatuurgroep.

De literatuurgroep zal ook rapporteren of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn door andere stakeholders (andere gezondheidswerkers: apothekers, verpleegkundigen... of vertegenwoordigers van de patiënten), en of deze richtlijnen ook bestemd zijn voor deze groepen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

## 1.4 Zoekstrategie

### 1.4.1 Principes van de systematische zoekstrategie

Relevante RCT's, meta-analyses en systematische reviews werden gezocht met behulp van een getrapte zoekstrategie.

- In een eerste stap is gezocht naar grote systematische reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, TRIPP database) die een antwoord bieden op sommige of al onze onderzoeksvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een tweede stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en systematische reviews (en soms observationele studies) die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende elektronische databanken zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library (CDSR)

Richtlijnen zijn opgezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)) en op de website van CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

### 1.4.2 Brondocumenten

De volgende systematische reviews werden geselecteerd als brondocumenten en uitgangspunten om relevante publicaties te vinden:

#### Voor voorkamerfibrillatie – DOAC versus VKA

*Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2017 01/2017. Report No.: D/2016/10.273/101.*

#### Voor veneuze trombo-embolie – DOAC versus VKA

*Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD010956. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub2.*

*Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art.No.: CD010957. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub2.*

#### Voor veneuze trombo-embolie – VKA versus LMWH

*Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014;312(11):1122-35.*

#### Voor veneuze trombo-embolie – behandelingsduur

Middeldorp S, PrinsMH, Hutten BA. Duration of treatmentwith vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD001367. DOI: 10.1002/14651858.CD001367.pub3.

#### **Voor therapietrouw**

Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2017 01/2017. Report No.: D/2016/10.273/101.

*Er werd geen enkel ander brondocument gevonden.*

#### **Voor overschakeling van behandeling**

*Er werd geen enkel brondocument gevonden.*

#### **Voor opschorting van OAC's en overbrugging**

BCFI. *Substitutietherapie bij perioperatief stoppen van orale anticoagulantia*. *Folia Pharmacotherapeutica* 2016;43. 33-34.

Voor al deze onderzoeksvragen werd een zoekstring ontwikkeld om Medline via Pubmed te doorzoeken vanaf de zoekdatum van het geselecteerde brondocument tot 1 juli 2017. Indien geen brondocument werd gevonden, werd een search zonder startdatum in Medline uitgevoerd.

#### **1.4.3 Details zoekstrategie**

Alle details van de zoekstrategieën zijn in Appendix 1 beschreven.

## 1.5 Selectieprocedure

De selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitel konden geven om een beslissing te nemen, werd het volledige artikel gelezen om te besluiten tot in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies kan u lezen in hoofdstuk 1.3 met de relevante populaties, interventies, eindpunten en studiecriteria.

De lijst van geëxcludeerde studies na lectuur van de volledige tekst kan u in de Appendix van het *Full document* (Engels) vinden.

## 1.6 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Om de kwaliteit van de beschikbare evidentie te beoordelen, werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak beschouwd als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidentie.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidentie wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, over alle studies heen.

Het GRADE-systeem beoordeelt volgende items:

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
<b>SUM</b>		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Items die beoordeeld worden in het GRADE-systeem

In dit literatuuronderzoek werd het item ‘publication bias’ niet beoordeeld.

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

### **Study design (studiedesign)**

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies opgenomen. RCT's starten als 'high quality of evidence' (4 punten). Observationele studies starten als 'low quality of evidence' (2 punten). Punten kunnen worden afgetrokken voor items die als 'hoog risico op bias' worden beoordeeld.

### **Study quality (studiekwaliteit)**

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegegenerateerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer...)?
- **Afscherming van de toewijzing (allocation concealment):** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing...) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen...)?
- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo...) of niet (vergelijking van tablet versus injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

#### Toepassing in GRADE:

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

### **Consistency (consistentie)**

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable, niet toepasbaar).

Deze "consistency" is beoordeeld door de literatuurgroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie

- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd. Bijvoorbeeld, indien een statistisch significant resultaat werd vastgesteld in 3 studies, en niet in 2 andere studies, maar met een niet-significant resultaat die in dezelfde richting wijst als de andere studies, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Klinische relevantie: indien 3 studies een niet-significant resultaat vinden, terwijl een vierde studie wel een statistisch significant resultaat vindt dat niet klinisch relevant is, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

### **Directness (directheid)**

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens van een studie naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controlegroep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn, kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen worden gemaakt, wordt een punt afgetrokken.

### **Imprecision (onnauwkeurigheid)**

Een punt wordt afgetrokken voor "imprecision" of onnauwkeurigheid als het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel het punt van merkbaar nadeel als het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR = 95% BI  $\leq 0,5$  tot  $\geq 1,5$ ).

### **Bijkomende overwegingen voor observationele studies**

Wanneer bij observationele studies geen punten worden afgetrokken voor risico op bias in één van bovenstaande categorieën, kan een punt worden toegekend wanneer het effect erg groot is (hoge odds ratio), wanneer er aanwijzingen zijn van een dosis-responsgradiënt of (zeldzaam) wanneer alle waarschijnlijke confounders of andere biasrisico's ons vertrouwen in het geschatte effect doen toenemen.

### **Toepassen van GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:**

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bv. 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>

## 1.7 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledige rapport bevat per onderzoeksvraag:

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- Korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem (in het Engels)
- De evidentietabellen (in het Engels) van de systematische reviews of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn

Het syntheserapport bevat per onderzoeksvraag:

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- Korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem

De conclusies werden besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de literatuurgroep.



## 2 Kritische reflecties van het leescomité en de literatuurgroep

### 2.1 Opmerkingen bij de richtlijnen

- De meeste richtlijnen baseren hun conclusies op hetzelfde kleine aantal studies met DOAC's (er is meestal slechts 1 (of 2) grote studie per DOAC).
- Therapietrouw wordt vermeld als een aandachtspunt bij anticoagulantia. Er wordt in de richtlijnen echter weinig aandacht besteed aan hoe een medicus kan bijdragen om de therapietrouw van een patiënt te verbeteren.
- De richtlijnen raden aan om over te schakelen wanneer de TTR (tijd binnen de therapeutische marge) onvoldoende is. Natuurlijk is het een goede praktijk om eerst te onderzoeken wat de oorzaak kan zijn van een te hoge/te lage TTR (interacties, dieet, slechte therapietrouw...).
- Sommige richtlijnen werden geschreven vooraleer antidota tegen DOAC's beschikbaar waren. Soms wordt er een DOAC afgeraden omwille van het ontbreken van een antidotum, wat niet meer correct is voor dabigatran, dat nu een antidotum op de markt heeft (voor de andere DOAC's werd een antidotum ontwikkeld maar dat werd nog niet op de markt gebracht).
- Geen enkele richtlijn houdt rekening met de mogelijke interacties bij de keuze tussen warfarine of een DOAC, of bij de keuze tussen DOAC's. Ze hebben namelijk elk een verschillend profiel. Zo worden bijvoorbeeld apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban gemetaboliseerd door P-gp, warfarine door CYP2C9, apixaban en rivaroxaban door CYP3A4<sup>1</sup>... Bij de DOAC's werden nog niet alle interacties bestudeerd. Interacties met warfarine worden 'gedetecteerd' en gecompenseerd door het meten van de INR en het aanpassen van de dosering, dit gebeurt niet voor interacties met DOAC's. Vooral bij oudere patiënten of in geval van polymedicatie zou rekening moeten gehouden worden met mogelijke interacties.
- Bij sommige richtlijnen hebben veel van de auteurs sterke banden met de industrie.

### 2.2 Risico van CVA versus bloedingsrisico met OAC bij voorkamerfibrillatie

Vooraleer we de relatieve voordelen en risico's van DOAC's vergelijken met VKA, is het belangrijk om de risico/baten verhouding van een behandeling met OAC te bekijken. Het (gedaalde) risico van CVA door het nemen van OAC moet natuurlijk worden afgewogen tegenover het risico van bloeding. Bij patiënten met een hoog risico van CVA (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ ) zullen de richtlijnen meestal OAC aanbevelen, omdat de voordelen groter worden geacht dan de risico's (wanneer men op gepaste wijze het bloedingrisico van de patiënt hierin afweegt).

Bij patiënten met een lager risico van CVA (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1) is er enige discussie. Om de tegenstrijdige risico's te verduidelijken wordt soms de term 'net clinical benefit' gebruikt (netto klinisch voordeel). Sommige auteurs definiëren dit als het netto verschil tussen de ischemische CVA's die worden vermeden en de hemorragische CVA's die worden veroorzaakt door OAC ((2), (3), (4)). Wanneer het risico van ischemische CVA zonder OAC vergelijkbaar is met het risico op hemorragisch CVA met OAC, lijkt er weinig reden te bestaan om anticoagulatie op te starten. Het KCE rapport 'Antistolling en voorkamerfibrillatie' (2) argumenteert dat dit het geval zou kunnen zijn bij patiënten met CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1.

In de studies die DOAC's vergelijken met VKA bij AF is in het primaire eindpunt van CVA/systemisch embol ook hemorragisch CVA inbegrepen. Echter, omwille van het gebrek aan een placebo-arm (om

ethische redenen), is het risico van CVA (ischemisch en hemorragisch) zonder OAC in deze populaties niet gekend. In deze studies wordt de term 'net clinical benefit' vaak gebruikt om andere samengestelde eindpunten te beschrijven, zoals CVA/systemisch embolus plus majeure bloeding (met of zonder mortaliteit).

Naast hemorragisch CVA en alle andere intracraniale bloedingen, welke zeer gevreesde ongewenste effecten zijn, zal het risico van andere majeure bloedingen ook een invloed hebben op de risico/baten balans van een behandeling met OAC.

Het leescomité wenst ook op te merken dat voor de patiënt een (fatale) bloeding zeer waarschijnlijk anders geïdentificeerd zal worden dan een (fataal) ischemisch CVA. We veronderstellen hier dat het vaak makkelijker is voor een patiënt (en voor een arts) om een event te accepteren dat niet kon worden vermeden dan een event te accepteren dat (mogelijk) werd veroorzaakt door de preventieve behandeling.

### **2.3 Risico van recurrent VTE versus bloedingsrisico met OAC bij VTE**

Voor VTE gelden dezelfde argumenten: het risico van VTE zonder behandeling moet afgewogen worden tegenover het risico van bloeding met behandeling.

## **2.4 Vertegenwoordigen de studiegegevens de situatie in het echte leven?**

### **2.4.1 Leeftijd**

Wanneer we een anticoagulatie-behandeling bij VKF beschouwen als een levenslange behandeling moeten we weten of een bepaald OAC inderdaad werkzaam is in het verlagen van het CVA-risico, zonder een excessief bloedingsrisico, doorheen het leven van de patiënt. Dit omvat dus ook zeer hoge leeftijd, kwetsbaarheid (frailty) door de hoge leeftijd, dalende nierfunctie, multimorbiditeit... De gemiddelde leeftijd in de VKF studies was 70-73 jaar. De verschillende VKF studies includeren een behoorlijk aantal patiënten >75 j, maar er is weinig informatie over de hogere leeftijdscategorieën (aantal patiënten >80 j of > 85 j niet gerapporteerd of lage aantallen). De gemiddelde leeftijd in de VTE studies was 55-57 jaar. 7% tot 14% van de deelnemers was >75 jaar.

### **2.4.2 Nierfunctie**

De berekening van de creatinine klaring in de fase III studies was gebaseerd op de Cockcroft-Gault formule.

Patiënten met een geschatte creatinine klaring <30ml/min (of <25ml/min voor apixaban) waren geëxcludeerd. We hebben geen informatie over de werkzaamheid en veiligheid van de DOAC's bij deze patiënten.

De nierfunctie neemt af met de leeftijd. We moeten dus te weten komen hoe we juist moeten omgaan met patiënten die DOAC's nemen doorheen hun verouderingsproces en doorheen de achteruitgang van hun nierfunctie en wat we moeten doen wanneer ze een creatinine klaring <30 ml/min bereiken.

Een behandeling met VKA wordt continu gemonitord en aangepast om een therapeutische INR te bereiken, waardoor ook wordt aangepast aan een dalende nierfunctie en veranderende fysiologie met het toenemen van de leeftijd. Voor DOAC's wordt geen monitoring van de anticoagulatie uitgevoerd (maar zie ook 1.5 Monitoring, voor informatie over monitoring van de nierfunctie).

### 2.4.3 Andere risicofactoren/andere specifieke populaties

Voor dit literatuuroverzicht werd ons gevraagd om 2 specifieke subgroepen nader te bekijken, met name oudere patiënten en patiënten met achteruitgang van de nierfunctie.

Er zijn andere risicofactoren die predisponeren tot bloeding en andere specifieke populaties die al dan niet adequaat vertegenwoordigd zijn in de studies. Voor sommige van deze subgroepen, zoals patiënten met verhoogd valrisico (vb. edoxaban (5)), of patiënten met polyfarmacie (vb. rivaroxaban (6) of apixaban (7)) werden een aantal analyses gepubliceerd. Deze publicaties, hoe interessant ze ook zijn, werden niet opgenomen in ons literatuuroverzicht.

In zeer specifieke omstandigheden, zoals bij palliatieve patiënten met een zeer korte levensverwachting, zal de keuze om al dan niet te anticoaguleren en de keuze van anticoagulans waarschijnlijk eerder gebaseerd zijn op een ethische discussie en voorkeur van de patiënt dan op evidence based argumenten.

### 2.4.4 CHADS<sub>2</sub>

In de VKF studies met apixaban en dabigatran had 1/3 van de patiënten een CHADS<sub>2</sub> score = 1. Er is enige discussie of deze patiënten baat hebben bij een behandeling met anticoagulantia (zie 1.2: risico van CVA vs bloedingsrisico). In de huidige richtlijnen worden vooral CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores gebruikt, waardoor het moeilijker wordt om een patiënt te vergelijken met de studiepopulatie.

### 2.4.5 VTE

De studies includeren ofwel patiënten met acute DVT (zonder LE), patiënten met acute LE (met of zonder DVT) of patiënten met acute VTE (DVT en/of LE).

DVT en LE zijn manifestaties van eenzelfde ziekteproces. Er kan echter een verschil in risico van overlijden zijn, of in risico van een recidief VTE bij patiënten met enkel DVT in vergelijking met patiënten met LE, omdat DVT en PE een verschillende graad van ernst vertegenwoordigen van hetzelfde ziekteproces.

### 2.4.6 Bloedingsrisico

De klinische studies lieten geen patiënten met een hoog bloedingsrisico toe tot de studie. Het is niet duidelijk hoe dit risico werd gedefinieerd. Patiënten met een hoge CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score hebben gewoonlijk ook een hoge HASBLED score, dus is het evenzeer onduidelijk hoe zo'n exclusie criterium zou zijn toegepast.

Het KCE rapport (2) bespreekt een aantal factoren die het bloedingsrisico in de pivotale VKF trials zouden hebben kunnen beïnvloeden (en bijgevolg het verschil in bloedingsrisico tussen DOAC's en VKA).

- vragen rond de integriteit van de data in de RE-LY studie (dabigatran)
- gebruik van aspirine bij 30-40% van de deelnemers (wat het risico van bloeding met warfarine tweevoudig verhoogd wanneer hiermee gecombineerd)
- de kwaliteit van de INR controle in de studies
- standaarden van zorg in de deelnemende landen/studiecentra

- onnauwkeurig INR meettoestel in de rivaroxaban studie (ROCKET AF)<sup>3</sup>

#### 2.4.7 INR

De gemiddelde tijd binnen de therapeutische marge (TTR) in de warfarine-arm van de VKF studies varieerde van 55% (rivaroxaban) tot 65% (edoxaban). In de VTE studies varieerde de gemiddelde TTR van 57% (dabigatran – RE-COVER II) tot 64% (edoxaban).

#### 2.4.8 Follow-up in de studies

Patiënten in een klinische studie krijgen gewoonlijk een opvolging van hoge kwaliteit. Wanneer de follow-up in het echte leven minder strikt verloopt, zou dit tot een grotere kans op problemen kunnen leiden. Zo zal bijvoorbeeld een slechte therapietrouw langer onopgemerkt blijven, kunnen ongewenste effecten niet tijdig herkend worden...

De studie-uitval in de VKF studies was hoog (20-30%). Het is onduidelijk hoe dit de studieresultaten beïnvloedt.

### 2.5 Monitoring

VKA vereist frequente INR controles en dosisaanpassingen, wat als een last beschouwd kan worden en wat vaak als een argument tegen VKA wordt gebruikt. Bij de DOAC's is geen monitoring van de anticoagulatie nodig (maar wel van de nierfunctie, en regelmatige opvolgbezoeken zijn even belangrijk, om de therapietrouw, ongewenste effecten, interacties... te controleren).

Er is echter enig bewijs dat monitoring van de anticoagulatie bij DOAC's niet alleen mogelijk is, maar mogelijk ook voordelen biedt op vlak van (een gedaald risico van) majeure bloedingen ((2, 8, 9)). We hebben meer gegevens nodig om te bepalen of monitoring van anticoagulatie met DOAC's een nuttig onderdeel van de standaard opvolging kan zijn, of nuttig kan zijn in bepaalde klinische situaties, zoals het opsporen van accumulatie van het geneesmiddel bij (acuut) nier-of leverfalen, de planning van urgente chirurgie, speciale patiëntkarakteristieken zoals obesitas of malabsorptie, als richtsnoer bij het toedienen van antidota,...

### 2.6 Therapietrouw: adherentie en persistentie

Om de adherentie en persistentie van een patiënt aan/met OAC in te schatten worden verschillende parameters gebruikt in de literatuur. Elk van deze parameters toont ons een stukje van het totaalbeeld, maar ze zijn elk ook beïnvloed door andere factoren, dus moeten ze met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

- **Stoppercentages. (Discontinuation rates).** Het percentage van patiënten dat stopt met het nemen van OAC. De reden voor het stoppen is niet altijd duidelijk. Het kan de keuze van de patiënt zijn, of van de arts, omwille van ongewenste effecten, omwille van het overschakelen naar een ander OAC... De stoppercentages in de VKF studies zijn vrij hoog, zowel voor de DOAC's als voor de VKA. In observationele studies wordt stoppen vaak gedefinieerd als het overschrijden van een bepaalde tijdsperiode van onderbreking van de OAC (vb. meer dan 2 of 3 maanden onderbreken = stoppen).

---

<sup>3</sup> Zie ook het eindrapport van de EMA over dit onderwerp

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500201726.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500201726.pdf)

- '**Percentage of days covered**', percentage van ingenomen doses. Gebaseerd op voorschrijfgegevens (in observationele studies, percentage van dagen die door het voorschrift worden gegarandeerd) of op telling van pillen (percentage van ingenomen doses, in RCT's). Dit cijfer geeft ons een idee hoe nauwgezet een patiënt zijn/haar geneesmiddel neemt op dagdagelijkse basis. Dit cijfer is moeilijk te bepalen voor VKA, omdat de dosis van VKA kan variëren en de gegevens over de exacte dosis zijn vaak niet beschikbaar.

- TTR. Voor VKA. De Tijd binnen de therapeutische marge van de INR wordt beïnvloed door vele factoren, waaronder ook de therapietrouw. De TTR is vaak de enige parameter die in klinische studies wordt gerapporteerd die ons enige informatie over adherentie biedt. Bij VKA dient een patiënt niet alleen trouw te zijn aan de behandeling, maar ook aan het monitoringsschema.

DOAC's hebben een kort halfleven. Hierdoor wordt therapietrouw erg belangrijk, omdat het overslaan van slechts 1 dosis het trombo-embolisch risico zou kunnen verhogen. De vraag of een DOAC die eenmaal daags moet worden ingenomen zou leiden tot een betere therapietrouw dan een DOAC die tweemaal per dag moet worden ingenomen is zeer interessant, maar was geen onderdeel van onze literatuurstudie.

## **2.7 Levenskwaliteit, voorkeur van de patiënt**

Ons literatuuronderzoek bevat geen informatie over patiëntenvoorkeur of over verschillen in levenskwaliteit tussen een behandeling met DOAC of warfarine. (Dit was immers geen onderzoeksvraag voor dit rapport).

## **2.8 Kosteneffectiviteit**

Dit literatuuronderzoek bevat geen analyse van kosteneffectiviteit. Het recente KCE rapport 'Antistolling en voorkamerfibrillatie' behandelt dit onderwerp en zal besproken worden tijdens de Consensus Conferentie.

## **2.9 Switching**

We vonden geen RCT's die onderzochten wat de beste manier is om over te schakelen van een VKA naar een DOAC of omgekeerd. Verschillend auteurs hebben opgemerkt dat het omschakelen tussen OAC een hoog-risico periode is voor patiënten, met een hoger risico van trombo-embolie (en een hoger bloedingsrisico), hoogstwaarschijnlijk door ontoereikende antistolling. Het lijkt verstandig om omschakelen tussen verschillende anticoagulantia te vermijden wanneer er geen klinische noodzaak is. Het is ook belangrijk dat veel aandacht wordt besteed aan het behouden van een adequate antistolling tijdens het omschakelingsproces.

## 2.10 Studiekwaliteit en methodologische problemen

### 2.10.1 Studie design

Vele RCT's gebruiken een non-inferioriteitsdesign maar vaak zijn de analyses onvolledig gerapporteerd (bijvoorbeeld wordt er enkel een analyse van de ITT (intent-to-treat) populatie gerapporteerd, of de auteurs planden een sensitiviteitsanalyse maar rapporteerden deze niet. De keuze van de non-inferioriteitsmarge is breed, vooral in de VTE studies. Voor meer informatie, zie 2.11.4 Non-inferioriteitsstudies.

### 2.10.2 Sponsoring

De meeste studies in dit rapport zijn gesponsord door de industrie. Alle studies over de werkzaamheid van de DOAC's zijn gesponsorde studies.

### 2.10.3 Vergelijkingen

Er zijn geen RCT's die de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende DOAC's met mekaar vergelijken. De enige vergelijkingen tussen DOAC's die we hebben zijn indirect, of van observationele studies; beiden zijn gevoelig voor bias.

### 2.10.4 Heterogeniteit

We presenteren veel individuele studies in dit rapport, soms gevolgd door een meta-analyse. Een van de redenen voor deze keuze is de significante heterogeniteit die bestaat tussen studies, waardoor het samenvoegen van studies niet gepast is.

### 2.10.5 DOAC vs VKA

Studies met DOAC's vergelijken de nieuwe anticoagulantia met 'standaardbehandeling' (LMWH gevolgd door VKA). Al deze studies zijn opgezet als non-inferioriteitsstudies.

Sommige van de studies met apixaban en rivaroxaban werden ontworpen om de interventies te vergelijken in zowel de initiële fase als de voortgezette fase van de behandeling. In deze studies had de meerderheid van de patiënten gedurende 24 of 48 uur vóór randomisatie een initiële behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux gekregen. Hierdoor kunnen geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid of veiligheid van apixaban en rivaroxaban in vergelijking met een standaardbehandeling tijdens de eerste 2 dagen van de behandeling. De resultaten worden vaak ook enkel gerapporteerd voor de volledige follow-up periode, niet enkel voor de initiële fase. Dit is belangrijk wanneer in de initiële fase de ene groep een DOAC aan hogere dosis krijgt (gewoonlijk 7 dagen) terwijl de andere groep LMWH en een VKA krijgt tot de INR in de therapeutische range zit met de VKA.

Soms werden er subgroepanalyses gerapporteerd die dit specifiek bekijken.

### 2.10.6 Duur van de behandeling met DOAC's

Studies over de optimale behandelingsduur met een DOAC ter preventie van een recidief VTE includeerden ook patiënten uit de voorgaande studies die de DOAC vergeleken met warfarine. Dit kan vragen doen rijzen in verband met de sample van de populatie, omdat hierdoor een potentieel 'gezondere' populatie kan geselecteerd zijn, nl. een populatie van patiënten die geen grote majeure ongewenste effecten doormaakten tijdens de eerdere studie.

## 2.11 Enkele methodologische kwesties toegelicht

### 2.11.1 GRADE

Grade is een methode die gewoonlijk wordt toegepast op de resultaten van een meta-analyse, of op een 'body of evidence', die dan bestaat uit meerdere studies voor een bepaalde vergelijking. Ons literatuuroverzicht richt zich op de afzonderlijke DOAC's, op vraag van het organisatiecomité.

Hierdoor hebben we vaak slechts 1 studie per vergelijking.

Het is moeilijker om sterke conclusies te trekken over het voordeel of nadeel van een geneesmiddel wanneer men zich baseert op 1 enkele studie.

En natuurlijk is het toekennen van een GRADE score, gebaseerd op 1 enkele studie, niet ideaal. Zo kunnen we bijvoorbeeld niet scoren voor consistentie. Daarenboven zijn de klassieke criteria voor studiekwaliteit (allocation concealment, randomisatie, beschrijven van studie-uitval) vaak goed beschreven in de geïncludeerde studies, wat zou leiden tot hoge GRADE scores. De toepassing van deze resultaten op een 'real-life' populatie is echter niet altijd zo eenvoudig (omwille van selectie van patiënten, studiecondities, studieduur...), wat de GRADE score zou moeten verlagen.

Het GRADE proces vereist niet alleen een evaluatie van de methodologische problemen in een studie, maar vereist ook een inschatting of een bepaald methodologisch probleem met grote waarschijnlijkheid een vertekening (bias) van de studieresultaten kan veroorzaken. Enkel wanneer er een hoog risico is van bias, wordt de GRADE score verlaagd.

### 2.11.2 Primair eindpunt – secundair eindpunt

Studies worden ontworpen rond een primair eindpunt. Secundaire eindpunten kunnen beschouwd worden als ondersteunend bewijs van het primaire eindpunt, indien het resultaat van het primaire eindpunt statistisch significant is. Wanneer er een groot aantal secundaire eindpunten zijn, wordt de kans groter dat sommige secundaire eindpunten vals positief zijn omwille van toeval. In het ontwerp van een klinische studie zouden eigenlijk aanpassingen moeten gebeuren om om te gaan met multiële vergelijkingen.

### 2.11.3 Number needed to treat

Een number needed to treat is altijd specifiek voor een bepaalde studie. Het wordt beïnvloed door het aanvangsrisico en door de studieduur. Als een algemene regel kan men stellen dat NNT's van verschillende studies niet mogen worden vergeleken. Een correcte weergave van de NNT zou ook het betrouwbaarheidsinterval van deze NNT moeten omvatten.

### 2.11.4 Non-inferioriteitsstudies

Non-inferioriteitsstudies worden ontworpen om te achterhalen of een nieuw geneesmiddel 'niet inferieur is' (eigenlijk: niet onaanvaardbaar slechter is) dan een actieve 'conventionele' behandeling. Om dit te toetsen wordt een non-inferioriteitsmarge gekozen: een drempel waaronder men kan besluiten dat het nieuwe geneesmiddel niet (aanmerkelijk) slechter is dan de comparator.

Het uitvoeren en rapporteren van non-inferioriteitsstudies zou moeten gebeuren volgens bepaalde standaarden (10-13):

- De **comparator** zou een bewezen werkzaamheid moeten hebben in de populatie die wordt bestudeerd. In de non-inferioriteitsstudie moet deze comparator op dezelfde manier worden gebruikt als in de 'historische' studies waarin zijn werkzaamheid versus placebo werd vastgesteld.

- de keuze van de non-inferioriteits**marge** is belangrijk: een zeer brede marge zal makkelijker statistische non-inferioriteit aantonen, maar zal leiden tot twijfels over de eigenlijke werkzaamheid en het klinisch voordeel. Een geldige keuze voor de marge zou moeten gebaseerd zijn op vroegere placebo-gecontroleerde studies van de comparator.

bij VKF of VTE. Een behandeling met placebo zou tegenwoordig niet ethisch verantwoord zijn. Daarom is het moeilijk om een betrouwbare non-inferioriteitsmarge vast te leggen. In de VKF studies waren de non-inferioriteitsmarges voor het behandelingsverschil voor CVA/systemisch embolus gekozen om minstens 50% van het voordeel te bewaren van warfarine tegenover placebo (het effect van warfarine was gebaseerd op een aantal historische studies). Dit zou betekenen dat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van het relatief risico van DOAC versus VKA lager zou moeten zijn dan 1.38 (of 1.46, afhankelijk van de berekeningsmethode of gekozen breedte van het BI) om statistische non-inferioriteit aan te tonen.

In de VTE studies is er veel verschil in non-inferioriteitsmarges. In sommige studies werd een marge gekozen om tenminste 70% van de risicoreductie van warfarine tegenover placebo te behouden, in andere studies werd een marge van een behoud van 50% gekozen. Om non-inferioriteit aan te tonen in de verschillende studies, varieert hierdoor de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van de hazard ratio van DOAC versus VKA van 1.5 (edoxaban) tot 2 (rivaroxaban), tot zelfs 2.85 (dabigatan).

Het is moeilijk om een degelijk klinisch argument te vinden voor de selectie van zo'n hoge non-inferioriteitsmarge. Zo zou dabigatran bijvoorbeeld ook nog als non-inferieur worden beschouwd tegenover de huidige standaardbehandeling als de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval een bijna verdrievoudiging van de incidentie van een symptomatisch recidief van VTE zou weergeven.

- de **statistische analyse** moet ook grondig in overweging genomen worden en is onderhevig aan debat. Vaak wordt aangeraden om zowel een per-protocol analyse als een intent-to-treat analyse (ITT) te doen. Men neemt immers aan dat non-inferioriteit makkelijker kan worden bewezen in een ITT analyse, omwille van de dilutie van het effect van de behandeling door slechte therapietrouw, cross-over behandeling, studie-uitval, etc

In veel van de non-inferioriteitsstudies in deze review werd enkel een ITT analyse (of gewijzigde ITT analyse) uitgevoerd.

#### 2.11.5 Observationale studies

Om de ene DOAC te vergelijken met de andere hebben we observationele studies geïncludeerd (cohort studies).

We hebben geen observationele studies geïncludeerd die DOAC's vergelijken met VKA. Het starten van een VKA dan wel een DOAC kan worden ingegeven door meerdere patiënt-gerelateerde factoren (wat tot een selectiebias kan leiden); dit is minder het geval wanneer men het starten van DOAC 1 vergelijkt met het starten van DOAC 2.

Om het risico van selectiebias nog verder te verkleinen hebben we enkel cohortstudies geïncludeerd waarin OAC naïeve gebruikers werden geanalyseerd.



Een observationele studie kan geen causaal verband aantonen, ze kan enkel een associatie tussen de behandeling en een specifieke uitkomst aantonen. De kwaliteit van bewijskracht in de GRADE benadering voor observationele studies is standaard LAAG, al is up-grading of down-grading volgens een aantal regels wel mogelijk.

#### **2.11.6 Statistisch significant versus klinisch relevant**

Een studie kan non-inferioriteit aantonen, of superioriteit van een bepaald geneesmiddel, in vergelijking met een andere behandeling. Een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze puntschatting worden gewoonlijk gerapporteerd. Het betrouwbaarheidsinterval geeft ons een idee van de (im)precisie van onze schatting en van de grenzen waarbinnen het werkelijke effect zich waarschijnlijk bevindt (14). Het is belangrijk te beseffen dat het werkelijke effect zich overal in dit betrouwbaarheidsinterval kan bevinden.

De GRADE score reflecteert hoe zeker we zijn dat deze schatting zich dicht bij het werkelijke effect bevindt.

Op deze manier worden de resultaten in dit document weergegeven.

Of een verschil dat gevonden wordt in een studie ook klinisch relevant is (= of het een merkbaar verschil voor de patiënt zal betekenen), is nog een andere zaak. Sommige auteurs hebben geprobeerd om drempelwaarden voor klinische relevantie te formuleren. Zowel de puntschatting als de onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden dan vergeleken met deze drempelwaarde.

Voor harde eindpunten wordt vaak een relatieve risico reductie van 25% voorgesteld.

Het is aan de jury om de resultaten van de studies in dit rapport te beoordelen in het kader van de klinische relevantie.



### 3 Richtlijnen

Dit is een samenvatting van de geselecteerde richtlijnen. Een meer gedetailleerde beschrijving kan u in de bijlagen vinden.

#### 3.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 3.1.1 Voor voorkamerfibrillatie

Afkorting	Richtlijn
<b>AHA/ACC/HRS 2014</b> (15)	American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Rhythm Society Guideline for the management of patients with atrial fibrillation
<b>CCS</b> <b>2016/2014/2012</b> (16) (17) (18)	Canadian Cardiovascular Society - Focused 2012 update of the CCS atrial fibrillation guidelines : recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control - 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation - 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation
<b>ESC 2016 AF</b> (19)	European Society of cardiology / Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS
<b>NICE 2014</b> (20)	National Institute for health and Care Excellence / Atrial Fibrillation

[Geselecteerde richtlijnen voor voorkamerfibrillatie en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport](#)

Het recente KCE-rapport over antistolling en niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (Van Brabandt, 2017(2)) wordt gelijktijdig met deze richtlijnen gerapporteerd (zie bijlagen).

##### 3.1.2 Voor veneuze trombo-embolie

Afkorting	Richtlijn
<b>ACCP 2016</b> (21)	American College of Chest Physicians / Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert 2016
<b>ESC 2014 VTE</b> (22)	European Society of Cardiology / Acute pulmonary embolism (diagnosis and management) 2014

[Geselecteerde richtlijnen voor veneuze trombo-embolie en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport](#)

## 3.2 Voorkamerfibrillatie

### 3.2.1 Therapietrouw

De CCS, ESC en NICE richtlijnen vermelden letterlijk, zij het bondig, de therapietrouw van de patiënt. Volgens de eerste twee richtlijnen is het belangrijk om de therapietrouw met de patiënt te bespreken en om de patiënt een centrale rol in het beslissingsproces toe te wijzen. Het nagaan van de therapietrouw wordt beschouwd als een belangrijk onderdeel van de opvolging van de patient. Volgens de ESC zijn kennis (over de aandoening, de behandelingsdoelen) en bekwaamheid (wat te doen als...) een integraal onderdeel van de follow-up ter verbetering van de adherence. ESC vermeldt ook educatie 'op maat' van de patiënt (*Eng: tailored*) doorheen de gehele aanpak van VKF, maar niet (uitsluitend) in de context van therapietrouw.

NICE vermeldt de evaluatie van de therapietrouw bij een slechte controle van de antistolling (aangetoond door een ontoereikende INR of TTR). ESC adviseert om de therapietrouw te evalueren wanneer een patiënt een CVA doormaakt ondanks anticoagulatietherapie. De richtlijnen spreken niet over de therapietrouw in kader van de DOAC's.

### 3.2.2 Keuze van eerste behandeling: starten met een VKA of een DOAC?

Opmerking van de literatuurgroep: sommige richtlijnen vergelijken VKA's of DOAC's met aspirine / antiaggregantia en hun associaties, maar dit valt buiten het kader van dit onderzoek.

De volgende tabel vat de aanbevelingen samen nadat uitgemaakt is dat antistolling nodig is. Hoe deze behoefte wordt beoordeeld, hangt af van de richtlijnen, schalen (bv. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) en drempels gebruikt door de richtlijn. Het beslissingsproces leidend tot het opstarten van antistolling valt buiten het kader van dit literatuuroverzicht.

De eerste drie richtlijnen in deze tabel zijn het erover eens dat een DOAC te verkiezen is als eerste behandeling in geval van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie.

AHA/ACC/HRS 2014 kent een hoger niveau van evidentie toe aan de aanbeveling om warfarine te gebruiken na een eerdere beroerte of TIA bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (NVVKF), vergeleken met een lager niveau van evidentie voor DOAC'S. Warfarine is ook aanbevolen voor patiënten met terminale chronische nierinsufficiëntie (CNI). Dabigatran en rivaroxaban worden niet aanbevolen en dabigatran wordt zelfs afgeraden bij patiënten met CNI.

NICE 2014 vermeldt dat de keuze van een behandeling met OAC's met de patiënt besproken moet worden. Een DOAC is echter aanbevolen in geval van NVVKF en in aanwezigheid van bepaalde risicofactoren.

	Warfarine	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
AHA/ACC/HRS 2014 (LoE)	Voor patiënten met VKF met mechanische hartkleppen (I,B)  NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥2 (I, A)  NVVKF en CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥2 en terminale CNI (IIb, B)	NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥2 (I, B)	NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥2 (I, B)  NIET gebruiken bij een patiënt met een mechanische hartklep (III harm, B)  Niet aanbevolen voor patiënten met terminale CNI (III no benefit, C)		NVVKF met antecedent van beroerte, TIA of CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥2 (I, B)    Niet aanbevolen voor patiënten met terminale CNI (III no benefit, C)
CCS 2016/2014/2012	VKF en mechanische hartkleppen, mitralisklepstenose veroorzaakt door reuma, of matige en ernstige mitralisklepstenose niet veroorzaakt door reuma (strong, mod quality)	Een DOAC krijgt de voorkeur voor NVVKF (strong, high QoE)  ook in geval van een coronaire hartziekte (CAD) + risicofactoren (beroerte, TIA, diabetes mellitus (DM), hypertensie, hartfalen) krijgt een DOAC de voorkeur (conditional recommendation, low QoE)			
ESC 2016	VKF bij patiënten met matige tot ernstige mitralisklepstenose (QoE: C) of mechanische hartkleppen (QoE: B)	Een DOAC krijgt de voorkeur boven een VKA bij patiënten die in aanmerking komen voor DOAC's (IA)			
NICE 2014		Aanbevolen bij NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte of TIA -≥75 jaar -hypertensie -diabetes mellitus -symptomatisch hartfalen	Aanbevolen bij patiënten met NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte, TIA of systemische embolie -LV ejectiefractie <40% -symptomatisch HF (NYHA ≥2) -≥75 jaar -≥65 jaar en CAD, DM of hypertensie		Aanbevolen bij patiënten met NVVKF en risicofactor(en): -antecedent van beroerte of TIA -congestief hartfalen -hypertensie -≥75 jaar -diabetes mellitus

Tabel 1: Keuze van een behandeling met OAC's



### 3.2.3 Overschakelen van een VKA op een DOAC of omgekeerd

Drie richtlijnen bespreken de overschakeling op DOAC's: AHA/ACC/HRS 2014, ESC 2016 en NICE 2014. De eerste twee vermelden dat overschakelen op een DOAC aanbevolen is bij een slechte controle van de TTR. De ESC 2016 richtlijn vermeldt ook de therapietrouw (in die zin dat deze overschakeling enkel overwogen moet worden indien de ontoereikende TTR niet te wijten is aan slechte therapietrouw).

AHA/ACC/HRS 2014 vermeldt dat de keuze "met regelmatige intervallen" herbeoordeeld moet worden in het licht van het beroerte- en bloedingsrisico.

De sterkte van aanbeveling is zwak voor beide richtlijnen. Het niveau van evidentie is laag volgens AHA/ACC/HRS 2014, maar hoog voor ESC 2016.

NICE 2014 definieert nauwkeuriger wat een slechte controle van de antistolling is: 2 INR-waarden hoger dan 5 of één hoger dan 8 in de afgelopen 6 maanden, 2 INR-waarden lager dan 1,5 in de afgelopen 6 maanden, of een TTR <65%. In die gevallen is het aanbevolen om met de patiënt te overleggen over andere preventiestrategieën voor beroerte en over de potentiële risico's en voordelen van apixaban, dabigatran of rivaroxaban.

Geen enkele richtlijn vermeldt een situatie waarin een overschakeling van een DOAC op warfarine geïndiceerd zou zijn.

### 3.2.4 Keuze tussen DOAC'S

De ESC 2016 richtlijn vermeldt geen enkel verschil tussen de DOAC's.

De AHA/ACC/HRS 2014 richtlijn maakt geen verschil tussen de DOAC's, behalve bij terminale CNI. Warfarine is de aanbevolen behandeling (zie "Keuze van eerste behandeling: starten met een VKA of een DOAC?", maar dabigatran wordt afgeraden omwille van mogelijke nadelige effecten, terwijl rivaroxaban niet aanbevolen wordt.

CCS 2016/2014/2012 maakt geen onderscheid in aanbeveling voor één van de DOAC's, maar vermeldt een dosisaanpassing voor dabigatran bij patiënten  $\geq 75$  jaar.

NICE 2014 inventariseert de risicofactoren vermeld in de marktvergunningen, hieronder samengevat in een tabel:

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Antecedent van beroerte of TIA	X	X	X
Antecedent van systemische embolie		X	
$\geq 75$ jaar	X	X	X
Hypertensie	X	$\geq 65$ jaar	X
Diabetes mellitus	X	$\geq 65$ jaar	X
Symptomatisch/congestief hartfalen	X	NYHA-klasse 2 of hoger	X
Linkerventrikel ejectiefractie $< 40\%$		X	
$\geq 65$ jaar en 1 risicofactor zoals: diabetes mellitus, hypertensie, CAD		X	

**Tabel 2: Verschillende risicofactoren in de marktvergunning van de DOAC's**



## 3.3 Diepe veneuze trombose en longembolie

### 3.3.1 Therapietrouw

Geen enkele richtlijn vermeldt rechtstreeks de therapietrouw.

### 3.3.2 Keuze van eerste behandeling: DOAC's of VKA's?

De ACCP 2016 richtlijn formuleert aanbevelingen voor DVT en LE, ESC 2014 alleen voor LE. ESC 2016 vermeldt echter dat de studies waarop de aanbevelingen steunen vaak patiënten met zowel DVT als LE includeren.

Beide richtlijnen maken een onderscheid tussen patiënten met of zonder kanker. Bij patiënten met kanker krijgen LMWH's de voorkeur. Enkel bij patiënten zonder kanker moet er tussen een DOAC of een VKA gekozen worden.

De ACCP richtlijn stelt een DOAC voor veeleer dan een behandeling met een VKA gedurende de eerste drie maanden van de antistolling, maar het gaat niet om een sterke aanbeveling. De ESC 2014 richtlijn beveelt geen behandeling boven de andere aan, maar stelt eerder dat de non-inferioriteit van de DOAC's bewezen is en stelt ze als alternatieven voor. Ze worden alle met dezelfde sterkte en kwaliteit van evidentie aanbevolen.

De richtlijnen zijn het niet eens over welke parenterale antistolling zij aanbevelen alvorens de verschillende DOAC's op te starten.

De behandelingskeuze hangt ook af van de overwogen behandelingsduur, die zelf afhangt van de aard van de trombo-embolie die de patiënt trof. Bij langdurige behandeling beveelt ESC 2014 DOAC's aan veeleer dan VKA's (zie ook "Behandelingsduur"), wat de keuze van eerste behandeling kan beïnvloeden.

DOAC's worden afgeraden door beide richtlijnen in geval van nierinsufficiëntie of een creatinineklaring <30 ml/min. In dat geval krijgen VKA's de voorkeur. Het niveau van evidentie voor deze aanbevelingen is laag.

De ACCP 2016 richtlijn beveelt ook VKA's of apixaban aan in geval van dyspepsie of antecedent van gastro-intestinale bloeding.

### 3.3.3 Behandelingsduur

De twee richtlijnen zijn het eens over de behandelingsduur van een proximale DVT, LE of geïsoleerde distale DVT, wanneer deze te wijten is aan een **voorbijgaande risicofactor of chirurgie: 3 maanden** krijgt de voorkeur boven een kortere of langere duur. De aanbevelingen zijn doorgaans sterk met matig niveau van evidentie.

Zij zijn het ook eens over de behandeling van **niet-uitgelokte DVT of LE**. Beide **bevelen minstens 3 maanden** aan, terwijl ACCP 2016 zelfs de voorkeur geeft aan een langere behandeling.

Voor een **eerste niet-uitgelokte VTE**, en in geval van een laag (of zelfs matig voor ACCP 2016) bloedingsrisico, bevelen beide een **langdurige behandeling aan (zonder geplande stopdatum)**, hoewel het geen sterke aanbeveling is (*'we suggest'*). ACCP 2016 beveelt 3 maanden aan voor patiënten met hoog bloedingsrisico.

In geval van een **tweede niet-uitgelokte VTE** is een **langdurige behandeling (zonder geplande stopdatum)** aanbevolen, maar sterker (*'we recommend'*). Hier echter beveelt ACCP 2016 enkel een behandeling gedurende 3 maanden aan bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

In geval van **kanker** moet de behandeling **verlengd** worden (zonder stopdatum) of tot de kanker genezen is (sterke aanbeveling in ACCP 2016, zwakke aanbeveling (*'considered'*) in ESC 2014).

In geval van verlengde behandelingen stelt ESC 2014 DOAC's veeleer dan VKA's voor.

De voortzetting van de behandeling moet met regelmatige intervallen herbeoordeeld worden bij alle patiënten die een langdurige behandeling met anticoagulantia krijgen.

### 3.3.4 Overschakelen van een VKA op een DOAC of omgekeerd

Er zijn geen formele aanbevelingen om van het ene op het andere anticoagulans over te schakelen. De ESC 2014 richtlijn beveelt echter DOAC's aan voor langdurige antistolling. Dit veronderstelt een mogelijke overschakeling van een VKA op een DOAC indien de behandeling langer dan drie maanden wordt voortgezet.

### 3.4 Overbrugging ('bridging')

CCS 2016/2014/2012, ESC 2016 and AHA/ACC/HRS 2014 bespreken overbrugging bij voorkamerfibrillatie.

#### **Al dan niet onderbreken**

Voor de beslissing om OAC's al dan niet op te schorten, dient men het risico op beroerte in geval van onderbreking af te wegen tegen het bloedingsrisico in geval van voortzetting van de OAC's (CCS 2016).

**Onderbreken wordt niet nodig geacht voor ingrepen met laag bloedingsrisico**, waaronder ook cardiovasculaire procedures zoals de implantatie van een pacemaker en percutane ingrepen (CCS 2016, ESC 2016).

CCS geeft een lijst van chirurgische procedures met hun geassocieerd bloedingsrisico (zie bijlagen).

#### **Overbruggen ('bridging') of niet**

Voor de beslissing om al dan niet met LMWH's te overbruggen bij het onderbreken van OAC's, dient men ook het risico op beroerte tegen het bloedingsrisico af te wegen (CCS 2016, AHA/ACC/HRS 2014).

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij patiënten met mechanische hartkleppen een overbruggingsbehandeling noodzakelijk is (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016)

CCS 2016 stelt overbrugging voor ('suggests') bij patiënten met hoog beroerterisico. (CHADS<sub>2</sub>, score  $\geq$  4, mechanische hartklep, beroerte/TIA binnen de 3 voorafgaande maanden, reumatische hartziekte). AHA/ACC/HRS 2014 en ESC 2016 formuleren geen formele aanbeveling over welke patiënten overbrugging nodig hebben.

CCS 2016 en ESC 2016 verwijzen beide naar de BRIDGE trial, waarin opschorting van de antistolling niet inferieur was aan overbrugging, en tot minder majeure bloedingen leidde.

CCS beveelt aan om geen overbrugging op te starten bij patiënten met NVVKF die DOAC's krijgen en die een electieve (geprogrammeerde) chirurgische ingreep of invasieve procedure ondergaan die onderbreking van de antistolling vereist.



## 4 Voorkamerfibrillatie. Samenvatting en conclusies

### 4.1 DOAC's versus VKA. Informatie uit RCT's

#### 4.1.1 Vergelijking van de populaties in de DOAC RCT's

Study	ARISTOTLE Granger 2011 Apixaban	RE-LY Connolly 2009 Dabigatran	ENGAGE AF Giugliano 2013 Edoxaban	ROCKET AF Patel 2011 Rivaroxaban
Mean age	70	71	72	73
CHADS2 score	Score 1: 34%	Score 1: 32%	Score 1: 0	Score 1: 0
	Score 2: 35.8%	Score 2: 35.5%	Score 2-3: 77.5%	Score 2: 13%
	Score ≥3: 30.2%	Score ≥3: 32.5%	Score 4-6: 22.5%	Score 3: 44% Score 4: 29% Score 5: 13%
Previous use of VKA	57%	50%	59%	62%
CrCl ≤50 ml/min	16.6%	NR	19%	NR
Prior stroke	19.5%	20%	28%	55%
Congestive heart failure	35.5%	32%	57%	62%
Hypertension	87.5%	79%	94%	91%
Type 2 diabetes	25%	23%	36%	40%

#### 4.1.2 Apixaban 5 mg 2x/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

<b>Apixaban 2x5 mg/d versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie</b>			
Bibliography: Granger 2011 ARISTOTLE (23)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Stroke or systemic embolism</b>	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 1.27%/y Warfarin 1.60%/y <b>HR= 0.79 (95%CI 0.66-0.95)</b> <b>p&lt;0.001 for non-inferiority</b> <b>p = 0.01 for superiority</b> <i>estimated NNT/2y=152 (92 to 625)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 34% CHADS=1 Imprecision: OK
<b>All-cause mortality</b>	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 3.52%/y Warfarin 3.94%/y <b>HR 0.89 (95%CI 0.80-0.998)</b> <b>p=0.047</b> <i>estimated NNT/2y=119(64 to 6345)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 2.13%/y Warfarin 3.09%/y <b>HR 0.69 (95%CI 0.60–0.80)</b> <b>SS less major bleedings with apixaban</b> <b>p &lt;0.001</b> <i>estimated NNT/2y=52(41 to 81)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
<b>Intracranial bleeding</b>	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 0.33%/y Warfarin 0.80%/y <b>SS less intracranial bleedings with apixaban</b> <b>HR 0.42 (95%CI 0.30-0.58)</b> <b>p&lt;0.001</b> <i>estimated NNT/2y=107(83 to 149)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
<b>Gastro-intestinal bleeding</b>	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 0.76%/y Warfarin 0.86%/y NS, p = 0.37	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK

\* Berekening van NNT door de literatuurgroep, gebaseerd op aantal events per 100 persoonsjaren.

Betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Hazard Ratio. Dit is een benadering aangezien we onvoldoende gegevens hebben om een correcte NNT-evaluatie uit te voeren op basis van de reële overleving op elk gegeven moment.

In deze dubbelblinde, non-inferioriteits-RCT werd apixaban 2x5 mg/d vergeleken met warfarine bij 18.207 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 70 jaar, de gemiddelde CHADS<sub>2</sub> 2,1. Patiënten met een eGFR < 25 ml/min werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 1,8 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door de studiepopulatie: 34% van de geïncludeerde patiënten had een CHADS<sub>2</sub>-score = 1, een lagere score dan de meeste richtlijnen aanbevelen om een behandeling met orale anticoagulantia op te starten.

Apixaban was **niet inferieur en superieur** aan warfarine voor de preventie van **beroerte of systemische embolie**.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 152 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende beroerte te voorkomen (95% BI 92 tot 625).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Met apixaban werd een **lagere mortaliteit door alle oorzaken** vastgesteld vergeleken met warfarine. In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 119 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomend overlijden te voorkomen (95% BI 64 tot 6345).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met apixaban resulteerde in **minder majeure bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 52 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 majeure bloeding te voorkomen (95% BI 41 tot 81).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met apixaban resulteerde in **minder intracraniale bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 107 mensen gedurende 2 jaar met apixaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 83 tot 149).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **gastro-intestinale bloedingen** tussen apixaban en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er werd geen statistische analyse uitgevoerd voor niet-hemorragische ongewenste effecten.

#### 4.1.3 Dabigatran 110 mg 2x/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

<b>Dabigatran 110 mg 2x/d versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie</b>			
Bibliography: Connolly 2009 RE-LY(24) + revisions <i>Connolly 2010(25), Hohnloser 2012(26), Connolly 2014 (27)*</i>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Stroke or systemic embolism</b>	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 110mg: 1.54%/y Warfarine: 1.72%/y <b>RR 0.89 (0.73–1.09)</b> <b>p&lt;0.001 for non-inferiority</b> Not superior (p=0.27)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>All-cause mortality</b>	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 110mg: 3.75%/y Warfarine: 4.13%/y NS: RR 0.91 (95%CI 0.80-1.03) p=0.13	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 110mg 2.92%/y Warfarin 3.61%/y <b>SS less major bleeding with dabigatran 110 mg</b> <b>RR 0.80 (0.70–0.93)</b> <b>P = 0.003</b> <i>estimated NNT/2y=73 (47 to 198)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>Intracranial bleeding</b>	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 110mg 0.23%/y Warfarine 0.74%/y <b>SS less intracranial bleedings with dabigatran 110mg:</b> <b>RR 0.31 (95%CI 0.20-0.47)</b> <b>p&lt;0.001</b> <i>estimated NNT/2y=98 (85 to 128)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>Gastro-intestinal bleeding</b>	18113 (1 study) median 2y	1.12%/y vs 1.02%/y RR1.10 (95%CI 0.86-1.41) p=0.43 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>Myocardial infarction</b>	18113 (1 study) median 2y	<u>Revised data(26)</u> 0.82%/y vs 0.64%/y RR 1.29 (95%CI 0.96–1.75) p=0.09	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness: Imprecision: -1 wide CI

In deze open non-inferioriteits-RCT werd dabigatran 110 mg 2x/d vergeleken met dabigatran 150 mg 2x/d en warfarine (INR 2-3) bij 18.113 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 71 jaar, de gemiddelde CHADS<sub>2</sub> 2,1. Patiënten met een eGFR < 30 ml/min werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 2 jaar.



De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door de studiepopulatie: 32% van de geïncludeerde patiënten had een CHADS<sub>2</sub>-score = 1, een lagere score dan de meeste richtlijnen aanbevelen om een orale behandeling met anticoagulantia op te starten.

De niet-geblindeerde opzet van deze studie en sommige inconsistenties in de rapportering tasten ook ons vertrouwen in deze resultaten aan.

Wij rapporteren hier de resultaten van de vergelijking van dabigatran 110 mg met warfarine.

Dabigatran 110 mg was **niet inferieur** aan warfarine voor de preventie van **beroerte of systemische embolie**. Dabigatran was niet superieur aan warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **mortaliteit** tussen dabigatran 110 mg en warfarine.

*GRADE: MATIGE OF LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met dabigatran 110 mg resulteerde in **minder majeure bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 73 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 110 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende majeure bloeding te voorkomen (95% BI 47 tot 198).

*GRADE: MATIGE OF LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met dabigatran 110 mg resulteerde in **minder intracraniale bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 98 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 110 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 85 tot 128).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig of laag vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **gastro-intestinale bloedingen** tussen dabigatran 110 mg en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was geen statistisch significant verschil in myocardinfarcten tussen dabigatran 110 mg en warfarine. (Zie ook hoofdstuk 'Dabigatran en myocardinfarct').

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben een laag vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er waren meer patiënten met dyspepsie met dabigatran 110 mg dan met warfarine. (11,8% versus 5,8%;  $p < 0,001$ )

#### 4.1.4 Dabigatran 150 mg 2x/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

<b>Dabigatran 150 mg 2x/d versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie</b>			
Bibliography: Connolly 2009 RE-LY(24) + revisions <i>Connolly 2010(25), Hohnloser 2012(26), Connolly 2014 (27)*</i>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Stroke or systemic embolism</b>	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 150mg: 1.12%/y Warfarin: 1.72%/y <b>RR 0.66 (95%CI 0.52-0.81)</b> <b>p&lt;0.001 for non-inferiority</b> <b>p&lt;0.001 for superiority</b> <i>estimated NNT/2y=84 (61 to 153)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>All-cause mortality</b>	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 150mg: 3.64%/y Warfarin: 4.13%/y NS: RR 0.88 (95%CI 0.77-1.00) (p=0.051)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 150mg 3.4%/y warfarin 3.61%/y RR 0.94 (0.82–1.08) P = 0.41 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>Intracranial bleeding</b>	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 150mg 0.30%/y warfarin 0.74%/y <b>SS less intracranial bleedings with dabigatran:</b> <b>RR 0.40 (95%CI 0.27-0.60),</b> <b>p&lt;0.001</b> <i>estimated NNT/2y=114 (93 to 169)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>Gastro-intestinal bleeding</b>	18113 (1 study) median 2y	1.51%/y vs 1.02%/y <b>SS more GI-bleedings with dabigatran:</b> <b>RR 1.50 (95%CI 1.19-1.89),</b> <b>p&lt;0.001</b> <i>estimated NNT/2y=-103 (-258 to -55)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS <sub>2</sub> =1 Imprecision: OK
<b>Myocardial infarction</b>	18113 (1 study) median 2y	<b>Revised data (26)- total MI</b> Dabigatran 150mg: 97/6067 0.81%/y Warfarin: 75/6022 ; 0.64%/y RR 1.27 (95%CI 0.94–1.71) NS p = 0.12	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:ok Imprecision: wide CI

\* Berekening van NNT door de literatuurgroep, gebaseerd op aantal events per 100 persoonsjaren.

Betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op relatief risico.

In deze open non-inferioriteits-RCT werd dabigatran 110 mg 2x/d vergeleken met dabigatran 150 mg 2x/d en warfarine (INR 2-3) bij 18.113 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 71 jaar, de gemiddelde CHADS<sub>2</sub> 2,1. Patiënten met een eGFR < 30 ml/min werden uit de studie uitgesloten.

De mediane follow-up bedroeg 2 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door de studiepopulatie: 32% van de geïncludeerde patiënten had een CHADS<sub>2</sub>-score = 1, een lagere score dan de meeste richtlijnen aanbevelen om een orale behandeling met anticoagulantia op te starten.

De niet-geblindeerde opzet van deze studie en sommige inconsistenties in de rapportering tasten ook ons vertrouwen in deze resultaten aan.

Wij rapporteren hier de resultaten van de vergelijking van dabigatran 150 mg met warfarine.

Dabigatran 150 mg was **niet inferieur en superieur** aan warfarine voor de preventie van **beroerte of systemische embolie**.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 84 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 150 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om een beroerte te voorkomen (95% BI 61 tot 153).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **mortaliteit** tussen dabigatran 150 mg en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **majeure bloedingen** tussen dabigatran 150 mg en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met dabigatran 150 mg resulteerde in **minder intracraniale bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 114 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 150 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 93 tot 169).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met dabigatran 150 mg resulteerde in **meer gastro-intestinale bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 102 mensen gedurende 2 jaar met dabigatran 150 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende gastro-intestinale bloeding te veroorzaken (95% BI 258 tot 55).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was geen statistisch significant verschil in myocardinfarcten tussen dabigatran 150 mg en warfarine (zie ook hoofdstuk 'Dabigatran en myocardinfarct').

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben een laag vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er waren meer patiënten met dyspepsie met dabigatran 150 mg dan met warfarine. (11,3% versus 5,8%;  $p < 0,001$ )

#### 4.1.5 Edoxaban 60 mg/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

<b>Edoxaban 60 mg versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie</b>			
Bibliography: Giugliano 2013 ENGAGE AF-TIMI 48(28)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Stroke or systemic embolism</b>	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 60: 1.18% pt/y Warfarin: 1.50% pt/y  <b>HR 0.79 (97.5% CI 0.63 – 0.99)</b> <b>p for non-inferiority &lt;0.001</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 high discontinuation, confusing calculations Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>All-cause mortality</b>	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 60: 3.99 % pt/y Warfarin: 4.35 % pt/y  HR 0.92 (0.83–1.01) p<0.08 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 60: 2.75% pt/y Warfarin: 3.43% pt/y  <b>HR 0.80 (95%CI 0.71-0.91)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>SS less major bleeding with edoxaban 60 mg</b> <i>estimated NNT/2y=74 (51 to 161)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Intracranial bleeding</b>	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 60: 0.39 pt/y Warfarin: 0.85 pt/y  <b>HR 0.47 (95%CI 0.34–0.63)</b> <b>p &lt;0.001</b> <b>SS less intracranial bleeding with edoxaban 60</b> <i>estimated NNT/2y=109 (90 to 159)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Gastro-intestinal bleeding</b>	(1 study)	Edoxaban 60: 1.51 pt/y Warfarin: 1.23 pt/y  <b>HR 1.23 (1.02–1.50)</b> <b>p=0.03</b> <b>SS more GI bleeding with edoxaban 60</b> <i>estimated NNH/2y=-179 (-2033 to -82)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

\* Berekening van NNT door de literatuurgroep, gebaseerd op aantal events per 100 persoonsjaren.

Betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Hazard Ratio. Dit is een benadering aangezien we onvoldoende gegevens hebben om een correcte NNT-evaluatie uit te voeren op basis van de reële overleving op elk gegeven moment.

In deze dubbelblinde non-inferioriteits-RCT werd edoxaban 60 mg vergeleken met edoxaban 30 mg en met warfarine (INR2-3) bij 21.105 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 72 jaar. 77,5% van de deelnemers had een CHADS<sub>2</sub>-score van 2 of 3 (de overige deelnemers hadden een CHADS<sub>2</sub>-score >3). Patiënten met een eGFR < 30 ml/min werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 2,8 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door het hoge percentage deelnemers die stopten doorheen de studie (1/3 van de deelnemers) en de talrijke analyses van verschillende populaties en behandelingsperiodes. Er werd ook een ITT analyse uitgevoerd.

Wij rapporteren hier de resultaten van edoxaban 60 mg versus warfarine.

Edoxaban 60 mg was **niet inferieur** aan warfarine voor de preventie van **beroerte of systemische embolie**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **mortaliteit** tussen edoxaban 60 mg en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met edoxaban 60 mg resulteerde in **minder majeure bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 74 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 60 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende majeure bloeding te voorkomen (95% BI 51 tot 161).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met edoxaban 60 mg resulteerde in **minder intracraniale bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 109 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 60 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 90 tot 159).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Met edoxaban 60 mg traden **meer gastro-intestinale bloedingen** op dan met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 179 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 60 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende gastro-intestinale bloeding te veroorzaken (95% BI 2033 tot 82).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er werd geen statistische analyse uitgevoerd voor niet-hemorragische ongewenste effecten.

#### 4.1.6 Edoxaban 30 mg/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

<b>Edoxaban 30 mg versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie</b>			
Bibliography: Giugliano 2013 ENGAGE AF-TIMI 48(28)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Stroke or systemic embolism</b>	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 30: 1.61% pt/y Warfarin: 1.50% pt/y  <b>HR 1.07 (97.5% CI 0.87 – 1.31)</b> <b>p for non-inferiority 0.005</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>All-cause mortality</b>	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 30: 3.80 % pt/y Warfarin: 4.35 % pt/y  <b>HR 0.87 (95%CI 0.79–0.96)</b> <b>p&lt;0.006</b> <b>SS lower mortality with edoxaban 30 mg</b> <i>estimated NNT/2y=91 (55 to 288)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 30: 1.61% pt/y Warfarin: 3.43% pt/y  <b>HR 0.47 (95%CI 0.41 - 0.55)</b> <b>p&lt;0.001;</b> <b>SS less major bleeding with edoxaban 30 mg</b> <i>estimated NNT/2y=28 (25 to 33)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Intracranial bleeding</b>	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 30: 0.26 % pt/y Warfarin: 0.85 % pt/y  <b>HR 0.30 (95%CI 0.21–0.43)</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>SS less intracranial bleeding with edoxaban 30 mg</b> <i>estimated NNT/2y=85 (75 to 104)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Gastro-intestinal bleeding</b>	(1 study)	Edoxaban 30: 0.82 % pt/y Warfarin: 1.23 % pt/y  <b>HR 0.67 (95%CI 0.53–0.83)</b> <b>p &lt;0.001</b> <b>SS less GI bleeding with edoxaban 30</b> <i>estimated NNT/2y=122 (87 to 239)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

\* Berekening van NNT door de literatuurgroep, gebaseerd op aantal events per 100 persoonsjaren.

Betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Hazard Ratio. Dit is een benadering aangezien we onvoldoende gegevens hebben om een correcte NNT-evaluatie uit te voeren op basis van de reële overleving op elk gegeven moment.



In deze dubbelblinde non-inferioriteits-RCT werd edoxaban 60 mg vergeleken met edoxaban 30 mg en met warfarine (INR 2-3) bij 21.105 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 72 jaar. 77,5% van de deelnemers had een CHADS<sub>2</sub>-score van 2 of 3 (de overige deelnemers hadden een CHADS<sub>2</sub>-score >3). Patiënten met een eGFR < 30 ml/min werden uit de studie uitgesloten. De mediane follow-up bedroeg 2,8 jaar.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door het hoge percentage deelnemers die stopten doorheen de studie (1/3 van de deelnemers) en de talrijke analyses van verschillende populaties en behandelingsperiodes.

Wij rapporteren hier de resultaten van edoxaban 30 mg versus warfarine.

Edoxaban 30 mg was **niet inferieur** aan warfarine voor de preventie van **beroerte of systemische embolie**. De bovengrens van de non-inferioriteitsmarge is echter vrij breed.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Met edoxaban 30 mg werd een **lagere mortaliteit** vastgesteld vergeleken met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 91 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 30 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomend overlijden te voorkomen (95% BI 55 tot 288).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met edoxaban 30 mg resulteerde in **minder majeure bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 28 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 30 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende majeure bloeding te voorkomen (95% BI 25 tot 33).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met edoxaban 30 mg resulteerde in **minder intracraniale bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 85 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 30 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 90 tot 159).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Met edoxaban 60 mg traden minder **gastro-intestinale bloedingen** op dan met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 122 mensen gedurende 2 jaar met edoxaban 30 mg behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 gastro-intestinale bloeding te voorkomen (95% BI 87 tot 239).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er werd geen statistische analyse uitgevoerd voor niet-hemorragische ongewenste effecten.

#### 4.1.7 Rivaroxaban 20 mg/d versus warfarine bij voorkamerfibrillatie

<b>Rivaroxaban 20 mg/d versus warfarine (INR 2-3) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie</b>			
Bibliography: Patel 2011(29) (ROCKET AF trial)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Stroke or systemic embolism</b>	14264 (1 study) mean 707 days	Per-protocol analysis Rivaroxaban: 1.7%/y Warfarin: 2.2%/y <b>HR 0.79 (95%CI 0.66 – 0.96)</b> <b>SS; p&lt;0.001 for non-inferiority</b> (not superior in ITT analysis)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 low TTR in warfarin group, questions about point of care device Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>All-cause mortality</b>	14264 (1 study) mean 707 days	Rivaroxaban 1.87% Warfarin 2.21% HR 0.85 (95%CI 0.70 – 1.02) p=0.073 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Major or nonmajor clinically relevant bleeding (PO)</b>	14264 (1 study) mean 707 days	rivaroxaban 14.9%/y Warfarin 14.5%/y HR 1.03 (0.96–1.11) p=0.44 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	14264 (1 study) mean 707 days	3.6%/y vs 3.4%/y 1.04 (0.90–1.20) (NS: p=0.58)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Intracranial bleeding</b>	14264 (1 study) mean 707 days	Rivaroxaban 0.5%/y vs warfarin 0.7%/y <b>HR 0.67 (95%CI 0.47–0.93)</b> <b>p=0.02</b> <b>SS less intracranial bleeding with rivaroxaban</b> <i>estimated NNT/2y=250 (135 to 1021)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Gastro-intestinal bleeding</b>	14264 (1 study) mean 707 days	<b>3.15%/y vs 2.16%/y</b> <b>(SS: p&lt;0.001)</b> <i>estimated NNH/2y=51</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

\* Berekening van NNT door de literatuurgroep, gebaseerd op aantal events per 100 persoonsjaren.

Betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Hazard Ratio. Dit is een benadering aangezien we onvoldoende gegevens hebben om een correcte NNT-evaluatie uit te voeren op basis van de reële overleving op elk gegeven moment.

In deze dubbelblinde non-inferioriteits-RCT werd rivaroxaban 20 mg vergeleken met warfarine (INR 2-3) bij 14.264 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 73 jaar, de gemiddelde CHADS<sub>2</sub> 3,5 (100% van de patiënten had een CHADS<sub>2</sub>-score ≥2). Patiënten met een eGFR < 30 ml/min werden uit de studie uitgesloten.

De mediane follow-up bedroeg 707 dagen.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt door de lage TTR in de warfarinegroep en door meldingen dat een inaccuraat point-of-care meetapparaat (POC, op de plaats van verzorging) werd gebruikt in de warfarinegroep van de studie (Cohen 2016 (30)).

Rivaroxaban was **niet inferieur** aan warfarine voor de preventie van **beroerte of systemische embolie**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **mortaliteit** tussen rivaroxaban en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen** tussen rivaroxaban en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **majeure bloedingen** tussen rivaroxaban en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met rivaroxaban resulteerde in **minder intracraniale bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 250 mensen gedurende 2 jaar met rivaroxaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 intracraniale bloeding te voorkomen (95% BI 135 tot 1.021).

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met rivaroxaban resulteerde in **meer gastro-intestinale bloedingen** vergeleken met behandeling met warfarine.

In een vergelijkbare populatie zouden ongeveer 51 mensen gedurende 2 jaar met rivaroxaban behandeld moeten worden in plaats van warfarine om 1 bijkomende gastro-intestinale bloeding te veroorzaken.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er werden geen statistisch significante verschillen vastgesteld voor niet-hemorragische ongewenste effecten.

Een kleinere studie, die rivaroxaban 15 mg/d bij 1.280 Japanse patiënten(31) vergeleek, stelde vast dat rivaroxaban 15 mg niet inferieur was aan warfarine voor het veiligheidseindpunt ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen (HR = 1,11 (95% BI 0,87–1,42)). De gekozen non-inferioriteitsmarge was echter breed.

## 4.2 DOAC's versus VKA. Informatie uit meta-analyses

Er werden verschillende meta-analyses uitgevoerd die de werkzaamheid en de veiligheid van de DOAC's met warfarine vergeleken, door de studie met de individuele DOAC's te poolen. De resultaten variëren lichtjes volgens de inclusiecriteria (met of zonder ximelagatran, met of zonder J-rocket AF, onderscheid tussen hoge en lage dosis...) (Ruff 2014(32), Jia 2014(33), Providencia 2014(34)).

In een groot aantal vergelijkingen die statistische significantie bereiken, lag het 95% betrouwbaarheidsinterval van de resultaten (relatief risico) dicht bij 1 (wijzend op geen verschil). Dit betekent dat de klinische relevantie van de vastgestelde verschillen zeer zwak kan zijn.

Voor sommige vergelijkingen (bv. majeure bloedingen) wordt een aanzienlijke statistische heterogeniteit vastgesteld. Dit kan wijzen op een verschil in behandelingseffect van de geneesmiddelen, of een verschil in de geïnccludeerde populaties in de studies.

### 4.2.1.1 CVA/systemische embolie

Voor beroerte/systemische embolie leidden DOAC's als groep tot een **lager risico op beroerte/systemische embolie** vergeleken met warfarine. (Jia 2014(33), Providencia 2014(34)).

Wanneer uitsluitend de behandelingsgroepen met hoge dosis in aanmerking werden genomen (met exclusie van de behandelingsgroepen dabigatran 110 mg en edoxaban 30 mg), bleef het verschil statistisch significant (Ruff 2014(32), Jia 2014(33)).

Pooling van alle factor Xa-inhibitoren brengt ook een statistisch significant verminderd risico op beroerte aan het licht vergeleken met warfarine.

Het lagere risico op het totaal aantal beroertes/SE met de DOAC's was vooral gerelateerd aan een **lager risico op hemorragische beroerte** met de DOAC's. Er werd **geen statistisch significant verschil in risico op ischemische beroerte** vastgesteld (Ruff 2014(32), Jia 2014(33), Providencia 2014(34)).

Pooling van **lagere doses** van dabigatran en edoxaban en hun vergelijking met warfarine bracht **geen statistisch significant** verschil aan het licht in het risico op beroerte/SE. Ook deze vaststelling was beïnvloed door het lagere risico op hemorragische beroerte met de DOAC's in lage dosis; **het risico op ischemische beroerte was verhoogd** met de DOAC's in lage dosis (dabigatran/edoxaban) vergeleken met warfarine (Ruff 2014(32), Jia 2014(33)).

### 4.2.1.2 Mortaliteit

In alle meta-analyses resulteerde de behandeling met DOAC's in een **lagere mortaliteit** vergeleken met warfarine (Ruff 2014(32), Jia 2014(33), Providencia 2014(34)).

### 4.2.1.3 Majeure bloedingen

Voor majeure bloedingen **veroorzaakten DOAC's als groep minder majeure bloedingen** dan warfarine (Providencia 2014(34)).

Bij het uitsluitend poolen van de schema's met **hoge dosis** bereikte het geringer optreden van majeure bloedingen met de DOAC's slechts een **borderline** statistische significantie (Ruff 2014(32), Jia 2014(33)).

Pooling van de behandelingsgroepen met **lagere dosis** (dabigatran/edoxaban) resulteerde **niet** in een statistisch significant verschil in majeure bloedingen vergeleken met warfarine (Ruff 2014(32), Jia 2014(33)).

Pooling van alle **factor Xa-inhibitoren** bracht **geen statistisch significant verschil** in majeure bloedingen aan het licht vergeleken met warfarine (Providencia 2014(34)).

Het lagere risico op majeure bloedingen met de DOAC's was beïnvloed door een **lager risico op intracraniale bloeding** met de DOAC's (Ruff 2014(32), Jia 2014(33), Providencia 2014(34)).

#### *4.2.1.4 Gastro-intestinale bloedingen*

Er werd **geen statistisch significant verschil** in gastro-intestinale bloedingen vastgesteld bij de vergelijking van alle DOAC's met warfarine.

Wanneer uitsluitend de schema's met **hoge dosis** in aanmerking werden genomen, was het risico op gastro-intestinale bloedingen **hoger met de DOAC's**.

Bij het poolen van de behandelingsgroepen met een DOAC in **lagere dosis** (dabigatran/edoxaban), waren de verschillen in gastro-intestinale bloedingen **niet** statistisch significant.

#### *4.2.1.5 Myocardinfarct*

Er was **geen statistisch significant verschil** in optreden van myocardinfarct bij de vergelijking van alle DOAC's met warfarine. De resultaten waren vergelijkbaar wanneer uitsluitend de behandelingsgroepen met hoge dosis of uitsluitend de factor Xa-inhibitoren in aanmerking werden genomen. Bij het poolen van de **behandelingsgroepen met lage dosis** (dabigatran/edoxaban), trad **frequentier** een myocardinfarct op met de DOAC's.

### 4.3 DOAC versus DOAC bij voorkamerfibrillatie. Informatie uit observationele studies

Observationele cohortstudies die verschillende DOAC's vergelijken, kunnen ons aanwijzingen geven over hoe DOAC's in reële omstandigheden presteren. In een observationele studie kunnen we echter geen causaal verband leggen tussen de gebruikte geneesmiddelen en de vastgestelde klinische resultaten. Andere factoren, gerelateerd aan het gebruik van deze geneesmiddelen, kunnen het vastgestelde effect veroorzaken of ertoe bijdragen.

De afgelopen jaren beginnen observationele studies te verschijnen die verschillende DOAC's bij VKF vergelijken. De (geringere) kwaliteit van de gegevens wordt beïnvloed door de volgende factoren:

- De follow-upduur in deze studies is nog vrij kort (doorgaans <1 jaar).
- De meeste gegevens zijn afkomstig van databanken met elektronische voorschriften. De accuraatheid en de volledigheid van de databanken (bv. over patiëntenkenmerken) kunnen de resultaten beïnvloeden.
- Zoals voor alle informatie over voorschriften, betekent een geneesmiddel voorschrijven daarom nog niet dat het geneesmiddel daadwerkelijk (correct) door de patiënt wordt genomen.

In de GRADE-classificatie starten observationele studies met LAGE kwaliteit van evidentie. Deze score kan verlaagd worden naar ZEER LAAG in geval van problemen van studiekwaliteit, directheid, nauwkeurigheid...

Wij beoordelen de kwaliteit van de evidentie afkomstig uit deze observationele studies als ZEER LAAG, vooral omwille van de korte follow-upduur.

#### 4.3.1 Apixaban versus dabigatran

##### 4.3.1.1 Beroerte

Een retrospectieve cohortstudie bij 13.048 patiënten met VKF, uitgevoerd in de Verenigde Staten, stelde **geen statistisch significant verschil in beroertes** vast tussen apixaban en dabigatran (Noseworthy 2016(35)).

##### 4.3.1.2 Majeure bloedingen

De resultaten voor majeure bloedingen zijn niet eenduidig.

Een Deense retrospectieve cohortstudie bij 54.321 nieuw OAC-gebruikers stelde **minder majeure bloedingen vast, met borderline statistische significantie**, met apixaban vergeleken met dabigatran (Lamberts 2017(36)).

Een Amerikaanse cohortstudie bij 12.099 nieuwe OAC-gebruikers stelde **geen statistisch significant verschil** vast (Lip 2016(37)).

In een andere Amerikaanse cohortstudie bij 13.084 nieuwe DOAC-gebruikers traden er **minder majeure bloedingen** op met apixaban dan met dabigatran (Noseworthy 2016(35)).

*Een systematische review vond 5 bijkomende cohortstudies (abstracts van vergaderingen) die geen statistisch significant verschil in majeure bloedingen rapporteerden tussen apixaban en dabigatran, hoewel er in 4 van deze cohorten numeriek minder majeure bloedingen met apixaban optraden dan met dabigatran (Deitelzweig 2017(38)).*

## 4.3.2 Apixaban versus rivaroxaban

### 4.3.2.1 Beroerte

Een retrospectieve cohortstudie bij 13.130 nieuwe DOAC-gebruikers, uitgevoerd in de Verenigde Staten, stelde **geen statistisch significant verschil in beroertes** vast tussen apixaban en rivaroxaban (Noseworthy 2016(35)).

### 4.3.2.2 Majeure bloedingen

Een Deense en 2 Amerikaanse retrospectieve cohortstudies bij nieuwe OAC/DOAC-gebruikers stelden **meer majeure bloedingen** vast met rivaroxaban vergeleken met apixaban (Lamberts 2017(36), Lip 2016(37); Noseworthy 2016(35)).

*Een systematische review vond 5 bijkomende cohortstudies (abstracts van vergaderingen) die ook meer majeure bloedingen met rivaroxaban rapporteerden dan met apixaban (Deitelzweig 2017(38)).*

## 4.3.3 Dabigatran versus rivaroxaban

### 4.3.3.1 Beroerte/systemische embolie

Een meta-analyse van 6 observationele cohortstudies stelde een **vergelijkbaar risico op beroerte/systemische embolie** vast bij de gebruikers van rivaroxaban en dabigatran (Bai 2017-175(39)).

*Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017(40)). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijk anderszins al in de meta-analyse opgenomen).*

### 4.3.3.2 Mortaliteit

De meta-analyse van 4 observationele cohortstudies stelde een **hogere mortaliteit** vast bij de gebruikers van rivaroxaban dan bij de dabigatrangebruikers (Bai 2017-175(39)).

*Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017(40)). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijk anderszins al in de meta-analyse opgenomen).*

### 4.3.3.3 Myocardinfarct

Er was **geen statistisch significant verschil** in optreden van myocardinfarct tussen rivaroxaban- en dabigatrangebruikers, in een meta-analyse van 2 observationele cohortstudies (Bai 2017-175(39)).

*Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017(40)). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijk anderszins al in de meta-analyse opgenomen).*

### 4.3.3.4 Bloedingen

Een meta-analyse van 5 observationele cohortstudies bij patiënten met voorkamerfibrillatie stelde **meer majeure bloedingen** vast met rivaroxaban dan met dabigatran.



*Een systematische review vond 1 bijkomende cohortstudie (abstract van een vergadering) die ook meer majeure bloedingen met rivaroxaban rapporteerde vergeleken met dabigatran (Deitelzweig 2017(38)).*

*Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017(40)). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijkterwijs al in de meta-analyse opgenomen).*

**Gastro-intestinale bloedingen werden ook frequenter vastgesteld** met rivaroxaban dan met dabigatran. Er werd **geen statistisch significant verschil** vastgesteld voor **intracraniale bloedingen** (Bai 2017-175(39)).

*Vergelijkbare resultaten werden teruggevonden in een recentere Taiwanese retrospectieve cohortstudie (Lai 2017(40)). (Er werden echter lage doses gebruikt en sommige patiënten werden mogelijkterwijs al in de meta-analyse opgenomen).*

Een Deense cohortstudie bij 22.358 patiënten met NVVKF rapporteerde **hogere cijfers van alle bloedingen van welke aard ook met rivaroxaban 20 mg** vergeleken met dabigatran 150 mg. Het verschil voor rivaroxaban 15 mg versus dabigatran 110 mg was niet statistisch significant (Gorst-Rasmussen 2016(41)).

## 4.4 DOAC's bij oudere patiënten met voorkamerfibrillatie

Voorkamerfibrillatie is een chronische aandoening. Anticoagulantia ter preventie van een beroerte of systemische embolie worden vaak 'levenslang' genomen, of tot op een zeer hoge leeftijd. Het is dus belangrijk om de werkzaamheid en de veiligheid van anticoagulantia bij oudere leeftijdsgroepen te bestuderen. Fysiologische ouderdomsgebonden veranderingen, comorbiditeit, verminderde nierfunctie, frailty... al deze factoren kunnen de werkzaamheid en de veiligheid van anticoagulantia beïnvloeden en het risico/batenevenwicht wijzigen.

In dit hoofdstuk buigen we ons over de beschikbare informatie over het gebruik van DOAC's bij oudere patiënten met voorkamerfibrillatie (met speciale aandacht voor de >75-jarigen). In het volgende hoofdstuk concentreren we ons op het gebruik van DOAC's bij patiënten met verminderde nierfunctie.

We raden de lezer aan om de informatie in dit hoofdstuk te vergelijken met de Samenvatting van de Karakteristieken van het Product (SKP) van elke DOAC.

### 4.4.1 Informatie uit RCT's

In alle RCT's traden er meer beroertes, majeure bloedingen en overlijdens op in de oudere leeftijdsgroepen.

#### 4.4.1.1 Apixaban

De ARISTOTLE-studie (Granger 2011(23)) vergeleek apixaban 5 mg 2x/d met warfarine (INR 2-3). In deze studie kregen de deelnemers met 2 of meer risicofactoren voor majeure bloedingen (>80 jaar, serumcreatinine >1,5 mg/dl of <60 kg) een lagere dosis apixaban van 2,5 mg 2x/d.

5.678 deelnemers waren  $\geq 75$  jaar.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse voor 3 leeftijdsgroepen (<65 jaar, 65 tot 75 jaar,  $\geq 75$  jaar) uitgevoerd (Granger 2011(23) en Halvorsen 2014(42)).

De resultaten van de vergelijking tussen apixaban en warfarine in de verschillende leeftijdsgroepen waren **consistent** met de algemene studieresultaten. In de twee hoogste leeftijdsgroepen traden er **minder beroertes en majeure bloedingen op met apixaban** dan met warfarine; bij deelnemers <65 jaar waren er geen statistisch significante verschillen (misschien door gebrek aan kracht). Er werd geen statistisch significant verschil tussen de leeftijdsgroepen vastgesteld.

#### 4.4.1.2 Dabigatran

De RE-LY-studie ((24)) vergeleek dabigatran 110 mg 2x/d met dabigatran 150 mg 2x/d en warfarine (INR 2-3).

Er werden post-hoc subgroepanalyses voor verschillende leeftijdsgroepen uitgevoerd (<75 jaar versus  $\geq 75$  jaar; >65 jaar versus 65-75 jaar versus  $\geq 75$  jaar; >75 versus 75-79 versus 80-85 versus  $\geq 85$ ). (Eikelboom 2011(43) en Lauw 2017(44)). 7.258 deelnemers waren  $\geq 75$  jaar.

Voor dabigatran 110 mg 2x/d vergeleken met warfarine waren de resultaten als volgt.

- Voor **beroerte/systemische embolie** bij deelnemers <75 jaar en deelnemers  $\geq 75$  jaar waren de resultaten **consistent** met de algemene studieresultaten. Er was **geen statistisch significant verschil** in behandelingseffect voor beroerte/systemische embolie tussen beide leeftijdsgroepen (Eikelboom 2011(43))

- Voor **majeure bloedingen** vertoonden de **jongere leeftijdsgroepen** (<75 jaar) **lagere cijfers met dabigatran** 110 mg vergeleken met warfarine, terwijl vergelijkbare cijfers werden vastgesteld bij de deelnemers  $\geq 75$  jaar. Het verschil tussen beide leeftijdsgroepen **was statistisch significant** (Eikelboom 2011(43)).

Voor dabigatran 150 mg 2x/d vergeleken met warfarine waren de resultaten als volgt.

- Voor beroerte/systemische embolie bij deelnemers <75 jaar en deelnemers  $\geq 75$  jaar waren de resultaten **consistent** met de algemene studieresultaten. In beide leeftijdsgroepen traden er **minder beroertes/systemische embolieën** op met dabigatran 150 mg dan met warfarine. Er werd geen statistisch significant verschil tussen beide leeftijdsgroepen vastgesteld.

-Voor **majeure bloedingen traden** er met dabigatran 150 mg **minder majeure bloedingen op in de jongere leeftijdsgroepen** (<75 jaar), terwijl vergelijkbare cijfers werden vastgesteld bij patiënten  $\geq 75$  jaar (Eikelboom 2011(43)). Bij een verdere verdeling van de patiënten  $\geq 75$  jaar in verschillende leeftijdssegmenten werden **vergelijkbare (75-79 jaar) of zelfs hogere cijfers (80-85 jaar)** voor majeure bloedingen vastgesteld **met dabigatran 150 mg vergeleken met warfarine**. Het verschil in behandelingseffect tussen de verschillende leeftijdsgroepen **was statistisch significant** (Lauw 2017(44)).

#### 4.4.1.3 Edoxaban

In de ENGAGE AF-TIMI 48-studie ((28)) werd edoxaban 60 mg/d vergeleken met edoxaban 30 mg/d en met warfarine (INR 2-3).

In deze studie kreeg 25,3% van de deelnemers een lagere dosis (edoxaban 30 mg/d in plaats van 60 mg/d of 15 mg/d in plaats van 30 mg/d) indien de eGFR 30-50 ml/min bedroeg, indien ze  $\leq 60$  kg wogen of bij gelijktijdig gebruik van verapamil, kinidine of dronedaron.

8.474 deelnemers waren  $\geq 75$  jaar.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse voor 3 leeftijdsgroepen (<65 jaar, 65 tot 75 jaar,  $\geq 75$  jaar) uitgevoerd (Giugliano 2013(28) en Kato 2016(45)).

De resultaten van de vergelijking tussen edoxaban en warfarine in de verschillende leeftijdsgroepen waren **consistent** met de algemene studieresultaten. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de leeftijdsgroepen **voor beroerte/systemische embolie noch voor risico op majeure bloedingen**.

Wanneer edoxaban 60 mg en edoxaban 30 mg apart of samen onderzocht werden, was er **geen leeftijdsgebonden effect voor beroerte/systemische embolie of voor het risico op majeure bloedingen** vergeleken met warfarine.

#### 4.4.1.4 Rivaroxaban

In de ROCKET AF-studie ((29)) werd rivaroxaban 20 mg/d vergeleken met warfarine (INR 2-3). Bij patiënten met een creatinineklaring van 30-49 ml/min was een dosisverlaging van rivaroxaban naar 15 mg/d nodig.

6.229 deelnemers waren  $\geq 75$  jaar.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse voor 2 leeftijdsgroepen (<75 jaar, >=75 jaar) uitgevoerd (Halperin 2014(46)).

De resultaten van de vergelijking tussen rivaroxaban en warfarine in de verschillende leeftijdsgroepen zijn **consistent** met de algemene studieresultaten. **In beide leeftijdsgroepen waren er geen statistisch significante verschillen voor beroerte/systemische embolie of voor majeure bloedingen** tussen rivaroxaban en warfarine. Er werd geen statistisch significant verschil tussen de leeftijdsgroepen vastgesteld.

#### 4.4.2 Informatie uit meta-analyses

##### 4.4.2.1 Beroerte/systemische embolie

Een meta-analyse bij patiënten >=75 jaar, die 4 pivotale studies poolt die DOAC's met VKA's in voorkamerfibrillatie vergelijken, toonde **een lager risico op beroerte/systemische embolie** met DOAC's vergeleken met VKA's.

Wanneer alleen de **lage dosis van dabigatran en edoxaban** in aanmerking werd genomen, was het verschil **niet statistisch significant** (Sadlon 2016 2016(47)).

Een subgroepanalyse die DOAC's met VKA's vergelijkt in de leeftijdsgroepen <75 jaar en >=75 jaar stelde geen statistisch significant verschil in behandelingseffect vast tussen beide leeftijdsgroepen (Ruff 2014(32)).

##### 4.4.2.2 Bloedingen

In een meta-analyse bij patiënten >= 75 jaar werd **geen statistisch significant verschil in risico op ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen** vastgesteld bij vergelijking van **4 DOAC's** met VKA's, wanneer voor dabigatran en edoxaban uitsluitend de behandelingsgroepen met **hoge dosis** in aanmerking werden genomen (Sadlon 2016(47)).

Bij pooling van de behandelingsgroepen met **lage dosis** van dabigatran en edoxaban samen met apixaban en rivaroxaban, werden **minder ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen** vastgesteld met de DOAC's vergeleken met VKA's (Sadlon 2016(47)).

In beide analyses werd een **aanzienlijke heterogeniteit** vastgesteld, die niet verklaard kon worden door verschillende sensitiviteitsanalyses. Een verschil in populatie in de geïnccludeerde studies (verschillend bloedingsrisico) of een verschil in behandelingseffect tussen de DOAC's kan deze heterogeniteit verklaren (Sadlon 2016(47), Sharma 2015(48)).

Een subgroepanalyse die de DOAC's met VKA's vergeleek in de leeftijdsgroepen <75 jaar en >=75 jaar stelde **geen statistisch significant verschil** in behandelingseffect vast voor majeure bloedingen **tussen beide leeftijdsgroepen** (Ruff 2014(32)).

## 4.5 DOAC's bij patiënten met verminderde nierfunctie en voorkamerfibrillatie

In dit hoofdstuk onderzoeken we de beschikbare gegevens over DOAC's bij patiënten met verminderde nierfunctie. Sommige patiënten met VKF kunnen al een verminderde nierfunctie hebben bij het opstarten van OAC's. Bij anderen vermindert de nierfunctie met het verouderen. In beide gevallen is het belangrijk de risico/batenverhouding van de DOAC's ten opzichte van warfarine te beoordelen.

### 4.5.1 Informatie uit RCT's: analyses volgens de initiële nierfunctie

Algemeen traden bij patiënten met een lagere eGFR meer beroertes en majeure bloedingen op.

#### 4.5.1.1 Apixaban

De ARISTOTLE -studie (Granger 2011(23)) vergeleek apixaban 5 mg 2x/d met warfarine (INR 2-3). In deze studie kregen de deelnemers met 2 of meer risicofactoren voor majeure bloedingen (>80 jaar, serumcreatinine >1,5 mg/dl of <60 kg) een lagere dosis apixaban van 2,5 mg 2x/d. 3.017 deelnemers hadden een eGFR ≤50 ml/min. Patiënten met een eGFR < 25 ml/min werden uit de studie uitgesloten.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse volgens de initiële nierfunctie (Cockroft-Gault) uitgevoerd (>80 ml/min versus 50–80 ml/min versus ≤50 ml/min) (Granger 2011(23) en Hohnloser 2012(49)).

De resultaten waren als volgt.

- Voor **beroerte/systemische embolie** was het effect van apixaban consistent met de algemene studieresultaten. Er waren geen verschillen tussen de groepen met verschillende graad van nierinsufficiëntie.
- Voor **majeure bloedingen** waren de resultaten niet gelijkmatig in alle subgroepen: met apixaban werden **minder majeure bloedingen** vastgesteld vergeleken met warfarine, maar het verschil was meer uitgesproken bij een **lagere eGFR** (eGFR≤50ml/min) en was niet significant bij een eGFR >80 ml/min. Het verschil tussen de subgroepen was statistisch significant.

Vergelijkbare resultaten werden vastgesteld wanneer de eGFR berekend werd volgens de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

#### 4.5.1.2 Dabigatran

De RE-LY-studie ((24)) vergeleek dabigatran 110 mg 2x/d met dabigatran 150 mg 2x/d en met warfarine (INR 2-3). 3.554 deelnemers hadden een eGFR ≤50 ml/min. Patiënten met een eGFR < 30 ml/min werden uit de studie uitgesloten.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse volgens de initiële nierfunctie (Cockroft-Gault) uitgevoerd (>=80 ml/min versus 50–79 ml/min versus ≤50 ml/min) (Hijazi 2014(50)).

Voor dabigatran 110 mg 2x/d vergeleken met warfarine waren de resultaten als volgt.

- Voor **beroerte/systemische embolie** waren de resultaten in de verschillende subgroepen **consistent** met de algemene studieresultaten. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen met verschillende graad van nierinsufficiëntie.
  - Voor **majeure bloedingen** waren de resultaten **niet gelijkmatig in alle subgroepen: met dabigatran 110 mg werden minder bloedingen vastgesteld** vergeleken met warfarine bij patiënten **met een eGFR 50-79 en een eGFR  $\geq 80$  ml/min**, terwijl geen verschil werd vastgesteld bij patiënten met een eGFR < 50 ml.
- Het verschil in behandelingseffect tussen de subgroepen was niet statistisch significant wanneer de eGFR berekend werd volgens Cockcroft-Gault, maar wel statistisch significant wanneer berekend volgens CKD-EPI en MDRD.

Voor dabigatran 150 mg 2x/d vergeleken met warfarine waren de resultaten als volgt.

- Voor **beroerte/systemische embolie** waren de resultaten in de verschillende subgroepen **consistent** met de algemene studieresultaten.
- Voor **majeure bloedingen** waren de resultaten **niet consistent**. Wanneer berekend volgens Cockcroft-Gault bleek de nierfunctie geen impact te hebben op het behandelingseffect van dabigatran 150 mg vergeleken met warfarine. Wanneer de eGFR daarentegen berekend werd volgens CKD-EPI of MDRD, werd een statistisch significant verschil tussen de subgroepen vastgesteld: met **dabigatran 150 mg traden minder bloedingen op** dan met warfarine bij patiënten **met een eGFR  $\geq 80$  ml/min**, terwijl dit niet het geval was met de twee andere groepen.

#### 4.5.1.3 Edoxaban

De ENGAGE AF-TIMI 48-studie ((28)) vergeleek edoxaban 60 mg/d (behandelingsgroep met hoge dosis) met edoxaban 30 mg/d (behandelingsgroep met lage dosis) en met warfarine (INR 2-3). 25,3% van de deelnemers kreeg een lagere dosis (edoxaban 30 mg/d in plaats van 60 mg/d in de behandelingsgroep met hoge dosis of 15 mg/d in plaats van 30 mg/d in de behandelingsgroep met lage dosis) indien de eGFR 30-50 ml/min bedroeg, indien ze  $\leq 60$  kg wogen of bij gelijktijdig gebruik van verapamil, kinidine of dronedaron. 2.740 deelnemers hadden een eGFR  $\leq 50$  ml/min. Patiënten met een eGFR < 30 ml/min werden uit de studie uitgesloten.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse volgens de initiële nierfunctie (Cockcroft-Gault) uitgevoerd in de behandelingsgroep met hoge dosis van edoxaban (60 mg of verlaagd naar 30 mg in geval van één van de bovengenoemde risicofactoren). Subgroepen waren  $>50$  ml/min versus  $\leq 50$  ml/min. (Bohula 2016(51))

De resultaten waren als volgt.

- Voor **beroerte/systemische embolie** waren de resultaten van de vergelijking tussen edoxaban en warfarine volgens de initiële nierfunctie **consistent** met de algemene studieresultaten: in beide subgroepen was er geen statistisch significant verschil tussen edoxaban in hoge dosis en warfarine en er waren geen verschillen tussen de groepen met verschillende graad van nierinsufficiëntie.
- Er traden minder **majeure bloedingen** op met edoxaban in hoge dosis dan met warfarine in beide subgroepen. Er werd geen statistisch significant verschil tussen de subgroepen vastgesteld.

#### 4.5.1.4 Rivaroxaban

De ROCKET AF-studie ((29)) vergeleek rivaroxaban 20 mg/d met warfarine (INR 2-3). Er was een dosisverlaging van rivaroxaban naar 15 mg/d bij 2.950 patiënten met een creatinineklaring 30-49 ml/min.

Er werd een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse volgens de initiële nierfunctie (<eGFR 30-49 ml/min versus eGFR ≥ 50 ml/min) uitgevoerd (Fox 2011(52)).

De resultaten van de vergelijking tussen rivaroxaban en warfarine in de groepen met verschillende graad van nierinsufficiëntie voor **beroerte/systemische embolie** en **majeure bloedingen** zijn **consistent** met de algemene studieresultaten en er waren geen verschillen tussen de groepen.

#### 4.5.2 Informatie uit RCT's: verandering van nierfunctie tijdens de studie

Voor 2 van de grootste studies over de DOAC's (apixaban, rivaroxaban) hebben we een post-hoc **subgroepanalyse teruggevonden die de achteruitgang in nierfunctie (versus stabiel) in de loop van de tijd onderzocht**. Het behandelingseffect van de DOAC's versus warfarine werd vergeleken bij patiënten die tijdens de studie een achteruitgang in de nierfunctie >20% CrCl vertoonden en patiënten bij wie de nierfunctie stabiel was gebleven.

De resultaten bij de patiënten met een verminderde nierfunctie in de loop van de tijd waren consistent met de algemene studieresultaten en er waren geen verschillen tussen de subgroepen (Bohm 2014(53), Fordyce 2016(54)).

De evolutie van de **nierfunctie in de loop van de tijd** (en de mogelijke invloed van de OAC's op de achteruitgang in nierfunctie) werd vergeleken tussen patiënten die DOAC's kregen en patiënten die warfarine kregen in 3 studies (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) (Hijazi 2016(55); Bohm 2014(53); Fordyce 2016(54)).

In alle studies met dabigatran en rivaroxaban vertoonden de patiënten die warfarine kregen een geringe, maar statistisch significante grotere achteruitgang in de nierfunctie, vergeleken met de patiënten die DOAC's namen (absoluut verschil van 1 ml/min) (Bohm 2014(53); Fordyce 2016(54)). De studie met apixaban vermeldt geen cijfers, maar het verschil in achteruitgang in de nierfunctie werd als klein beschreven en mogelijkterwijs beïnvloed door versturende factoren (Hijazi 2016(55)).

Aangezien het telkens om post-hoc analyses gaat, steunend op observationele gegevens uit de studies, met totaal verlies van randomisatie en causaal verband, is diepgaander onderzoek vereist om solide uitspraken te kunnen formuleren.

#### 4.5.3 Informatie uit meta-analyses

##### 4.5.3.1 Beroerte/systemische embolie

Een meta-analyse die DOAC's met VKA's vergeleek bij patiënten met VKF, volgens verschillende niveaus van creatinineklaring, vond **geen evidentie voor verschil in behandelingseffect** voor beroerte/SE tussen de verschillende subgroepen (Ruff 2014(32)).

##### 4.5.3.2 Bloedingen

Een meta-analyse die DOAC's met VKA's vergeleek bij patiënten met VKF en een geschatte creatinineklaring (eGFR) van 50-80 ml/min of <50 ml/min rapporteerde een **lager risico op**

**hemorragische beroerte met DOAC's** in beide subgroepen (Racchah 2016(56)). Dit is consistent met de algemene studieresultaten.

Voor **majeure bloedingen** werd een **lager risico** vastgesteld met DOAC's bij patiënten met een **eGFR van 50-80 ml/min** vergeleken met VKA's. Voor patiënten met een **eGFR<50 ml/min** was het verschil tussen de DOAC's en de VKA's **niet statistisch significant** en werd een aanzienlijke heterogeniteit vastgesteld (Racchah 2016(56)). Een andere meta-analyse die de DOAC's met VKA's bij patiënten met VKF vergeleek, volgens verschillende niveaus van creatinineklaring, vond **geen evidentie van verschil in behandelingseffect** voor beroerte/SE of majeure bloedingen tussen de verschillende subgroepen (Ruff 2014(32)).



## 4.6 Dabigatran en het risico van myocardinfarct.

Er zijn wat vragen gerezen over een mogelijk verhoogd risico van myocardinfarct (MI) met het gebruik van dabigatran (in vergelijking met warfarine).

In dit hoofdstuk bespreken we een deel van de literatuur over dit vraagstuk.

Opmerking: voor apixaban, edoxaban en rivaroxaban werd geen verhoogd risico waargenomen.

### 4.6.1 RCT's

RE-LY dabigatran 150 vs warfarin in AF	
Myocardial infarction	<p><b>Original article</b></p> <p>Dabigatran 150mg: 89/6076; 0.74%/y            Warfarin: 63/6022; 0.53%/y  <b>RR 1.38 (95%CI 1.00-1.91)</b>  <b>SS more MI in dabigatran group</b>  <b>p = 0.048</b>  <b>NNH (2y): 238 (95%CI ∞ to 104)</b></p> <p><b>After revision (26)- total MI</b>            Dabigatran 150mg: 97/6067 0.81%/y            Warfarin: : 75/6022 ; 0.64%/y            RR 1.27 (95%CI 0.94–1.71)            NS            p = 0.12</p>

In de originele publicatie van de RE-LY studie waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine bij non-valvulaire voorkamerfibrillatie, werd een hoger aantal myocardinfarcten vastgesteld met dabigatran 150 mg (RR 1,38; 95% BI 1,00-1,75) dan met warfarine. Later werd een herziening van deze data gepubliceerd: na het toevoegen van een aantal MI's die eerder over het hoofd waren gezien (zowel silentieus als klinisch MI), was het verschil tussen dabigatran en warfarine niet langer statistisch significant (RR 1,27; 95% BI 0,94 – 1,71).

Wanneer we het **absolute risico** in de **originele data** beschouwen, bleek dabigatran geassocieerd met een risicoverhoging van **0,21%** per patiënt per jaar in vergelijking met warfarine. In dit scenario zouden 238 vergelijkbare patiënten gedurende 2 jaar met dabigatran moeten worden behandeld om 1 bijkomend myocardinfarct te veroorzaken, vergeleken met warfarine (warfarin (95% BI ∞ tot 104).

RE-LY dabigatran 110 vs warfarin in AF	
Myocardial infarction	<p><b>Original article</b></p> <p>Dabigatran 110mg: 86/6015; 0.82%/y            Warfarin: 63/6022 0.53%/y            RR 1.35 (95%CI 0.98–1.87)            p=0.07</p> <p><b>After revision (26)- total MI</b>            Dabigatran 110mg: n=98/6015 0.82%/y</p>

	Warfarin: 75/6022 ; 0.64%/y RR 1.29 (95%CI 0.96–1.75) p=0.09
--	--

Voor dabigatran 110 mg was het risico van myocardinfarct niet statistisch significant verschillend van warfarine, zowel in de originele studieresultaten als in de herziene versie.

RE-MEDY dabigatran 150 vs warfarin after at least 3 months of continuous anticoagulation	
<b>Acute coronary syndrome:</b>	Dabigatran: 13/1430 (0.9%) Warfarin: 3/1426 (0.2%) <b>p= 0.02 in favour of warfarin</b> <b>NNH (1y)= 143</b>

In de RE-MEDY studie waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine in de voortgezette behandeling van VTE (na minstens 3 maanden orale anticoagulatie), werd ook een hoger risico van acuut coronair syndroom vastgesteld met dabigatran (0,9% vs 0,2%; p=0,02).

RE-COVER I and II dabigatran 150 vs warfarin in VTE	
<b>Acute coronary syndrome</b>	Dabigatran:9/2553; 0.4% Warfarin:5/2554; 0.2% NS

In de RE-COVER I en II studies, waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine voor de behandeling van VTE, werd dan weer geen statistisch significant verschil gevonden.

#### 4.6.2 Meta-analyses

De producent van dabigatran voerde een meta-analyse uit met de individuele patiëntengegevens uit alle fase II en fase III studies die dabigatran vergeleken met eender welke andere comparator (Clemens 2013(57)).

In de gepoolde analyses van **individuele patiëntengegevens waarbij dabigatran werd vergeleken met warfarine** (voor de indicaties voorkamerfibrillatie en VTE, m.a.w. de studies die hierboven werden vermeld), werd een **hoger risico van myocardinfarct vastgesteld met dabigatran 150 mg**. Dit verschil was statistisch significant (OR 1,42; 95% BI 1,07–1,88). Voor dabigatran 110 mg was het verschil niet statistisch significant (OR 1,30; 95% CI 0,96–1,76).

De auteurs vonden geen verschil in risico van MI in de studies die dabigatran vergeleken met enoxaparine (ter preventie van VTE bij heelkundige ingrepen) of in de studies die dabigatran vergeleken met placebo (in de lange-termijn secundaire preventie van VTE of bij acuut coronair syndroom). Ons vertrouwen in deze resultaten wordt echter beperkt door de brede betrouwbaarheidsintervallen, de korte follow-up duur, en het feit dat er verschillende indicaties worden gepoold. (*GRADE voor dabigatran vs enoxaparine and dabigatran vs placebo ZEER LAGE kwaliteit van bewijs*).

Zich baserend op deze bovenstaande analyses besluiten de auteurs van deze meta-analyse van individuele patiëntengegevens dat goed gecontroleerde warfarine een beschermend effect zou kunnen hebben tegen MI, terwijl dabigatran niet noodzakelijk het risico van MI zou verhogen (Clemens 2013(57)).

Een tweede meta-analyse (Uchino 2012(58)) poolde alle (zeven) studies die dabigatran vergeleken met een andere comparator (warfarine, enoxaparine, placebo) en besloot dat **dabigatran (eender welke dosis) geassocieerd was met een verhoogd risico van MI in vergelijking met ‘elke andere behandeling’** (1,19% vs 0,79%; OR 1,33; 95% BI 1,03-1,71). Sensitiviteitsanalyses met de herziene RE-LY data, of met exclusie van kortdurende studies gaf een vergelijkbaar resultaat. Er werd geen analyse uitgevoerd per individuele comparator of per indicatie.

Een derde meta-analyse van 12 RCT's, door Douxfils 2014 (59) hanteerde bredere inclusiecriteria en stratificeerde de analyses volgens comparator en volgens dabigatran dosis. Deze analyse komt tot vrij vergelijkbare resultaten.

- **Dabigatran (eender welke dosis) was geassocieerd met een verhoogd risico van MI in vergelijking met ‘elke andere behandeling’** (warfarine, enoxaparine, placebo) (OR 1,34; 95% BI 1,08—1,65).

- **Dabigatran was geassocieerd met een verhoogd risico van MI in vergelijking met warfarine** (Dabigatran eender welke dosis: OR 1,41; 95% BI 1,11—1,80; dabigatran 150 mg: OR 1,43; 95% BI 1,08 – 2,47).

We wensen op te merken dat alle bovenstaande analyses sterk bepaald werden door het grotere gewicht van een klein aantal studies (v.b. een groot gewicht van RE-LY voor de vergelijking met warfarine).

#### 4.6.3 Observationale studies

Dit verhoogd risico van MI met dabigatran in vergelijking met VKA werd niet vastgesteld in een meta-analyse van **observationale gegevens (Darwiche 2016(60))**.

*Opmerking: volgens onze inclusiecriteria zou deze referentie niet in ons literatuuroverzicht mogen worden opgenomen, omdat dit een observationele vergelijking is tussen een DOAC en VKA (en hierdoor onderhevig aan een behoorlijk grote bias). Het organisatiecomité vroeg ons echter om het vraagstuk rond dabigatran en MI te bekijken. Om deze reden vermelden deze publicatie toch kort.*

**Wanneer alle observationale studies die dabigatran vergelijken met VKA** voor AF worden samengevoegd, werd geen statistisch significant verschil gevonden voor MI (RR 0,98; 95% BI 0,86-1,13). Bij OAC naïeve gebruikers was het risico van MI met dabigatran 150 mg lager dan met VKA (RR 0,82; 95% BI 0,71-0,96). Patiënten die dabigatran 110 mg gebruikten nadat ze overgeschakeld waren van VKA, vertoonden een hoger risico van MI (RR 1,40; 95 % BI 1,04-1,88).

Natuurlijk moeten we rekening houden met de observationele setting: **er kan geen oorzakelijk verband tussen het geneesmiddel en het geobserveerde eindpunt worden verondersteld** – het is mogelijk dat verschillende patiëntkarakteristieken verantwoordelijk zijn voor het effect.

In deze meta-analyse is het ook niet duidelijk hoe MI werd gedefiniëerd/gediagnosticeerd in elk van de geïncludeerde observationale studies. Een andere belangrijke beperking is een mogelijke

selectiebias: de keuze om dabigatran, dan wel een VKA voor te schrijven zal worden beïnvloed door vele factoren, die niet allemaal kunnen gemeten worden of voorspeld worden.

Volgens de auteurs van deze meta-analyse lijkt uit de beschikbare data op te maken dat de manier waarop dabigatran tegenwoordig in de klinische praktijk wordt geselecteerd, niet geassocieerd is met een verhoogd risico van MI, vergeleken met de huidige manier van gebruiken en selecteren van warfarine (Darwiche 2016(60)).

#### 4.6.4 GRADE en bijkomende opmerkingen

De kwaliteit van het bewijs omtrent een mogelijk verhoogd risico van MI met dabigatran in vergelijking met warfarine wordt beïnvloed door de kwaliteit van de geïnccludeerde studies, door een aantal inconsistenties in de resultaten en door de relatieve korte duur van follow-up in een aantal studies. Het is ook belangrijk om de grenzen van het betrouwbaarheidsinterval in bovenstaande resultaten te bekijken: het betrouwbaarheidsinterval reikt van geen (klinisch relevant) verschil tussen dabigatran en warfarine tot een klinisch relevant verschil in het voordeel van warfarine.

**Er zijn meer gegevens nodig om een definitief besluit te kunnen trekken.**

*GRADE: LOW quality of evidence.*

De hele discussie over een mogelijk verhoogd risico van myocardinfarct met dabigatran moet natuurlijk afgewogen worden tegenover de andere risico's en voordelen van zowel dabigatran als warfarine in de indicatie waarvoor ze worden gebruikt; een breder risico-baten profiel van alle majeure klinische eindpunten zal ons een meer genuanceerd beeld geven.

## 5 VTE. Samenvatting en conclusies

### 5.1 DOAC's versus standaardbehandeling in de (initiële en) verlengde behandeling van VTE. RCT's

#### 5.1.1 Apixaban versus enoxaparine/warfarine voor acute VTE

Apixaban 10 mg 2x/dag, gevolgd door 5 mg 2x/dag versus enoxaparine gevolgd door warfarine (INR 2-3) bij acute VTE			
Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY(61)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5395 (1 study) 6m	Apixaban: 1.5% Enox+warf: 1.9% RR=0.79 (0.53 to 1.19) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment and assessor blinding, low event rates, incomplete ITT Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Recurrent symptomatic VTE or death related to VTE (PO)	5395 (1 study) 6m	2.3% vs 2.7% RR= 0.84 (0.60 to 1.18), <b>p-value for non-inferiority &lt; 0.001</b>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 incomplete non-inferiority testing, and unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding (PO)	5395 (1 study) 6m	0.6% vs 1.8% <b>RR=0.31 (95%CI 0.17 to 0.55)</b> <b>SS in favour of apixaban</b> <i>estimated NNT/6m: 84 (67-124)</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 non-inferiority design, and unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK
Clinically relevant non-major bleeding	5395 (1 study) 6m	3.8% vs 8.0% <b>RR=0.48 (95%CI 0.38 to 0.60)</b> <b>SS in favour of apixaban</b> <i>estimated NNT/6m: 24 (21-32)</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK

In deze studie werden patiënten met acute VTE (DVT of LE) gerandomiseerd tussen een behandeling met apixaban (10 mg 2x dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2x per dag) of een conventionele behandeling (enoxaparine 1 mg/kg/12u gedurende minstens 5 dagen, en warfarine werd concomitant opgestart – streef-INR 2-3).

Ongeveer 86% van de patiënten werd met LMWH, heparine of fondaparinux behandeld vóór randomisatie (ongeveer 55% tot 24 uur, ongeveer 30% tot 48 uur). Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van apixaban vergeleken met enoxaparine gedurende de eerste 24 tot 48 uren van de behandeling.

De behandelings- en follow-upduur bedroeg 6 maanden. Het ging om een non-inferioriteitsstudie. Patiënten met een CrCl < 25 ml/min werden uit de studie uitgesloten.

Ons vertrouwen in de resultaten van deze RCT wordt gehinderd door de onvolledige non-inferioriteitstesten (geen per-protocol tests) en de exclusie van een aantal patiënten uit de ITT populatie zonder een duidelijke verklaring.

De mortaliteit verschilde niet significant tussen de behandelingsgroepen.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Apixaban bleek niet inferieur aan de conventionele behandeling voor het samengestelde eindpunt van recidief van symptomatische VTE of VTE-gerelateerde sterfte.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Er traden significant minder ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen op met apixaban dan met de conventionele behandeling.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bijkomende studie:

Een kleine Japanse RCT (AMPLIFY-J) bij 80 patiënten met acute VTE vergeleek apixaban met niet-gefractioneerde heparine/warfarine (INR 1,5 – 2,5). Een samengesteld eindpunt van ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen kwam frequenter voor met warfarine (Nakamura 2015(62)).

## 5.1.2 Dabigatran versus warfarine voor acute VTE na 5-9 dagen initiële behandeling

<b>Dabigatran 150 mg 2x/dag versus warfarine (streef-INR 2,0 tot 3,0) bij VTE, na initiële parenterale antistolling gedurende 5 tot 9 dagen</b>			
Bibliography: Schulman 2014 (63): included RE-COVER I(64) and RE-COVER II(65)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	5107 (2 studies) 6m	1.8% vs 1.8% RR: 1.00 (95%CI, 0.67 to 1.51) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 >10% drop-out, no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Recurrent VTE</b>	5107 (2 studies) 6m	2.4% vs 2.2% RR: 1.09 (95%CI, 0.76 to 1.57) NS p<0.001 for non-inferiority	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1, wide margin Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	5107 (2 studies) 6m	2.4% vs 2.2% RR: 1.09 (95%CI, 0.76 to 1.57) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision:-1 wide CI
<b>Major or clinically relevant non-major bleeding</b>	2564 (1 study) 6m	Schulman 2009 only <b>5.6% vs 8.8%</b> <b>HR: 0.63(95%CI 0.47 to 0.84)</b> <b>SS in favor of dabigatran</b> <i>estimated NNT/6m: 32 (22-71)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 non-inferiority trial, >10% exclusion, no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Acute coronary syndrome</b>		Dabigatran:9/2553; 0.4% Warfarin:5/2554; 0.2% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 non-inferiority trial, >10% exclusion, no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision:-1 low event rate

Twee studies (Schulman 2009 – RE-COVER I en Schulman 2011 – RE-COVER II) vergeleken dabigatran 150 mg 2x per dag met warfarinebehandeling (streef-INR 2-3), na initiële parenterale antistolling gedurende 5 tot 9 dagen bij patiënten met acute VTE. Er werd een meta-analyse van beide studies uitgevoerd. Beide studies waren non-inferioriteitsstudies.

Patiënten met een CrCl<30 ml/min werden uit de studie uitgesloten.

Merk op dat we geen informatie hebben over het gebruik van dabigatran in de initiële behandeling van VTE (5-9 dagen).

Ons vertrouwen in de resultaten wordt verminderd door de onvolledige non-inferioriteitstesten en een brede marge voor non-inferioriteit.

Er is **geen significant verschil in mortaliteit** tussen behandeling met dabigatran en met warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Er is geen significant verschil in **recidief van VTE** tussen beide behandelingen. Dabigatran bleek **niet inferieur** aan warfarine ter preventie van recidief van VTE. De vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarges waren breed.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Er is **geen significant verschil in majeure bloedingen** tussen beide behandelingen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Behandeling met dabigatran leidde tot een geringer optreden van alle bloedingen en van het samengestelde eindpunt van ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen, vergeleken met warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Er is geen significant verschil in myocardinfarcten tussen beide behandelingen. (Zie ook hoofdstuk 'Dabigatran en myocardinfarct').

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bijkomende analyses:

Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van deze studies volgens een initiële DVT of LE vond in beide subgroepen resultaten die vergelijkbaar waren met de algemene studieresultaten; er was geen statistisch significant verschil in behandelingseffect (zowel voor werkzaamheid als voor veiligheid) tussen de patiënten met DVT en de patiënten met LE (Goldhaber 2016(66)).



### 5.1.3 Edoxaban versus enoxaparine/warfarine voor acute VTE, na minstens 5 dagen initiële behandeling

Edoxaban 60 mg 1x/d versus warfarine bij VTE			
Bibliography: Hokusai-VTE 2013 (67)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	8292 (1 study) 12m	3.2% vs 3.1% no analysis	not applicable
Recurrent symptomatic VTE (PO)	8292 (1 study) 12m	3.2% vs 3.5% HR: 0.89 (0.70 – 1.13) <b>p&lt;0.001 for non-inferiority</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 incomplete non-inferiority testing Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	8292 (1 study) 12m	1.4% vs 1.6% HR: 0.84 (0.59 – 1.21) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1
Major or clinically relevant bleeding event	8292 (1 study) 12m	8.5% vs 10.3% HR: 0.81 (0.71 – 0.94) p=0.004 <b>SS more bleeding with warfarin</b> <i>estimated NNT/treatment duration: 56(34-162)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 unclear description of blinding concealment, only 1 trial Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK

In deze non-inferioriteits-RCT werd edoxaban 60 mg vergeleken met warfarine (INR 2-3) bij patiënten met acute symptomatische VTE. Patiënten met een CrCl <50 ml/min en lichaamsgewicht <60 kg kregen 30 mg edoxaban. De gemiddelde leeftijd bedroeg 55,8 jaar, de follow-up was 12 maanden. Patiënten met een CrCl<30 ml/min werden uit de studie uitgesloten.

Alle patiënten kregen een initiële behandeling met open-label enoxaparine of ongefractioneerde heparine gedurende minstens 5 dagen.

De behandelingsduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden, volgens de beslissing van de behandelend arts vóór randomisatie.

Merk op dat we geen informatie hebben over het gebruik van edoxaban in de eerste 5 dagen van de behandeling van VTE.

Ons vertrouwen in de resultaten is verminderd door de onvolledige non-inferioriteitstesten (geen per-protocol analyse).

Er werd geen statistische analyse voor mortaliteit uitgevoerd.

Edoxaban was **niet inferieur aan warfarine ter preventie van recidief van symptomatische VTE.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Er was **geen** statistisch significant **verschil in majeure bloedingen** tussen edoxaban en warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Er traden **minder ernstige of klinisch relevante niet-majeure bloedingen** op met edoxaban dan met warfarine.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

### 5.1.4 Rivaroxaban versus enoxaparine/vitamine K-antagonist voor acute VTE

<b>Rivaroxaban 15 mg 2x/dag, vervolgens 20 mg/d versus standaardbehandeling met enoxaparine 1 mg/kg 2x/dag gevolgd door een VKA (warfarine of acenocoumarol) in aangepaste dosis bij patiënten met symptomatische DVT of LE</b>			
Bibliography: Einstein DVT 2010(68), Einstein PE 2012(69)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Relative effect (95% CI) Absolute effect</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 2.2% vs 2.9% HR: 0.67 (95% CI 0.44 to 1.02)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label, non-inferiority design, low TTR in VKA group Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		Einstein PE 2012 (PE patients) 2.4% vs 2.1% HR=1.13 (95%CI 0.77 to 1.65)	
<b>Symptomatic recurrent VTE (PO)</b>	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 2.1% vs 3.0% <b>HR: 0.68 (95 % CI 0.44 to 1.04);</b> <b>SS, p&lt;0.001 for non-inferiority</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 open label, unclear non-inferiority reporting Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		Einstein PE 2012 (PE patients) 2.1% vs 1.8% <b>HR= 1.12 (95% CI 0.75 to 1.68)</b> <b>SS, p=0.003 for non-inferiority</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 open label, unclear non-inferiority reporting Consistency: OK Directness: OK Imprecision:-1 very wide non-inferiority margin...
<b>Major or clinically relevant non-major bleeding (PO)</b>	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 8.1% vs 8.1% HR: 0.97 (95% CI 0.76 to 1.22)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 open label, low TTR in VKA group Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		Einstein PE 2012 (PE patients) 10.3% vs 11.4% HR= 0.90 (95% CI 0.76 to 1.07)	
<b>Major bleeding</b>	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 0.8% vs 1.2% HR: 0.65 (95% CI 0.33 to 1.30)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 Consistency:-1 Directness: OK Imprecision: OK
		Einstein PE 2012 (PE patients) 1.1% vs 2.2% <b>HR: 0.49 (95% CI 0.31 to 0.79)</b> <b>SS in favour of rivaroxaban</b> <i>estimated NNT/treatment duration: 91(66-217)</i>	

Twee open non-inferioriteits-RCT's vergelijken rivaroxaban per os met een standaardbehandeling met enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist (warfarine of acenocoumarol) in aangepaste dosis voor de behandeling van symptomatische VTE. Eén studie (Einstein DVT 2010) includeert uitsluitend patiënten met symptomatische DVT (met uitsluiting van symptomatische LE), de andere studie (Einstein PE 2012) includeert patiënten met symptomatische LE (met of zonder DVT).

In de Einstein DVT-studie werd ongeveer 72% van de patiënten 1 of 2 dagen met LMWH, heparine of fondaparinux behandeld vóór randomisatie. In de Einstein PE-studie werd ongeveer 92% van de patiënten 1 of 2 dagen vóór randomisatie behandeld. Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van rivaroxaban vergeleken met enoxaparine gedurende de eerste 24 tot 48 uren van de behandeling.

De behandelingsduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden, volgens de beslissing van de behandelend arts vóór randomisatie.

Patiënten met een  $\text{CrCl} < 30$  ml/min werden uit de studie uitgesloten.

De gemiddelde leeftijd bedroeg 56 jaar voor DVT en 58 jaar voor LE.

Ons vertrouwen in de resultaten is verminderd door de onvolledige non-inferioriteitstesten (geen per-protocol analyse) en een zeer brede non-inferioriteitsmarge.

Er wordt geen significant verschil in mortaliteit vastgesteld tussen beide behandelingschema's.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Rivaroxaban is niet inferieur aan de standaardbehandeling met enoxaparine en VKA ter preventie van recidief van symptomatische VTE.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie voor DVT*

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie voor LE*

Er wordt geen significant verschil in totaal aantal ernstige of klinisch relevante niet-majeure bloedingen vastgesteld tussen beide behandelingsgroepen.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met LE zijn er significant minder bloedingen met rivaroxaban vergeleken met de standaardbehandeling. Bij patiënten met DVT is dit verschil niet significant.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 5.2 DOAC's versus standaardbehandeling in de (initiële en) verlengde behandeling van VTE. Meta-analyses

Er werden verschillende meta-analyses gepubliceerd die DOAC's vergelijken met LMWH gevolgd door VKA ter preventie van recidief van VTE. Het resultaat varieert volgens de inclusiecriteria. Het is aanbevolen om deze resultaten voorzichtig te interpreteren en om rekening te houden met de individuele studies.

Merk ook op dat in sommige RCT's (RE-COVER en HOKUSAI) de patiënten slechts een DOAC startten na (5-9 dagen) initiële parenterale anticoagulatie. Dit is een bijkomend argument tegen het poolen van alle DOAC studies bij VTE.

### 5.2.1 Recidief van VTE

Een meta-analyse die de resultaten poolt van alle studies die DOAC's (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergelijken in de initiële/verlengde behandeling van VTE (Dentali 2015(70)) vond **geen statistisch significant** verschil in recidief van VTE of VTE-gerelateerde sterfte tussen **DOAC's en standaardbehandeling** bij de analyse van alle patiënten, of bij de afzonderlijke analyse van patiënten met LE of met DVT.

Een meta-analyse die **factor Xa-inhibitoren** (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergeleek bij **patiënten met LE** stelde ook **geen statistisch significant verschil** vast in recidief van VTE of recidief van LE (Cochrane Robertson 2015(71)).

Een andere meta-analyse, die factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergeleek bij **patiënten met DVT**, vond geen statistisch significant verschil in recidief van VTE, maar wel **minder recidief van DVT** met de factor Xa-inhibitoren (OR = 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,98) (Cochrane Robertson 2015 (72)).

### 5.2.2 Bloedingen

**Als groep** vertoonden **DOAC's (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)** een **lager risico op ernstige/klinisch relevante niet-majeure bloedingen** vergeleken met standaardbehandeling bij **analyse van alle patiënten** (RR = 0,64; 95% BI 0,47 tot 0,86), of bij de **afzonderlijke analyse van patiënten met LE**. Voor patiënten met **DVT** was het verschil **niet statistisch significant**. Er werd een aanzienlijke heterogeniteit vastgesteld in de analyse van patiënten met LE (Dentali 2015(70)).

Een meta-analyse die **factor Xa-inhibitoren (edoxaban, rivaroxaban)** met standaardbehandeling vergeleek bij **patiënten met LE** vond **geen statistisch significant verschil in majeure bloedingen** tussen beide behandelingen (Robertson 2015(71)).

Een andere meta-analyse daarentegen die factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) met standaardbehandeling vergeleek bij **patiënten met DVT** stelde **minder majeure bloedingen met de factor Xa-inhibitoren** vast (**OR = 0,57; 95% BI 0,43 tot 0,76**) (Cochrane Robertson 2015 (72)).

### **5.3 DOAC's versus standaardbehandeling bij oudere patiënten met acute VTE. Informatie uit RCT's**

#### **5.3.1 Apixaban**

In de RCT die apixaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE waren 759 patiënten  $\geq 75$  jaar. Bij vergelijking van het behandelingseffect voor recidief VTE en majeure bloeding doorheen alle leeftijdssubgroepen werd geen statistisch significant verschil tussen deze subgroepen vastgesteld (AMPLIFY(61)).

#### **5.3.2 Dabigatran**

In de 2 RCT's die dabigatran vergeleken met enoxaparine/warfarine bij VTE waren 529 patiënten  $\geq 75$  jaar.

In subgroepanalyses volgens de leeftijd werd geen verschil in behandelingseffect voor recidief van VTE tussen de subgroepen vastgesteld. Subgroepanalyses voor bloedingsuitkomsten werden niet gerapporteerd. (63)

#### **5.3.3 Edoxaban**

In de RCT die edoxaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE waren 1.104 patiënten  $\geq 75$  jaar.

Bij vergelijking van het behandelingseffect voor recidief van VTE of majeure bloedingen in de verschillende leeftijdssubgroepen werd geen statistisch significant verschil tussen deze subgroepen vastgesteld (67).

#### **5.3.4 Rivaroxaban**

Voor rivaroxaban werden geen statistische tests voor de subgroepanalyses gerapporteerd.

## 5.4 DOAC's versus standaardbehandeling bij patiënten met nierinsufficiëntie en acute VTE. Informatie uit RCT's

### 5.4.1 Apixaban

In de RCT die apixaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE hadden 338 patiënten een CrCl  $\leq$ 50 ml/min.

Patiënten met een CrCl  $<$ 25 ml/min werden uitgesloten.

In subgroepanalyses volgens de nierfunctie werd **geen verschil** in behandelingseffect voor recidief van VTE of majeure bloedingen vastgesteld tussen de subgroepen (AMPLIFY(61)).

### 5.4.2 Dabigatran

In de RCT die dabigatran vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE hadden 267 patiënten een CrCl  $<$ 50 ml/min.

Patiënten met een CrCl  $<$ 30 ml/min werden uitgesloten.

In subgroepanalyses volgens de nierfunctie werd **geen verschil** in behandelingseffect voor recidief van VTE vastgesteld tussen de subgroepen. Subgroepanalyses voor bloedingsuitkomsten werden niet gerapporteerd (63).

### 5.4.3 Edoxaban

In de RCT die edoxaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE hadden 541 patiënten een CrCl  $\leq$ 50 ml/min. Patiënten met een CrCl  $<$ 30 ml/min werden uitgesloten.

In subgroepanalyses volgens de nierfunctie werd **geen verschil** in behandelingseffect voor recidief van VTE of majeure bloedingen vastgesteld tussen de subgroepen (67).

### 5.4.4 Rivaroxaban

In de 2 RCT's die rivaroxaban vergeleken met enoxaparine/VKA's bij VTE hadden 636 patiënten een CrCl  $<$ 50 ml/min. Patiënten met een CrCl  $<$ 30 ml/min werden uitgesloten.

In subgroepanalyses volgens de nierfunctie werd **geen verschil** in behandelingseffect voor **recidief van VTE** vastgesteld tussen de subgroepen.

**Voor majeure bloedingen was er een verschil tussen de subgroepen.** Bij patiënten met een normale nierfunctie was er geen verschil in majeure bloedingen tussen rivaroxaban en VKA's, maar er werd een voordeel voor rivaroxaban vastgesteld bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (CrCl 50-79 ml/min) en een nog groter voordeel met matige nierinsufficiëntie (CrCl  $<$ 50 ml/min). Dit komt omdat het aantal majeure bloedingen toenam met de achteruitgang van de nierfunctie in de groep behandeld met VKA's, maar stabiel bleef in de groep patiënten behandeld met rivaroxaban.

Voor **klinisch relevante majeure of niet-majeure bloedingen** werd echter geen verschil tussen de subgroepen vastgesteld (Bauersachs 2014(73)).

## 5.5 DOAC's versus warfarine bij acute VTE, volgens de cTTR (center's time in the therapeutic range)

### 5.5.1 Apixaban

In de RCT die apixaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE werden geen statistische tests gerapporteerd voor de subgroepanalyses volgens de cTTR (AMPLIFY(61)).

### 5.5.2 Dabigatran

Voor dabigatran vonden we geen subgroepanalyses volgens de cTTR.

### 5.5.3 Edoxaban

In de RCT die edoxaban vergeleek met enoxaparine/warfarine bij VTE werd een subgroepanalyse volgens de cTTR uitgevoerd (<60% versus >=60%).

Er was **geen** statistisch significant verschil in behandelingseffect voor **recidief van VTE** in de verschillende subgroepen van cTTR.

Er was daarentegen een statistisch significant verschil in **majeure bloedingen** tussen de subgroepen; bij patiënten met een cTTR <60% waren er minder majeure bloedingen met edoxaban vergeleken met warfarine. Bij patiënten met een cTTR >=60% was er geen statistisch significant verschil tussen edoxaban en warfarine. (67).

### 5.5.4 Rivaroxaban

Voor rivaroxaban werden geen statistische tests voor de subgroepanalyses gerapporteerd.



## 5.6 Overschakelen bij VTE

We vonden geen concrete informatie over overschakeling van VKA' op DOAC's (of omgekeerd) bij VTE

## 5.7 Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K-antagonist bij acute VTE

We vonden geen nieuwe studies sinds ons literatuuroverzicht voor de Consensusvergadering over VTE in 2014.

In dit hoofdstuk lichten we de resultaten toe die gerapporteerd werden in het vorige rapport.

### 5.7.1 LMWH versus VKA bij alle patiënten met VTE

Langetermijn-LMWH versus VKA voor patiënten met VTE			
Bibliography: meta-analysis Nice 2012 (74)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	2953 (16 studies) 3m-6m	16.5% vs 16.4% RR: 0.99 (95%CI 0.85 to 1.15)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment, open label Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
All-cause mortality – subgroup DVT	1872 (11 studies) 3m-6m	7.4% vs 6.7% RR: 1.1 (95%CI 0.79 to 1.51)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
All-cause mortality – subgroup PE	162 (2 studies) 3m-6m	4.3% vs 0% RR: 3.28 (95%CI 0.38 to 28.33)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Recurrent VTE	2916 (16 studies) 3m-6m	7.8% vs 11.6% <b>RR: 0.68 (95%CI 0.54 to 0.85)</b> <b>SS in favour of LMWH</b> Absolute effect: 37 fewer per 1000 (95% CI 17 fewer to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Recurrent VTE – subgroup DVT	1845 (11 studies) 3m-6m	8.6% vs 11.6% <b>RR: 0.74 (95%CI 0.56 to 0.97)</b> <b>SS in favour of LMWH</b> Absolute effect: 30 fewer per 1000 (95% CI 3 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Recurrent VTE – Subgroup PE	162 (2 studies) 3m-6m	4.3% vs 0% RR: 3.28 (95%CI 0.38 to 28.33)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Major bleeding	2762 (15 studies) m-6m	3.3% vs 4.1% RR: 0.79 (95%CI 0.55 to 1.16)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

In een systematische review met meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE 2012 richtlijn over veneuze trombo-embolie, werd heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA's) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit omvatte 16 RCT's van patiënten met acute DVT (met uitzondering van LE), acute LE of acute VTE (zowel DVT als LE). Studies met kankerpatiënten werden ook geïnccludeerd.

Uit alle studies bleek dat er **geen significant verschil in mortaliteit** was tussen de behandeling met LMWH en met VKA's.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Er was ook geen significant verschil in mortaliteit wanneer enkel RCT's van patiënten met DVT in aanmerking werden genomen (met uitsluiting van patiënten met LE).

Er bleek evenmin een significant verschil in mortaliteit uit 2 studies waarin enkel patiënten met LE werden ingesloten.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Uit alle studies bleek dat er **significant minder recidief van VTE** optreedt met LMWH in vergelijking met VKA's (RR = 0,68; 95% BI 0,54 tot 0,85).

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Uit studies waarin enkel patiënten met DVT (met uitsluiting van patiënten met LE) werden ingesloten, bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA's (RR = 0,74; 95% BI 0,56 tot 0,97).

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Er was geen significant verschil in recidief van VTE in 2 studies waarin enkel patiënten met LE werden ingesloten.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Uit alle studies bleek dat er **geen significant verschil in majeure bloedingen** is tussen LMWH en VKA's.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Onze search leverde nog een ander resultaat op: een systematische review van de Cochrane Collaboration over vitamine K-antagonisten of heparine met laag moleculair gewicht voor de langetermijnbehandeling van symptomatische veneuze trombo-embolie door Andras et al. (75). 10 van de 16 studies in de bovenstaande NICE 2012 review werden geïnccludeerd. Er werden verschillende selectiecriteria gebruikt (bv. studies met 100% kankerpatiënten werden uitgesloten, en de diagnose van VTE diende bevestigd te zijn met (contrast)venografie of een andere visuele methode). De manier waarop de gegevens onderzocht werden verschilt ook van de NICE 2012 review.

De auteurs hebben vastgesteld dat er een niet-significant verschil in recidief van VTE was in het voordeel van LMWH (OR = 0,80; 95% BI 0,59 tot 1,13), en dat het verschil in bloedingen significant in het voordeel van LMWH was (OR = 0,50; 95% BI 0,31 tot 0,79).

Zij stelden geen verschil in mortaliteit vast.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de analyse van NICE bij niet-kankerpatiënten (zie hieronder).

### 5.7.2 LMWH versus VKA bij niet-kankerpatiënten

Langetermijn-LMWH versus VKA voor niet-kankerpatiënten met VTE			
Bibliography: meta-analysis Nice 2012 (74)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	2953 (16 studies) 3m-6m	5.4% vs 4.3% RR: 1.23 (95%CI 0.8 to 1.9) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment, open label Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Recurrent VTE	2916 (16 studies) 3m-6m	8.4% vs 9.9% RR: 0.85 (95%CI 0.63 to 1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	2762 (15 studies) m-6m	<b>1.2% vs 2.6%</b> <b>RR: 0.48 (95%CI 0.24 to 0.97)</b> <b>SS in favour of LMWH</b> Absolute effect: <b>14 fewer per 1000 (95% CI 1 fewer to 20 fewer)</b>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

In een systematische review met meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE 2012 richtlijn over veneuze trombo-embolie, werd heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA's) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit omvatte 16 RCT's van patiënten met acute DVT (met uitzondering van LE), acute LE of acute VTE (zowel DVT als LE). Er werd ook een afzonderlijke analyse bij niet-kankerpatiënten uitgevoerd.

Uit de studies bij niet-kankerpatiënten bleek dat er **geen significant verschil in mortaliteit** was tussen de behandeling met LMWH en met VKA's.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Bij **niet-kankerpatiënten is er geen significant verschil in recidief van VTE** met LMWH in vergelijking met VKA's.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Bij **niet-kankerpatiënten traden er minder majeure bloedingen op met LMWH** dan met VKA's.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

## 5.8 DOAC's versus VKA in de verlengde behandeling ter preventie van recidief van VTE

### 5.8.1 Dabigatran versus warfarine na minstens 3 maanden verlengde behandeling met anticoagulantia

<b>Dabigatran 150 mg 2x/dag versus warfarine (INR 2-3) na &gt;3 maanden langetermijnbehandeling, ter preventie van recidief van VTE</b>			
Bibliography: Schulman 2013-RE-MEDY(76)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mortality</b>	2866 (1 study) 36m	1.2% vs 1.3% HR= 0.90 (95%CI 0.47 to 1.72) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 non-inferiority, protocol alterations Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1 low event rates
<b>Recurrent or fatal VTE (PO)</b>	2866 (1 study) 36m	<b>1.8% vs 1.3%</b> <b>HR= 1.44 (95 CI 0.78 to 2.64)</b> <b>p for non-inferiority=0.01</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 non-inferiority poor reporting. Wide margin! Consistency:NA Directness: OK Imprecision:see study quality
<b>Major bleeding</b>	2866 (1 study) 36m	0.9% vs 1.8% HR= 0.52 (95%CI 0.27 to 1.02) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1
<b>Major or clinically relevant bleeding event</b>	2866 (1 study) 36m	5.6% vs 10.2% <b>HR= 0.54 (95%CI 0.41 to 0.71)</b> <b>SS in favour of dabigatran</b> <i>estimated NNT/mean study duration: 22(17-34)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Acute coronary syndrome</b>	2866 (1 study) 36m	0.9% vs 0.2% <b>p= 0.02 in favour of warfarin</b> <i>estimated NNH/mean study duration: 143</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1 low event rates

Voor deze studie werden patiënten met een doorgemaakt VTE gerekruteerd die daarvoor een langetermijnbehandeling met anticoagulantia hadden gekregen gedurende 3 tot 12 maanden en die, volgens de beoordeling onderzoekers van de studiesite, een verhoogd risico hadden voor een recidief VTE, (niet verder gedefinieerd). Ze werden via randomisatie toegewezen aan een behandeling met dabigatran 150 mg 2x/dag of met warfarine (streef-INR 2-3), gedurende maximaal 36 maanden. Het ging om een non-inferioriteitsstudie.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de dabigatran groep en de warfarine groep.  
GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Dabigatran bleek niet inferieur aan warfarine ter preventie van recidief van VTE of fatale VTE. De kwaliteit van de studie en de keuze van de non-inferioriteitsmarge zijn echter enigszins omstreden.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Voor symptomatische DVT of symptomatische niet-fatale LE was er geen significant verschil tussen beide behandelingsgroepen.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Voor majeure bloedingen was er geen significant verschil tussen beide behandelingen.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

In vergelijking met warfarine traden er met dabigatran significant minder ernstige of klinisch relevante bloedingen op.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

In vergelijking met warfarine deden er zich met dabigatran significant meer gevallen van acuut coronair syndroom voor.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

## 5.9 Samenvatting en conclusies. Behandelingsduur na VTE

### 5.9.1 Behandelingsduur met VKA of DOAC. Meta-analyses

<b>VKA 'langere' versus 'kortere' behandeling ter preventie van recidief van VTE</b>			
Bibliografie: Cochrane Middeldorp 2014(77); Marik 2015(78)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Recurrent VTE</b>	3536 (10 studies) 3m - 4y	All indications <b>RR 0.20 (95% CI 0.11 to 0.38)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
	533 (2 studies) 12 m - 24 m	Unprovoked first VTE <b>OR 0.09 (95%CI 0.03 to 0.25)</b> <b>SS less recurrent VTE with long term treatment</b>	
	2639 (7 studies) up to 1 y	After cessation of long-term treatment RR 1.28 (95% CI 0.97 to 1.70) NS	
<b>Mortality</b>	1049 (4 studies) 3m - 24m	All indications RR 0.89 (95% CI 0.66 to 1.21) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
	533 (2 studies) 24m	Unprovoked first VTE OR 0.86 (95%CI 0.20 to 3.61) NS	
<b>Major bleeding</b>	1350 (6 studies)	All indications <b>RR 2.60 (95% CI 1.51 to 4.49)</b> <b>SS more bleeding with longer</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI/-2 very wide CI ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> for unprovoked first VTE)
	533 (2 studies)	Unprovoked first VTE OR 5.13(95%CI 0.87—30.15) NS	

<b>DOAC 'langere' versus 'kortere' behandeling ter preventie van recidief van VTE</b>			
Bibliografie: Marik 2015(78)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Recurrent VTE</b>	5021 (3 studies) 18m - 24 m	<b>OR 0.16 (95%CI 0.11 to 0.24)</b> <b>SS less recurrent VTE with long term treatment</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Mortality</b>	5021 (3 studies) 18 m - 24 m	All indications OR 0.52 (95%CI 0.10 to 2.66) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

<b>Major bleeding</b>	5021 (3 studies) 18 m - 24 m	OR 1.88 (95%CI 0.19 to 18.06) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -2 very wide CI
-----------------------	------------------------------------	-------------------------------------	---

Wij hebben verschillende meta-analyses teruggevonden die een langdurige versus een korte behandeling met anticoagulantia onderzocht hebben ter preventie van recidief van VTE (Cochrane Middeldorp 2014(77); Marik 2015(78); Sindet Pedersen 2015(79)). De in- en exclusiecriteria van deze meta-analyses waren verschillend, maar nog belangrijker is dat de geïncludeerde studies in deze meta-analyses ook vrij uiteenlopend waren: verschillende behandelingen, behandelingsduur, inclusiecriteria (eerste, tweede, uitgelokt, niet-uitgelokt, DVT, LE...).

In Cochrane Middeldorp 2014 werden alle behandelindicaties en behandelingsduren geïncludeerd. De behandelingsduur in de 'langere' studiearmen varieerde van 3 maanden tot 4 jaar en in de 'kortere' studiearmen van 1 maand tot 6 maanden.

In Marik 2015 werden enkel patiënten met een eerste, niet uitgelokte VTE geïncludeerd. De 'lange' behandeling in de 2 RCT's die werden geïncludeerd was 24 maanden, de 'korte' behandeling 3 tot 6 maanden.

Ondanks deze complexiteit kunnen toch enkele conclusies getrokken worden.

De volgende vergelijkingen werden gemaakt in verschillende meta-analyses:

- Langdurige versus korte behandeling met VKA's (zie tabel hierboven en gedetailleerde tabellen in het volledige document)
- Langdurige versus korte behandeling met DOAC's (zie tabel hierboven en gedetailleerde tabellen in het volledige document)
- 6 maanden versus 3 maanden met VKA's (zie gedetailleerde tabellen in het volledige document)
- 12 maanden versus 3 maanden met VKA's (zie gedetailleerde tabellen in het volledige document)

Voor alle vergelijkingen hierboven stelden we **minder recidief van VTE** vast bij een langdurige behandeling met OAC's vergeleken met placebo of geen behandeling.

Na stopzetting van de langdurige behandeling is er geen significant verschil in recidief van VTE met de kortere behandelingsgroep. Dit betekent dat de bescherming tegen recidief van VTE enkel duidelijk is zolang de behandeling met OAC wordt voortgezet.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben hoog vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

In geen enkele van de meta-analyses of individuele studies **was er een verschil in mortaliteit** tussen een langere en een kortere behandeling met OAC's.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*



In een meta-analyse van 6 RCT's met vitamine K-antagonisten werden **meer majeure bloedingen** vastgesteld bij patiënten met een langdurige behandeling vergeleken met een kortere behandeling. Kleinere meta-analyses met VKA's of een meta-analyse die langere en kortere behandelingsduur van DOAC's vergeleek, stelden echter meer bloedingen vast, maar dit was **niet statistisch significant**. Dit is waarschijnlijk te wijten aan een gering aantal events.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie (LAAG voor niet-uitgelokte eerste VTE met VKA's)*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

### 5.9.2 Behandelingsduur met DOAC's. RCT's

Het is belangrijk om op te merken dat de patiënten die werden geïncludeerd in de RCT's die DOAC's vergeleken met placebo in de voortgezette behandeling van VTE, verschillen van de doorsnee VTE patiënt in het dagelijkse leven. Vergeleken met een VTE patiënt in de algemene populatie zijn de patiënten in deze studies gemiddeld jonger (56 jaar), met minder comorbiditeit en een lager risico van bloeding. Ook hebben de patiënten in deze studies meestal minder risicofactoren die een voortgezette behandeling zouden vereisen (v.b. kanker, antifosfolipidensyndroom, recidiverende VTE...) (Connors 2013(80)).

#### 5.9.2.1 Apixaban versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia

<b>Apixaban 2,5 mg 2x/dag of 5 mg 2x/dag versus placebo na een langetermijnbehandeling (6 tot 12 maanden) bij VTE, ter preventie van recidief van VTE</b>			
Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY-EXT(81)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Recurrent VTE or death from any cause (PO)</b>	2486 (1 study) 12m	Apix 2.5 vs apix 5 vs pla 3.8% vs 4.2% vs 11.6%  Apix 2.5 vs pla: <b>RR=0.33 (95% CI 0.22 to 0.48)</b> <b>SS in favour of apixaban 2.5</b> <i>estimated NNT/12m: 13 (11-17)</i> Apix 5 vs pla: <b>RR=0.36 (95% CI 0.25 to 0.53)</b> <b>SS in favour of apixaban 5</b> <i>estimated NNT/12m:14 (12-19)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 discontinuation unbalanced between groups, extension trial Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	2486 (1 study) 12m	0.2% vs 0.1% vs 0.5%  Apix 2.5 vs pla: RR= 0.49 (95%CI 0.09 to 2.64) NS Apix 5 vs pla: RR=0.25 (95%CI 0.03 to 2.24) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1 very wide CI; low event rates
<b>Clinically relevant non-major bleeding</b>	2486 (1 study) 12m	3.0% vs 4.2% vs 2.3%  Apix 2.5 vs pla: RR= 1.29 (95% CI 0.72 to 2.33) NS Apix 5 vs pla: <b>RR= 1.82 (95%CI 1.05 to 3.18)</b> <b>SS (more bleeding with apixaban 5 mg)</b> <i>estimated NNH/12m: 53 (870-20)</i>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1 wide CI

Voor deze studie werden patiënten met een recent doorgemaakte VTE (index event 65% DVT, 35% LE) gerekruteerd die daarvoor een standaard anticoagulantiabehandeling of een behandeling met apixaban gedurende 6 tot 12 maanden hadden gekregen en bij wie er klinisch geen voorkeur was ('klinische balans') voor het voortzetten dan wel stopzetten van de anticoagulatie (er werden hierbij geen criteria vermeld). Ze werden via randomisatie toegewezen aan een behandeling met apixaban 2,5 mg 2 x/dag, 5 mg 2 x/dag of een placebo, gedurende een bijkomende periode van 12 maanden. Gemiddeld 13% van de patiënten had al een eerdere VTE-episode doorgemaakt (vóór het index event).

De inclusie van patiënten die in de AMPLIFY-studie werden opgenomen, kan een selectiebias veroorzaken.

De 'klinische balans' in verband met het voortzetten of het stoppen van de anticoagulatie werd niet gedefinieerd. Wat betreft een verhoogd risico van recidief VTE had ongeveer 1/5 van de geïnccludeerde populatie een risicofactor waardoor ze *mogelijk* in aanmerking kwamen voor continue behandeling, zoals kanker (1.1 tot 2.2%), permanente immobilisatie (2.3 tot 3.6%), een eerdere VTE in de voorgeschiedenis (11.8 tot 14.5%), gekend protrombotisch genotype (3.2% tot 4.3%).

Mortaliteit werd niet vermeld als afzonderlijk resultaat.

In vergelijking met de placebogroep trad er in de groepen die een behandeling met apixaban kregen significant minder **recidief van VTE of mortaliteit door alle oorzaken** (als samengesteld eindpunt) op. GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Er traden weinig majeure bloedingen op. Er was **geen significant verschil in majeure bloedingen** tussen de groepen die een behandeling met apixaban kregen en de placebogroep, maar de resultaten zijn niet erg nauwkeurig.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Voor **klinisch relevante niet-majeure bloedingen** was er geen significant verschil tussen apixaban 2,5 mg 2 x/dag en placebo. Het verschil tussen apixaban 5 mg 2 x/dag en placebo was voor dat resultaat echter wel significant.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

### 5.9.2.2 Dabigatran versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia

Dabigatran 150 mg 2x/dag versus placebo na langetermijnbehandeling, ter preventie van recidief van VTE			
Bibliography: Schulman 2013-RE-SONATE(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrent or fatal VTE or unexplained death (PO)	1353 (1study) 6m	0.4% vs 5.6% <b>HR= 0.08 (95%CI 0.02 to 0.25)</b> <b>SS in favour of dabigatran</b> <i>estimated NNT/6m: 20 (19-24)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 unclear blinding, extension, modified ITT Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	1353 (1study) 6m	0.3% vs 0% HR= not estimable	NOT APPLICABLE
Major or clinically relevant bleeding event	1353 (1study) 6m	5.3% vs 1.8% <b>HR= 2.92 (95%CI 1.52 to 5.60)</b> <b>SS in favour of placebo</b> <i>estimated NNH/6m: 29 (107-12)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1
Acute coronary syndrome	1353 (1study) 6m	0.1% vs 0.2% NT	Not applicable

Voor deze studie werden patiënten gerekruteerd die een VTE hadden doorgemaakt (= index VTE event) en die daarvoor een langetermijnbehandeling met anticoagulantia hadden gekregen gedurende 6 tot 18 maanden. Patiënten bij wie de anticoagulatie 'zou moeten worden verdergezet' waren geëxcludeerd van deze studie (geen verdere definitie gegeven). De patiënten werden via randomisatie toegewezen aan een behandeling met dabigatran 150 mg 2x/dag of een placebo, gedurende een bijkomende periode van 6 maanden.

Er werd niet gerapporteerd of deze patiënten reeds een VTE hadden doorgemaakt, voorafgaande aan het index event.

De inclusie van patiënten die in de RE-COVER-studies werden opgenomen, kan een selectiebias veroorzaken.

Mortaliteit werd niet als afzonderlijk eindpunt vermeld.

**In de placebogroep trad er significant meer recidief van VTE** (al dan niet fataal) of onverklaard overlijden (als samengesteld eindpunt) op. In de meeste gevallen ging het om VTE.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Er traden in beide groepen **zeer weinig majeure bloedingen** op (geen incident in de placebogroep).

**Majeure bloedingen of klinisch relevante niet-majeure bloedingen** (als samengesteld eindpunt) kwamen frequenter voor in de dabigatragroep. Het verschil is statistisch significant.  
GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie



### 5.9.2.3 Rivaroxaban versus placebo na minstens 6 maanden behandeling met anticoagulantia

Rivaroxaban 20 mg/d versus placebo bij VTE, bij patiënten die 6 tot 12 maanden behandeld werden			
Bibliography: EINSTEIN-extension 2010(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Mortality</b>	1197 ( 1 study) 6m-12m	0.2% vs 0.3% No statistical test	<b>NOT APPLICABLE</b>
<b>Symptomatic recurrent VTE (PO)</b>	1197 ( 1 study) 6m-12m	1.3% vs 7.1% <b>HR: 0.18 (95% CI 0.09 to 0.39)</b> <b>SS in favour of rivaroxaban</b> <i>estimated NNT/mean study duration: 18 (16-23)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 extension Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Major or clinically relevant non-major bleeding (PO)</b>	1197 ( 1 study) 6m-12m	6.0% vs 1.2% <b>HR: 5.19 (95% CI 2.3 to 11.7)</b> <b>SS in favour of placebo</b> <i>estimated NNH/mean study duration:21 (65-8)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 extension Consistency:NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Major bleeding</b>	1197 ( 1 study) 6m-12m	0.7% vs 0% NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality -1 Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1 low event rates

In deze studie zijn patiënten ingesloten die voor een VTE-episode (index event; DVT of LE) 6 tot 12 maanden met een VKA of met rivaroxaban behandeld werden en waarbij er een 'klinisch evenwicht was' wat betreft het verderzetten dan wel stopzetten van de anticoagulatie.

14,1% tot 17,9% van de patiënten hadden wel al een eerdere VTE-episode doorgemaakt.

De patiënten werden door randomisatie ingedeeld, ofwel in de groep die 20 mg rivaroxaban per dag kreeg, ofwel in de placebogroep. De studieduur bedroeg 6 of 12 maanden.

De inclusie van patiënten die in de EINSTEIN-studies werden opgenomen, kan een selectiebias veroorzaken. De auteurs hadden een placebo event rate voor VTE van 3.5% verwacht, maar in de studie betrof die 7.1%. Het feit dat het aantal recidief VTE's in de placebogroep hoger was dan verwacht, plaatst wel wat vraagtekens bij de (niet-bestaande) criteria in deze studie voor het al dan niet verderzetten van de anticoagulatie.

De mortaliteit lag in beide groepen zeer laag. Er werd geen statistische test uitgevoerd.

GRADE: NIET TOEPASBAAR

Er trad significant **minder recidief van symptomatische VTE op bij patiënten die rivaroxaban kregen** dan bij patiënten die een placebo kregen (HR = 0,18; 95% BI 0,09 tot 0,39).

GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie

Er traden significant **meer ernstige of klinisch relevante niet-majeure bloedingen** op bij patiënten die rivaroxaban kregen (HR = 5,19; 95% BI 2,3 tot 11,7).

GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie

Er traden zeer weinig **majeure bloedingen** op. Het verschil tussen rivaroxaban en placebo was **niet statistisch significant**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie



## 6 Overbrugging ('Bridging'). Samenvatting en conclusies

### 6.1 Systematische review

Een systematische review (Daniels 2015(82)) zocht publicaties op (gecontroleerde studies, observationele studies en richtlijnen) omtrent het beleid van de anticoagulantia in de perioperatieve periode.

Deze review vond één meta-analyse (Siegal 2012(83)) van observationele studies die de klinische resultaten van overbrugging met LMWH vergeleek met geen overbrugging bij patiënten met opschorting van VKA's (meestal warfarine) omwille van een electieve chirurgische ingreep of procedure.

Volgens deze meta-analyse is er geen verschil in risico op **trombo-embolische events** (8 cohortstudies, 5.184 patiënten) met of zonder overbrugging. Overbrugging leidde daarentegen tot een verhoogd risico op **majeure bloedingen** (5 cohortstudies, 3.501 patiënten) vergeleken met geen overbrugging.

SR Daniels 2015(82) rapporteerde eveneens een meer recente RCT, Douketis 2015, BRIDGE(84).

## 6.2 Informatie uit RCT's

Overbrugging met LMWH versus placebo na opschorting van warfarine bij VKF			
Douketis 2015(84) BRIDGE Trial			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Stroke, systemic embolism, or TIA (PO)</b>	1884 (1 study) 30 days	Bridging: 3/895 (0.3%) Placebo: 4/918 (0.4%) MD: 0.1% (95%CI -0.6 to 0.8) <b>p=0.01 for non-inferiority</b> p=0.73 for superiority	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 patients with high risk of thromboembolism excluded Imprecision: ok
<b>All-cause mortality</b>	1884 (1 study) 30 days	Bridging: 4/895 (0.4%) Placebo: 5/918 (0.5%) p = 0.88 for superiority NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 patients with high risk of thromboembolism excluded Imprecision: ok
<b>Major bleeding (PO)</b>	1884 (1 study) 30 days	Bridging: 1/895 (3.2%) Placebo: 0/918 (1.3%) <b>RR (pla vs bridging): 0.41 (95%CI 0.20 to 0.78)</b> <b>SS in favour of placebo</b> <b>p = 0.005 for superiority</b> <i>estimated NNT(for not bridging): 53(39 to 142)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 patients with high risk of thromboembolism excluded Imprecision: ok

Tabel 1

In deze dubbelblinde, non-inferioriteits- en superioriteits-RCT(84) werd overbrugging met het LMWH dalteparine (100 IE/kg lichaamsgewicht) vergeleken met geen overbrugging (subcutaan toegediend placebo) bij 1.884 patiënten met NVVKF bij wie de behandeling met warfarine werd opgeschort omwille van een electieve invasieve procedure. De patiënten werden gedurende 30 dagen na de procedure gevolgd.

Patiënten met een hoog risico op trombo-embolische events (mechanische hartklep, beroerte, systemische embolie of TIA binnen de 12 voorafgaande weken) werden uit deze studie uitgesloten.

Bij patiënten met NVVKF die warfarine opschorten voor een electieve chirurgische ingreep of procedure was geen overbrugging **niet inferieur** aan overbrugging voor het risico op **beroerte, systemische embolie of TIA**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Bij patiënten met NVVKF die warfarine opschorten voor een electieve chirurgische ingreep of procedure leidde geen overbrugging tot een statistisch significant **verlaagd risico op majeure bloedingen** vergeleken met overbrugging.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Bijkomende informatie uit andere RCT's:

In de RE-LY-studie (24) werd dabigatran 110 mg 2x/d vergeleken met dabigatran 150 mg 2x/d en met warfarine (INR 2-3) bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie.

Een vooraf gespecificeerde subanalyse (85) vergeleek overbrugging (LMWH of niet-gefractioneerde heparine) met geen overbrugging bij patiënten bij wie de antistollingsbehandeling werd opgeschort omwille van een electieve procedure.

Bij 1.415 patiënten werd de behandeling met warfarine onderbroken. Overbrugging leidde niet tot een verandering in het risico op **beroerte en systemische embolie** vergeleken met geen overbrugging. Met overbrugging traden er daarentegen **meer majeure bloedingen** en **meer trombo-embolische events** op. Deze resultaten bekrachtigen de resultaten van de RCT van Douketis 2015(84).

Bij 2.691 patiënten werd de behandeling met dabigatran opgeschort. Overbrugging leidde niet tot een verandering in het risico op **beroerte en systemische embolie**, noch tot **trombo-embolie van welke aard ook**, vergeleken met geen overbrugging. Met overbrugging traden er daarentegen meer **majeure bloedingen** op.



## **7 Overschakelen. Samenvatting en conclusies**

### **7.1 Opgelet bij het overschakelen van het ene anticoagulans op het andere**

Verschillende auteurs bespreken het risico (zowel trombo-embolisch risico als bloedingsrisico) dat blijkt op te treden bij de overschakeling van het ene anticoagulans op het andere (Caldeira 2014(86); Mahaffey 2013(87); Ruff 2014(88)). Deze overschakeling valt buiten het kader van dit literatuuroverzicht. Toch is het belangrijk om te beseffen dat overschakeling een hoogrisicoperiode voor de patiënten is en dat uiterste voorzichtigheid geboden is bij de manier van overschakeling, de richtlijnen aan de patiënt en de follow-up, om de risico's volgend uit inadequate antistolling te minimaliseren.

### **7.2 Redenen om over te schakelen**

Zie richtlijnen.

### **7.3 Hoe overschakelen**

Geen enkele RCT heeft verschillende overschakelingsmethoden vergeleken. We hebben dus geen sterke evidentie over de optimale methode.

Na meldingen van een hoger risico op beroerte en bloeding bij patiënten die van een DOAC op een VKA overschakelen op het einde van 2 studies die DOAC's met warfarine vergelijken bij VKF (Mahaffey 2013(87), Granger 2012(89)), ontwikkelden de auteurs van ENGAGE AF TIMI een transitiemethode op het einde van de studie, om deze risico's te minimaliseren (Ruff 2014(88)). Een gedetailleerde beschrijving van deze strategie kan u als bijlage vinden.

Voor meer informatie over hoe men best overschakelt, raden wij aan om de Samenvatting van de Kenmerken van het Product te raadplegen.



## 8 Adherentie en persistentie aan orale anticoagulantia. Samenvatting en conclusies

### 8.1 Definities

Adherentie (adherence): actieve, vrijwillige en samenwerkende betrokkenheid van de patiënt in een wederzijds aanvaardbare gedragswijze om een therapeutisch resultaat te bereiken (90).  
 Persistentie (persistence): de tijdsduur vanaf de start tot het afbreken van de therapie (90)  
 Tijd binnen de therapeutische marge (Time in Therapeutic Range, TTR): de tijdsduur waaron de INR waarden van de patiënt binnen een gewenst bereik vielen.

### 8.2 Adherentie en persistentie bij voorkamerfibrillatie: RCT's

De studies die DOAC's met warfarine vergelijken geven nauwelijks informatie over hoeveel doses van het bestudeerde geneesmiddel daadwerkelijk genomen werden. Toch wordt enige informatie over de therapietrouw gegeven:

- De gemiddelde tijd binnen de therapeutische marge (TTR) werd gerapporteerd voor de warfarinegroep.
- Het percentage patiënten dat stopte met het bestudeerd geneesmiddel werd ook gerapporteerd.

Onderstaande tabel vermeldt de TTR in de verschillende studies over de DOAC's.

Voor rivaroxaban was dit eerder laag (55%). Latere rapporten merken op dat het gebruikte apparaat om de INR te meten inaccuraat was in de studie over rivaroxaban (Cohen 2016(30)).

DOAC in de studie	gemiddelde TTR in de warfarinegroep (INR 2-3)	Opmerkingen
Apixaban (23)	62,2%	
Dabigatran (24)	64%	niet geblindeerd
Edoxaban (28)	65%	
Rivaroxaban (29)	55%	onnauwkeurig meetapparaat

Het percentage deelnemers die de therapie stopten in de studies was vrij hoog (zie onderstaande tabel). Aangezien deelnemers in klinische studies mogelijk meer gemotiveerd zijn en strikter opgevolgd worden dan patiënten in het dagelijkse leven, is het mogelijk dat het aantal stoppers in het dagelijkse leven nog hoger is ((2)).

DOAC in de studie	Stoppen		Gemiddelde studieduur
	DOAC	warfarine	
Apixaban (23)	25,3%	27,5%	1,8 jaar
Dabigatran (24)	20,7%-21,2%	16,6%	2 jaar
Edoxaban (28)	33,0%-34,4%	34,5%	2,8 jaar
Rivaroxaban (29)	23,7%	22,2%	1,9 jaar

Twee **meta-analyses** (Chatterjee 2014(91); Caldeira 2015 (92)) vergeleken het percentage stoppers tussen DOAC's en warfarine in alle studies over voorkamerfibrillatie. **Er werd geen verschil in stoppercentages** vastgesteld tussen DOAC's en warfarine, ondanks de zeer aanzienlijke heterogeniteit.

In het volgende hoofdstuk bespreken we de stoppercentages in observationele studies

### 8.3 Adherentie en persistentie bij voorkamerfibrillatie: observationele studies

Wij includeerden 6 Europese cohortstudies met >1.000 deelnemers bij wie recent anticoagulantia werden opgestart.

Gedetailleerde tabellen kan u in de bijlagen vinden.

Door verschillende follow-upduur, verschillende zorgcontexten en verschillende definities van persistentie en niet-persistentie is het bijzonder moeilijk om deze resultaten te vergelijken en conclusies voor de Belgische praktijk te trekken.

#### 8.3.1 Persistentie, niet-persistentie, stoppen

De definitie van persistentie varieerde tussen de studies. Gewoonlijk wordt een onderbreking van het voorschrift gedurende meer dan 1 maand of 2 maanden als 'niet-persistentie' beschouwd. In sommige studies werd overschakeling op een ander OAC als niet-persistentie gezien, terwijl dat niet het geval was in andere studies.

De redenen voor deze niet-persistentie werden doorgaans niet vermeld. Aangezien het om observationele studies gaat, kan er geen causaal verband worden verondersteld tussen het gebruikte OAC en het vastgestelde percentage therapietrouw.

Een **Zweedse** prospectieve cohortstudie (Forslund 2016(93)) bij 17.741 deelnemers rapporteerde het persistentiepercentage na **1 jaar met warfarine (85,0%), apixaban (85,9%), dabigatran (74,4%) en rivaroxaban (77,4%)**.

Bij vergelijking van de DOAC's was de **persistentie hoger met apixaban** vergeleken met rivaroxaban of dabigatran. Het gebruik van apixaban was in deze populatie relatief nieuw.

Een **Britse** retrospectieve cohortstudie (Johnson 2016(94)) bij 13.089 OAC-naïeve eerstelijns Patiënten rapporteerde het persistentiepercentage na een follow-up van maximum **22 maanden, met warfarine (70,6%), apixaban (82,8%), dabigatran (62,5%), rivaroxaban (67,6%)**. Steunend op dezelfde databank van patiënten rapporteerde een andere auteur (Martinez 2016 (95)) het persistentiepercentage na 1 jaar voor VKA's (63,6%) en voor DOAC's (79,2%) (de definitie van persistentie in Martinez 2016 was strikter dan die van Johnson 2016).

Bij vergelijking van de DOAC's (Johnson 2016(94)) was de **persistentie hoger met apixaban**, vergeleken met dabigatran en rivaroxaban over de volledige follow-upduur. Het aantal apixabangebruikers was echter zeer beperkt, vooral bij een langere duur van de follow-up.

Een **Deense** retrospectieve cohortstudie (Lamberts 2017(36)) bij 54.321 OAC-naïeve patiënten rapporteerde een **persistentiepercentage van 72,2%** over een gemiddelde follow-upduur van 403 dagen (totale studieduur >3 jaar). De **persistentie na ongeveer 3 jaar bedroeg 40% met warfarine, 85% met apixaban, 70% met dabigatran en 85% met rivaroxaban**.

Bij vergelijking van de DOAC's na ongeveer 3 jaar was de **persistentie hoger met apixaban** vergeleken met dabigatran. Er was **geen statistisch significant verschil tussen apixaban en rivaroxaban**. Ook hier was het aantal apixabangebruikers na 3 jaar follow-up beperkt.



Een **Duitse** retrospectieve cohortstudie (Beyer-Westendorf 2016(96)) bij **7.265** OAC-naïeve eerstelijnspatiënten rapporteerde een persistentiepercentage na **6 maanden van 58,1% voor VKA's (meestal fenprocoumon), 60,3% voor dabigatran en 66,0% voor rivaroxaban.**

Na **1 jaar** bedroeg het persistentiepercentage **25,5% voor de VKA's, 47,3% voor dabigatran en 53,1% voor rivaroxaban.**

Bij vergelijking van de DOAC's na **6 maanden was de persistentie hoger met rivaroxaban dan met dabigatran. Na 1 jaar was er geen statistisch significant verschil tussen rivaroxaban en dabigatran.**

### 8.3.2 *'Percentage of days covered'*

De adherentie werd afgeleid van voorschrijfgegevens en beschreven als het percentage dagen (PDC, percentage of days covered) waarvoor medicatie beschikbaar was door het voorschrift van een specifiek OAC.

Een **Zweedse** prospectieve cohortstudie (Forslund 2016(93)) rapporteerde de adherentie aan nieuw voorgeschreven **DOAC's na 1 jaar. Meer dan 92% van de patiënten had een goede adherentie** (gedefinieerd als PDC>80%). Bij >71% van de patiënten was de adherentie schijnbaar perfect (PDC=100%). **Goede adherentie was waarschijnlijker met rivaroxaban** vergeleken met dabigatran. Volledige adherentie was hoger met rivaroxaban vergeleken met apixaban en dabigatran.

Een **Deense** retrospectieve cohortstudie (Gorst-Rasmussen 2015(97)) rapporteerde de adherentie van 2.960 OAC-naïeve **dabigatran**gebruikers, die **dabigatran gedurende 1 jaar** bleven gebruiken. **76,8% van de patiënten had een goede adherentie** (PDC>80%). De totale PDC na 1 jaar bedroeg 83,9%.

### 8.3.3 *Medicatiebezitratio ('medication possession ratio')*

De medicatiebezitratio werd gedefinieerd als de proportie dagen dat de patient in het bezit zou moeten zijn van de verstrekte medicatie, binnen een gedefinieerde tijdsperiode.

Een **Duitse** retrospectieve cohortstudie (Beyer-Westendorf 2016(96)) bij **7.265** OAC-naïeve eerstelijnspatiënten rapporteerde de adherentie aan rivaroxaban en dabigatran na 6 maanden. Er werd een **goede adherentie** vastgesteld (medicatiebezitratio, MPR >80%) bij **61,4% van de rivaroxabangebruikers en 49,5% van de dabigatrangebruikers.** Goede adherentie was **waarschijnlijker met rivaroxaban** vergeleken met dabigatran.

## 8.4 Impact van adherentie en persistentie op klinische resultaten bij VKF: observationele studies

Twee retrospectieve cohortstudies, uitgevoerd in de Verenigde Staten, verschaffen gegevens over het risico op beroerte/systemische embolie bij patiënten met NVVKF die niet therapietrouw zijn aan de behandeling met anticoagulantia. (YAO 2016 (98); Shore 2014 USA(99) ).

- In een retrospectief cohort **verhoogde** het risico op beroerte bij het niet nemen van anticoagulantia **met de duur van de onderbreking van de behandeling**. Bij patiënten met **hogere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-scores** wordt dit risico duidelijk na een kortere onderbreking dan bij patiënten met lagere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-scores. Bij patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-score van 0 of 1 leidde de onderbreking van de behandeling niet tot een verhoogd risico op beroerte/systemische embolie. (YAO 2016 (98);)
- In een ander retrospectief cohort vertoonden de patiënten met een slechte adherentie (PDC<80%) aan dabigatran een **hoger gecombineerd cijfer van mortaliteit door alle oorzaken en beroerte, vergeleken met adherente patiënten** (PDC>=80%). (Shore 2014 USA(99) )

## 8.5 Impact van tijd binnen de therapeutische marge (TTR) op klinische resultaten bij voorkamerfibrillatie

### 8.5.1 Informatie uit RCT's

In de pivotale RCT's die DOAC's met warfarine vergelijken bij voorkamerfibrillatie, werden subgroepanalyses uitgevoerd om mogelijke verschillen in behandelingseffect te onderzoeken volgens de verschillende niveaus van INR-controle. Als substitutiemarkers voor INR-controle werd de gemiddelde tijd van het centrum binnen de therapeutische marge geschat (cTTR). Bijkomende analyses volgens de voorspelde individuele TTR (iTTR) werden soms uitgevoerd.

Eengemiddelde TTR van het centrum geeft het effect bij de individuele patiënt niet noodzakelijk accuraat weer en geeft ook niet het volledige effect van INR-controle op de studieresultaten weer. Deze benadering is vermoedelijk ook een marker voor verschillen in totale zorg tussen de centra.

#### 8.5.1.1 Beroerte/systemische embolie

In de individuele studies vonden subgroepanalyses **geen aanwijzing van een verschil in behandelingseffect voor beroerte/systemische embolie volgens de verschillende niveaus van cTTR** (Wallentin 2013(100), Wallentin 2010(101), Giugliano 2013(28), Piccini 2014(102)). De resultaten voor beroerte/systemische embolie in de verschillende subgroepen waren consistent met de algemene studieresultaten.

Een meta-analyse (Carmo 2017(103)) die deze studies poolde vond echter een statistisch significante interactie tussen cTTR en beroerte/systemische embolie bij vergelijking van de DOAC's met warfarine, wanneer een **drempel-cTTR van 70%** werd toegepast: er werd een voordeel van DOAC's ten opzichte van warfarine vastgesteld bij een cTTR < 70%, die niet langer zichtbaar was bij een cTTR ≥ 70%.

#### 8.5.1.2 Majeure bloedingen

De resultaten voor majeure bloedingen variëren:

Voor **apixaban** vergeleken met warfarine vonden subgroepanalyses **geen aanwijzing** van een verschil in effect op majeure bloedingen volgens de verschillende niveaus van cTTR. De resultaten voor majeure bloedingen in de verschillende niveaus van cTTR waren consistent met de algemene studieresultaten. Vergelijkbare resultaten werden bereikt bij analyse van de resultaten volgens de voorspelde individuele TTR (iTTR). (Wallentin 2013(100))

Bij vergelijking van **dabigatran 110 mg** met warfarine vonden subgroepanalyses **geen aanwijzing** van een verschil in effect op majeure bloedingen volgens de verschillende niveaus van cTTR.

Bij vergelijking van **dabigatran 150 mg** met warfarine vonden subgroepanalyses **minder majeure bloedingen met dabigatran in centra met een slechte INR-controle (cTTR < 57,1%)** terwijl het verschil tussen dabigatran en warfarine niet statistisch significant was met een hogere cTTR. (Wallentin 2010(101))

Voor beide doses van **edoxaban** vergeleken met warfarine vonden subgroepanalyses **geen aanwijzing** van een verschil in effect op majeure bloedingen volgens de verschillende niveaus van cTTR. (Giugliano 2013(28))

Bij vergelijking van **rivaroxaban** met warfarine vonden subgroepanalyses **minder ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen** met rivaroxaban in centra met **slechte INR-controle**. In centra met een goede INR-controle traden er meer ernstige en klinisch relevante niet-majeure bloedingen op met rivaroxaban vergeleken met warfarine. (Piccini 2014(102))

Een meta-analyse, die deze studies poolde, vond geen aanwijzing van een verschil in behandelingseffect op ernstige of klinisch relevante niet-majeure bloedingen bij vergelijking van de DOAC's met warfarine volgens de cTTR, maar ze rapporteerde een aanzienlijke heterogeniteit voor deze analyses (103).

### 8.5.1.3 Intracraniale bloedingen

Het geringer optreden van intracraniale bloedingen met DOAC's handhaafde zich voor alle DOAC's in alle subgroepen.

### 8.5.2 Informatie uit observationele studies

Een **Zweedse** retrospectieve cohortstudie includeerde 40.449 patiënten bij wie recent warfarine werd opgestart. De patiënten werden gedurende maximum 5 jaar gevolgd en het optreden van complicaties werd geanalyseerd volgens de INR-controle van de patiënten (iTTR <70% versus ≥70%) en de INR-variabiliteit (sterk of zwak, vergeleken met de gemiddelde variabiliteit). (104)

Patiënten met een **goede INR-controle (iTTR ≥70%) hadden een 3x lagere mortaliteit vergeleken met de patiënten met een slechte(re) INR-controle** (jaarpercentage 1,29% patiënt/jaar (95% BI 1,18 tot 1,39) versus 4,35% patiënt/jaar (95% BI 4,03 tot 4,66)).

**Er traden ook minder majeure bloedingen en trombo-embolieën op bij patiënten met een goede INR-controle** (respectievelijk 1,61 (95% BI 1,49 tot 1,73) versus 3,81 (95% BI 3,51 tot 4,11) voor majeure bloedingen en 2,37 (95% BI 2,23 tot 2,51) versus 4,41 (95% BI 4,09 tot 4,73) voor elke trombo-embolie).

Voor de INR-variabiliteit wordt hetzelfde stramien vastgesteld: bij patiënten met zwakke variabiliteit zijn de cijfers voor mortaliteit, majeure bloedingen en trombo-embolie lager dan bij patiënten met sterke INR-variabiliteit.

De patiënten met een goede INR-controle hadden vaker een eerdere beroerte doorgemaakt, maar hadden gemiddeld een lagere comorbiditeit, zoals hypertensie, diabetes, hartfalen...

We merken op dat geen enkel causaal verband kan worden afgeleid van een observationele studie.

## 8.6 Adherentie en persistentie bij VTE: RCT's

In de studies die de DOAC's met de VKA's vergelijken om recidief van VTE te vermijden, vinden we enige informatie over de adherentie en persistentie: voor de DOAC's hebben we de resultaten van de telling van de pillen. Voor warfarine hebben we informatie over de TTR. Voor beide behandelingen wordt ook het percentage stoppers gerapporteerd.

DOAC in de studie	Therapietrouw aan DOAC's (>=80% van de pillen ingenomen)	gemiddelde TTR in warfarinegroep (INR 2-3)
Apixaban AMPLIFY (61)	96%	61%
Dabigatran RE-COVER I (64)	98%	59,9%
Dabigatran RE-COVER II (65)	98%	56,9%
Edoxaban Hokusai VTE 2013 (67)	99%	63,5%
Rivaroxaban Einstein DVT (68)	NR	57,7%
Rivaroxaban Einstein PE (69)	94.2%	62,7%

DOAC in de studie	Stoppen		Follow-upduur
	DOAC	Enoxaparine + warfarine	
Apixaban AMPLIFY (61)	14%	15%	6 maanden
Dabigatran RE-COVER I (64)	16%	14,5%	6 maanden
Dabigatran RE-COVER II (65)	14,7	14,1%	6 maanden
Edoxaban Hokusai VTE (67)	4,4%	4%	6 maanden
Rivaroxaban Einstein DVT (68)	11,3%	14,2%	3-6-12 maanden
Rivaroxaban Einstein PE (69)	10,7%	12,3%	3-6-12 maanden

Een **meta-analyse** (Chatterjee 2014(91)) vergeleek de stoppercentages tussen DOAC's en warfarine in de meeste studies over VTE. **Er werd geen verschil in stoppercentages** vastgesteld tussen DOAC's en warfarine, maar er was sprake van een aanzienlijke heterogeniteit.

### 8.7 Adherentie en persistentie bij VTE: observationele studies

Wij includeerden 1 systematische review (Vora 2016 (105)). Hieruit selecteerden we 1 Europese retrospectieve cohortstudie van geschikte grootte (Cohen 2013 (106)).

De gedetailleerde tabellen kan u in het volledige document vinden (in het Engels).

Een systematische review en meta-analyse van 12 observationele studies met OAC's rapporteerde een persistentiepercentage van 83% na 3 maanden, 62% na 6 maanden en 31% na 12 maanden (Vora 2016 (105)).

In deze systematische review rapporteerde 1 retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk een persistentiepercentage met de VKA's van 77,4% na 3 maanden, 50,3% na 6 maanden en 11,4% na 12 maanden (Cohen 2013 (106)).

### 8.8 Impact van adherentie en persistentie op klinische resultaten bij VTE: observationele studies

Twee retrospectieve cohortstudies uitgevoerd in de Verenigde Staten (Deitelzweig 2010(107); Chen 2013(108)) stelden een **hoger risico op recidief van VTE** vast bij patiënten die de behandeling **stoppen** vergeleken bij patiënten die dat niet doen.

Eén van deze studies (Chen 2013(108)) rapporteerde ook een **hoger risico op recidief van VTE bij niet-adherente** hoogrisicopatiënten vergeleken met therapietrouwe hoogrisicopatiënten.

Het risico op majeure bloedingen werd gerapporteerd in 1 van deze studies (Deitelzweig 2010(107)).

Algemeen treden er bij stoppen iets minder majeure bloedingen op. Stoppen binnen de drie maanden behandeling leidt echter tot meer majeure bloedingen vergeleken met niet stoppen. Dit geeft waarschijnlijk het aantal patiënten weer die stoppen omwille van bloedingscomplicaties.

De gedetailleerde tabellen kan u in het volledige document vinden (in het Engels).

## 8.9 Lage onderhoudsdosis van DOAC's

Het KCE-rapport (Van Brabandt 2017 (2)) bespreekt de mate waarin de arts een adequate dosis voorschrijft.

In België, net als in andere landen, werd een verlaagde dosis van een DOAC in het dagelijkse leven frequenter gebruikt dan in de pivotale RCT's (zie onderstaande tabel).

	Dabigatran 110	Rivaroxaban 15	Apixaban 2,5
% verlaagde dosis in RCT's	49,7	20,7	4,7
% verlaagde dosis in België	58,1	44,1	23,7

Tabel 2. Bron: KCE-rapport (Van Brabandt 2017)

Een verlaagde dosis is nodig bij verminderde nierfunctie, en voor apixaban en edoxaban ook volgens leeftijd en gewicht. Vanuit deze bovenstaande gegevens is het niet duidelijk of de patiënten de juiste dosis krijgen voorgeschreven.

Gezien het verschil tussen de doses in RCT's en huidige voorschrijfgewoonten is het in elk geval mogelijk dat de resultaten in de RCT's op het vlak van werkzaamheid en veiligheid niet in de reële dagelijkse praktijk toepasbaar zijn.

Voor informatie over de indicaties rond dosisreductie adviseren wij om de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) te raadplegen.

## 8.10 Interventies om therapietrouw te verbeteren

Wij hebben geen meta-analyses gevonden die specifiek interventies onderzochten om de therapietrouw aan anticoagulantia te verbeteren. Wij vonden wel enkele meta-analyses over interventies om de antistollingscontrole te verbeteren bij gebruik van VKA's. Deze interventies kunnen leiden tot een betere therapietrouw, hoewel het primaire doel erin bestaat om betere klinische resultaten te bereiken.

### 8.10.1 Educatieve en gedragsinterventies

Een meta-analyse die aanvullende educatie met de gebruikelijke zorg vergeleek bij 545 patiënten met antistolling via VKA, stelde **geen statistisch significant verschil in TTR** vast tussen beide strategieën. (Wong 2013(109))

GRADE zeer lage kwaliteit van evidentie

### 8.10.2 Controle op de plaats van verzorging (POC) voor VKA

Verschillende meta-analyses onderzochten het voordeel van controle op de plaats van verzorging (POC, point-of-care), met een draagbaar apparaat om de INR te meten (op basis van capillair bloed). Mogelijke strategieën omvatten **zelfmonitoring** (de patiënt controleert zijn INR en contacteert zijn arts voor advies over dosisaanpassing); **zelfmanagement** (de patiënt controleert zijn INR en beslist over dosisaanpassing); **POC-controle door de arts** (de arts controleert de INR van de patiënt en geeft hem meteen advies over dosisaanpassing).

Het is niet volledig duidelijk of **zelfmonitoring of zelfmanagement** het percentage INR-metingen binnen de **targetmarge** verbetert, of het % tijd binnen de targetmarge, vergeleken met de gebruikelijke zorg. Een systematische review vond 18 studies die deze resultaten rapporteerden, **maar statistisch significante verbeteringen werden slechts in minder dan de helft van deze studies vastgesteld** (Heneghan 2016(110)).

Zelfmonitoring en zelfmanagement **verminderen het risico op trombo-embolische events** bij patiënten die anticoagulantia krijgen, vergeleken met de gebruikelijke zorg (Heneghan 2016(110); Sharma 2015(111); Gailly 2009 (112)).

GRADE: matige kwaliteit van evidentie

Zelfmanagement vermindert **de mortaliteit** vergeleken met de gebruikelijke zorg, zelfmonitoring leidt niet tot een statistisch significant verlaagde mortaliteit (Heneghan 2016(110); Sharma 2015(111); Gailly 2009 (112)).

GRADE: matige kwaliteit van evidentie

Zelfmonitoring of zelfmanagement leiden niet tot een statistisch significante vermindering van **majeure bloedingen**, vergeleken met de gebruikelijke zorg (Heneghan 2016(110); Sharma 2015(111); Gailly 2009 (112)).

GRADE: matige kwaliteit van evidentie



### 8.10.3 Antistolling begeleid door de apotheker

Een systematische review vond 3 RCT's die antistolling begeleid door de apotheker vergeleken met de medische routinezorg (Manzoor 2017(113)). In 2 van de RCT's was de kwaliteit van de antistollingscontrole beter in de groep begeleid door de apotheker. Het is niet duidelijk hoe deze vaststelling naar de Belgische context omgezet kan worden.



## 9 Ongewenste effecten

### 9.1 Heparines met laag moleculair gewicht

- Bloeding<sup>4</sup>
- Trombocytopenie, maar geringer risico dan met niet-gefractioneerde heparines.<sup>4</sup>
- Hyperkaliëmie<sup>4</sup>
- Zelden:
  - Allergische reacties<sup>4</sup>
  - Osteoporose<sup>4</sup>
  - Alopecie bij langdurig gebruik<sup>4</sup>

#### Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.<sup>4</sup>
- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.<sup>4</sup>
- Acute bacteriële endocarditis.<sup>4</sup>
- Nadroparine: ernstige nierinsufficiëntie.<sup>4</sup>

### 9.2 Vitamine K-antagonisten

- De vitamine K-antagonisten zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge.<sup>3</sup>
- Bloeding.<sup>3</sup> In de AFFIRM-studie (4.060 patiënten over 3,5 jaar) bedroeg de jaarlijkse incidentie van majeure bloedingen 2% per jaar. Het verband tussen de intensiteit van de antistollingsbehandeling en het bloedingsrisico is zeer hoog. Gerandomiseerde studies tonen aan dat de kostprijs/winstverhouding het best is bij een INR tussen 2 en 3.<sup>5</sup>
- Zelden:
  - Huidnecrose, (bij 0,01 tot 0,1% van de patiënten. De morbiditeit van deze complicatie is zeer hoog. Ondanks adequate behandeling moet de helft van deze patiënten een ingreep ondergaan waarbij soms huidtransplantatie nodig is. Preventie van coumarine-geïnduceerde huidnecrose is mogelijk door de dosis voorzichtig te verhogen, vooral bij ouderen.)<sup>5</sup>
  - Allergische reacties<sup>4</sup>
- Bij zwangere vrouwen zijn vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd: er is een teratogeen effect tijdens het eerste trimester en een verhoogd risico op bloedingen bij de pasgeborene bij toediening op het einde van de zwangerschap; heparines met laag moleculair gewicht verdienen de voorkeur.<sup>4</sup>
- Vitamine K-antagonisten hebben een vaatverwijdend effect op de kransslagaders, perifere venen en capillaire bloedvaten, leidend tot het fenomeen van Raynaud. Perifere vasodilatatie kan verantwoordelijk zijn voor het koudegevoel dat sommige patiënten ervaren.<sup>5</sup>

---

<sup>4</sup> Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) (geraadpleegd 31/08/2017)

<sup>5</sup> Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006.

- Er werden slechts enkele gevallen van leverschade gerapporteerd, gewoonlijk gekenmerkt door een cholestatisch klinisch beeld, ongeveer tien dagen na het begin van de behandeling met vitamine K-antagonisten.<sup>5</sup>

**Contra-indicaties:**

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.<sup>3</sup>
- Acute bacteriële endocarditis.<sup>3</sup>
- Zwangerschap.<sup>3</sup>
- Leverinsufficiëntie.<sup>4</sup>

### 9.3 Directe orale anticoagulantia (DOAC's)

Eventuele ongewenste effecten op lange termijn zijn nog niet gekend.

- Bloeding: het risico neemt toe bij nierinsufficiëntie.<sup>3</sup>
- Gastro-intestinale stoornissen.<sup>3</sup>
- Zelden: trombopenie.<sup>3</sup>
- Gastro-intestinale bloedingen: statistisch significante toename met DOAC's in hoge dosis (dabigatran etexilaat 300 mg p.d., rivaroxaban 20 mg p.d., apixaban 10 mg p.d. en edoxaban 60 mg p.d.) versus warfarine (RR = 1,25; 95 % BI 1,01 tot 1,55)<sup>6</sup>
- Dabigatran: vermoeden van licht verhoogd risico op myocardinfarct.<sup>4</sup> (Zie hoofdstuk 'Dabigatran en myocardinfarct').

**Contra-indicaties**

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.<sup>3</sup>
- Leveraandoening geassocieerd met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico.<sup>3</sup>
- Kunstkleppen.<sup>3</sup> (Formele contra-indicatie voor dabigatran, niet aanbevolen voor de andere DOAC's)
- Dabigatran: ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring <30 ml/min).<sup>3</sup>

---

<sup>6</sup> *Folia Pharmacotherapeutica, mei 2014*

### 9.3.1 Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de productkenmerken: apixaban<sup>7</sup>

Stelsel/Orgaanklasse	Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan (VTEp)	Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met nvAF, met één of meerdere risicofactoren (nvAF)	Behandeling van DVT en PE, en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
Anemie	Vaak	-	-
Trombocytopenie	Soms	-	-
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie	Zelden	Soms	
Pruritus	Soms	Soms	Soms
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
Bloeding van de hersenen	-	Soms	Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>			
Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie)	Zelden	Vaak	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
Bloeding, hematoom	Vaak	Vaak	Vaak
Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting)	Soms	-	-
Intra-abdominale bloeding	-	Soms	-
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak
Hemoptysis	Zelden	Soms	Soms
Bloeding in het ademhalingsstelsel	-	Zelden	Zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>			
Nausea	Vaak	-	-
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Vaak
Hemorroidale bloeding, mondbloeding	-	Soms	-
Bloederige feces	Soms	Soms	Soms
Rectale bloeding, bloedend tandvles	Zelden	Vaak	Vaak
Retroperitoneale bloeding	-	Zelden	-
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
Transaminasen verhoogd,	Soms	-	-

<sup>7</sup> ema.europa.eu. (2017). Eliquis – Summary of product characteristics (SPC) [online] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf) [accessed 31 Aug. 2017]

verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd gamma- glutamyltransferase, afwijkende leverfunctietest, verhoogd bloodalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed			
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
Huiduitslag	-	Soms	-
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>			
Spierbloeding	Zelden	-	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
Hematurie	Soms	Vaak	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding	-	Soms	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
Bloeding op de toedieningsplaats	-	Soms	-
<i>Onderzoeken</i>			
Occult bloed positief	-	Soms	Soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>			
Kneuzing	Vaak	Vaak	Vaak
Postprocedurele bloeding (waaronder postprocedureel hematoom, wondbloeding, hematoom op punctieplaats van bloedvat en bloeding op katheterplaats), wondsecretie, bloeding op de plaats van een incisie (waaronder hematoom op incisieplaats), operatieve bloeding	Soms	-	-
Traumatische hemorragie, postprocedurele bloeding, bloeding op de incisieplaats	-	Soms	Soms

**Tabel 3: Bijwerkingen ingedeeld op basis van de Systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voor respectievelijk VTEp, nvAFen VTet**

### 9.3.2 Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de productkenmerken: dabigatran<sup>8</sup>

System/Orgaanklasse	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Verlaagd hemoglobine	Vaak
Anemie	Soms
Verlaagd hematocriet	Soms
Trombocytopenie	Zelden
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Angio-oedeem	Zelden
Urticaria	Zelden
Uitslag	Zelden
Pruritus	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Intracranïële bloeding	Zelden
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Hematomen	Soms
Wondbloeding	Soms
Bloedingen	Zelden
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Epistaxis	Soms
Hemoptoë	Zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Gastro-intestinale bloeding	Soms
Rectale bloeding	Soms
Hemorroidale bloeding	Soms
Diarree	Soms
Misselijkheid	Soms
Braken	Soms
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Zelden
Gastro-oesofagitis	Zelden
Gastro-oesofageale refluxziekte	Zelden
Buikpijn	Zelden
Dyspepsie	Zelden
Dysfagie	Zelden
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Abnormale leverfunctie/abnormale leverfunctietest	Vaak
Toegenomen alanine-aminotransferase	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms
Verhoogde leverenzymen	Soms
Hyperbilirubinemie	Soms

<sup>8</sup> ema.europa.eu. (2017). *Pradaxa – Summary of product characteristics (SPC)* [online] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) [accessed 31 Aug. 2017]

<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Huidbloeding	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Hemartrose	Soms
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden
Bloederige afscheiding	Zelden
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Traumatische bloeding	Soms
Postprocedurele hematomen	Soms
Postprocedurele bloeding	Soms
Postprocedurele afscheiding	Soms
Wondsecretie	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Zelden
Postoperatieve anemie	Zelden
<i>Chirurgische en medische verrichtingen</i>	
Wonddrainage	Zelden
Postprocedurele drainage	Zelden

Tabel 4: Bijwerkingen ingedeeld op basis van de Systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)



### 9.3.3 Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de productkenmerken: edoxaban<sup>9</sup>

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Anemie	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Overgevoeligheid	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Allergisch oedeem	Zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Intracraniale bloeding (ICH)	Soms
Subarachnoïdale bloeding	Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>	
Conjunctiva/Sclerabloeding	Soms
Intraoculaire hemorrhagie	Soms
<i>Hartaandoeningen</i>	
Pericardhemorragie	Zelden
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Overige hemorrhagie	Soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas - en mediastinumaandoeningen</i>	
Bloedneus	Vaak
Haemoptysis	Soms
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Buikpijn	Vaak
Bloeding in het onderste deel van het maagdarmkanaal	Vaak
Bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal	Vaak
Orale/Farynxbloeding	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Retroperitoneale hemorrhagie	Zelden
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Bilirubine in bloed verhoogd	Vaak
Gammaglutamyltransferase verhoogd	Vaak
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Soms
Transaminasen verhoogd	Soms
Aspartaataminotransferase verhoogd	Soms
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Cutane wekedelenbloeding	Vaak
Rash	Vaak
Pruritus	Vaak
Urticaria	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Intramusculaire bloeding (geen	Zelden

<sup>9</sup> ema.europa.eu. (2017). *Pradaxa – Summary of product characteristics (SPC)* [online] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) [accessed 31 Aug. 2017]

compartimentsyndroom)	
Intra-articulaire hemorragie	Zelden
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Macroscopische hematurie/uretrale bloeding	Vaak
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Vaginale bloeding	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Bloeding op een injectieplaats	Vaak
<i>Onderzoeken</i>	
Leverfunctietest abnormaal	Vaak
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep	Soms
Subdurale hemorragie	Zelden
Bloedverlies tijdens ingrepen	Zelden

Tabel 5: Bijwerkingen ingedeeld op basis van de Systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

### 9.3.4 Ongewenste effecten uit de Samenvatting van de productkenmerken: rivaroxaban<sup>10</sup>

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Anemie	Vaak
Trombocytemie	Soms
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Allergische reactie	Soms
Allergische dermatitis	Soms
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Cerebrale en intracraniale hemorragie	Soms
Syncope	Soms
<i>Oogaandoeningen</i>	
Hemorragie van de ogen	Vaak
<i>Hartaandoeningen</i>	
Tachycardie	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Hypotensie	Vaak
Hematoom	Vaak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Epistaxis	Vaak
Bloed ophoesten	Vaak
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Tandvlesbloeding	Vaak
Hemorragie van het maagdarmkanaal	Vaak
Gastro-intestinale end abdominale pijn	Vaak
Dyspepsie	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Obstipatie	Vaak
Diarree	Vaak
Braken	Vaak
Droge mond	Soms
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Abnormale leverfunctie	Soms
Geelzucht	Zelden
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Pruritus	Vaak
Huiduitslag	Vaak
Ecchymose	Vaak
Cutane en subcutane hemorragie	Vaak
Urticaria	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Pijn in de extremiteiten	Vaak

<sup>10</sup> ema.europa.eu. (2017). *Xarelto – Summary of product characteristics (SPC)* [online] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) [accessed 31 Aug. 2017]

Hemartrose	Soms
Spierhemorragie	Zelden
Compartimentsyndroom secundair aan een bloeding	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Urogenitale hemorragie	Vaak
Verminderde nierfunctie	Vaak
Nierfalen/acuut nierfalen secundair aan een bloeding welke een hypoperfusie kan veroorzaken	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Koorts	Vaak
Perifeer oedeem	Vaak
Verminderde algehele kracht en energie	Vaak
Zich onwel voelen	Soms
Gelokaliseerd oedeem	Zelden
<i>Onderzoeken</i>	
Verhoogde transaminasen	Vaak
Verhoogd bilirubine	Soms
Verhoogd alkalische fosfatase	Soms
Verhoogd LDH	Soms
Verhoogd lipase	Soms
Verhoogd amylase	Soms
Verhoogde GGT	Soms
Verhoogd geconjugeerd bilirubine	Zelden
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Postprocedurele hemorragie	Vaak
Vasculair pseudoaneurysma	Zelden

Tabel 6: Bijwerkingen ingedeeld op basis van de Systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

## Referenties

1. BCFI. Substitutietherapie bij perioperatief stoppen van orale anticoagulantia. *Folia Pharmacotherapeutica* 2016;43.
2. Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. 2017.
3. Grysiewicz R, Gorelick PB. Incidence, Mortality, and Risk Factors for Oral Anticoagulant-associated Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23: 2479-88.
4. Björck F, Renlund H, Lip GH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA cardiology* 2016;1: 172-80.
5. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68: 1169-78.
6. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;353: i2868.
7. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;133: 352-60.
8. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;349: g4670.
9. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63: 321-8.
10. Wangge G, Roes K, de Boer A, Hoes A, Knol M. The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013;185: 222-7.
11. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva* 2013;12: 64.
12. Schumi J, Wittes J. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011;12: 106.
13. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. . *Minerva* 2009;8: 88.
14. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64.
15. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2014;64: e1-e76.
16. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Canadian Journal of Cardiology*;28: 125-36.
17. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*;30: 1114-30.

18. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*;32: 1170-85.
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37: 2893-962.
20. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. 2014.
21. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149: 315-52.
22. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35: 3033-69, 69a-69k.
23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 981-92.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361: 1139-51.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *The New England journal of medicine* 2010;363: 1875-6.
26. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125: 669-76.
27. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional Events in the RE-LY Trial. *New England Journal of Medicine* 2014;371: 1464-5.
28. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2013;369: 2093-104.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 883-91.
30. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ (Clinical research ed)* 2016;352: i575.
31. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012;76: 2104-11.
32. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)* 2014;383: 955-62.
33. Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2014;64: 368-74.
34. Providencia R, Grove EL, Husted S, Barra S, Boveda S, Morais J. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thrombosis research* 2014;134: 1253-64.
35. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CHEST*;150: 1302-12.
36. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbol EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.

37. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 975-86.
38. Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Vo L, Li X, Hamilton M, et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Current medical research and opinion* 2017: 1-21.
39. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48: 970-6.
40. Lai CL, Chen HM, Liao MT, Lin TT, Chan KA. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
41. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016;25: 1236-44.
42. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35: 1864-72.
43. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123: 2363-72.
44. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)* 2017;103: 1015-23.
45. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
46. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130: 138-46.
47. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss medical weekly* 2016;146: w14356.
48. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. 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;132: 194-204.
49. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal* 2012;33: 2821-30.
50. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129: 961-70.
51. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134: 24-36.
52. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32: 2387-94.

53. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65: 2481-93.
54. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134: 37-47.
55. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology* 2016;1: 451-60.
56. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest* 2016;149: 1516-24.
57. Clemens A, Fraessdorf M, Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vascular health and risk management* 2013;9: 599-615.
58. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2012;172: 397-402.
59. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association* 2014;3: e000515.
60. Darwiche W, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D, Babuty D, Fauchier L. Risk of myocardial infarction and death in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists. Meta-analysis of observational analyses. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 1150-8.
61. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2013;369: 799-808.
62. Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Kitajima I, Uetsuka Y, Yamagami T, et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2015;79: 1230-6.
63. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129: 764-72.
64. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2009;361: 2342-52.
65. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). *Blood* 2011;118: 205-.
66. Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 714-21.
67. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;369: 1406-15.
68. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2010;363: 2499-510.
69. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 2012;366: 1287-97.



70. Dentali F, Di Minno MN, Gianni M, Ambrosino P, Squizzato A, Ageno W. Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Internal and emergency medicine* 2015;10: 507-14.
71. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
72. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;6.
73. Bauersachs RM, Lensing AW, Prins MH, Kubitza D, Pap AF, Decousus H, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thrombosis journal* 2014;12: 25.
74. NICE National Institute for Health an Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. 2012 (update 2015).
75. Andras A, Sala TA, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
76. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368: 709-18.
77. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
78. Marik PE, Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* 2015;10: e0143252.
79. Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism -a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research* 2015;136: 732-8.
80. Connors JM. Extended treatment of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2013;368: 767-9.
81. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368: 699-708.
82. Daniels PR. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ : British Medical Journal* 2015;351.
83. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126: 1630-9.
84. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2015;373: 823-33.
85. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and haemostasis* 2015;113: 625-32.
86. Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Thromboembolic risk in the initiation, switch and interruption/re-initiation of oral anticoagulants: do newcomers improve outcomes? Insights from a meta-analysis of RCTs. *International journal of cardiology* 2014;177: 117-9.
87. Mahaffey KW, Hellkamp AS, Patel MR, Hannan KL, Schwabe K, Nessel CC, et al. End of Study Transition From Study Drug to Open-Label Vitamin K Antagonist Therapy. *The ROCKET AF Experience* 2013;6: 470-8.

88. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Mercuri M, Curt V, Betcher J, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64: 576-84.
89. Granger C, Alexander J, Hanna M. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33 Suppl1: 685-6.
90. Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2016;16: 349-63.
91. Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clinic proceedings* 2014;89: 896-907.
92. Caldeira D, Goncalves N, Ferreira JJ, Pinto FJ, Costa J. Tolerability and Acceptability of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2015;15: 259-65.
93. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European journal of clinical pharmacology* 2016;72: 329-38.
94. Johnson ME, Lefevre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ open* 2016;6: e011471.
95. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thrombosis and haemostasis* 2016;115: 31-9.
96. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016;18: 1150-7.
97. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015;13: 495-504.
98. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
99. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *American heart journal* 2014;167: 810-7.
100. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127: 2166-76.
101. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet (London, England)* 2010;376: 975-83.
102. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Journal of the American Heart Association* 2014;3: e000521.
103. Carmo J, Ferreira J, Costa F, Carmo P, Cavaco D, Carvalho S, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin at different levels of INR control in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology* 2017.
104. Bjorck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Sjalander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA cardiology* 2016;1: 172-80.

105. Vora P, Soriano-Gabarro M, Suzart K, Persson Brobert G. Limited evidence on persistence with anticoagulants, and its effect on the risk of recurrence of venous thromboembolism: a systematic review of observational studies. *Patient preference and adherence* 2016;10: 1657-65.
106. Cohen A, Martinez C, Wallenhorst C. Vitamin K antagonist treatment patterns and persistence after venous thromboembolism in noncancer patients: VTE Epidemiology Group (VEG) Study. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2013;11: 26-7.
107. Deitelzweig SB, Lin J, Kreilick C, Hussein M, Battleman D. Warfarin therapy in patients with venous thromboembolism: patterns of use and predictors of clinical outcomes. *Advances in therapy* 2010;27: 623-33.
108. Chen SY, Wu N, Gulseth M, LaMori J, Bookhart BK, Boulanger L, et al. One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. *Journal of managed care pharmacy* : JMCP 2013;19: 291-301.
109. Wong PY, Schulman S, Woodworth S, Holbrook A. Supplemental patient education for patients taking oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2013;11: 491-502.
110. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
111. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, et al. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ open* 2015;5: e007758.
112. Gailly J, Gerkens S, Van Den Bruel A. Gebruik van point-of care systemen bij patienten met orale anticoagulatie: een Health technology Assesment. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) 2009;KCE Reports vol 117A: D/2009/10.273/47.
113. Manzoor BS, Cheng WH, Lee JC, Uppuluri EM, Nutescu EA. Quality of Pharmacist-Managed Anticoagulation Therapy in Long-Term Ambulatory Settings: A Systematic Review. *The Annals of pharmacotherapy* 2017: 1060028017721241.





Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,  
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV