

Bijlage 1: Beschrijving methoden en resultaten

NIET-VALVULAIR ATRIUMFIBRILLEREN

Methoden

Uitgangsvraag

Zijn DOAC's vergeleken met cumarinderivaten aan te bevelen bij patiënten van 65 jaar en ouder met niet-valvulair atriumfibrilleren?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende uitkomstmaten bestudeerd:

Effectiviteit:

- Beroerte en systemische embolie
- Ischemische beroerte
- Sterfte (aan alle oorzaken)

Veiligheid:

- Ernstige bloeding
- Gastro-intestinale bloeding
- Intracraniale bloeding
- Myocardinfarct

Literatuursarch

Het NHG heeft in januari 2016 een search uitgevoerd in Pubmed: (novel oral anticoagulant* [tiab] OR NOAC* [tiab] OR DOAC* [tiab] OR apixaban [Supplementary Concept] OR apixaban [ti] OR "dabigatran" [Supplementary Concept] OR dabigatran [ti] OR rivaroxaban [Supplementary Concept] OR rivaroxaban [ti] OR edoxaban [supplementary concept] OR edoxaban [ti]) AND (meta-anal* [tiab] OR meta-analysis [pt] OR systematic review [tiab] OR systematic [sb]) AND (hasabstract [text] AND ("2008/01/01" [Pdat]: "3000/12/31" [Pdat]) AND English [lang]).

Dit leverde een recente netwerkmeta-analyse op met zoekdatum mei 2015 [Lin 2015].

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

De netwerkmeta-analyse includeerde zowel RCT's als niet-gerandomiseerde onderzoeken (prospectieve en retrospectieve cohortonderzoeken) naar orale antitrombotica ter preventie van beroerte bij patiënten met atriumfibrilleren van 65 jaar en ouder. De selectiecriteria die in deze meta-analyse zijn gebruikt, staan in **tabel 1**.

Er werden 25 RCT's en 24 cohortonder-

zoeken (1 prospectief, de overige 23 retrospectief) ingesloten.

De RCT's waren gepubliceerd tussen 1989 en 2013 en bevatten 94.471 deelnemers (waarvan er 84.508 werden geleverd door de 7 grootste RCT's). De gemiddelde leeftijd was 71 jaar (range: 65-85 jaar) en 62% was man. De CHADS₂-score was gemiddeld 2,3 (range: 1,1-3,5), wat overeenkomt met een gemiddeld tot hoog risico op beroerte. De meeste onderzoeken rapporteerden geen HAS-BLED-score (score die het risico op bloedingen aangeeft), maar exclusie van patiënten met risicofactoren voor bloedingen, een leveraandoening of een kreatinineklaring < 25-30 ml/min suggereert dat dit een geselecteerde groep met een laag bloedingsrisico betrof.

De cohortonderzoeken waren gepubliceerd tussen 2010 en 2015 en bevatten 803.277 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 72 jaar (range: 57-85 jaar) en 56% was man. De CHADS₂ score was gemiddeld 1,9 (range: 1,0-4,0), dus iets lager dan in de RCT's. De meeste patiënten hadden een HAS-BLED-score ≤ 3, hetgeen overeenkomt met een laag tot matig bloedingsrisico.

Hier zijn alleen de uitkomsten van

de vergelijkingen van warfarine met DOAC's beschreven.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs uit de RCT's varieerde van matig tot laag voor de verschillende uitkomstmaten. Er werd in alle gevallen afgewaardeerd met een niveau vanwege indirect bewijs, omdat de deelnemers aan de RCT's geen representatieve afspiegeling vormen van de eerstelijns populatie met atriumfibrilleren die gemiddeld ouder is en die frequenter lijdt aan comorbide aandoeningen. Daarnaast is in enkele gevallen afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Daarbij is een conservatieve non-inferioriteitsmarge van 10% gehanteerd. Dit betekent dat werd afgewaardeerd als het 95%-BI van het RR van een DOAC vergeleken met warfarine de waarde 1,10 overschreed, omdat in dat geval inferioriteit niet kan worden uitgesloten.

Effectiviteit

Zie **tabel 2** voor de resultaten. Uit de RCT's blijkt dat de meeste DOAC's niet inferieur zijn aan warfarine, al kan voor rivaroxaban, apixaban en edoxaban in-

Tabel 1 Selectiecriteria gebruikt in de netwerkmeta-analyse van Lin (2015)

Type onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> ■ RCT's ■ Cohortonderzoeken (zowel prospectief als retrospectief)
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> ■ Atriumfibrilleren ■ Leeftijd ≥ 65 jaar
Type interventies	<ul style="list-style-type: none"> ■ Acetylsalicylzuur (± clopidogrel) ■ Warfarine ■ DOAC's: <ul style="list-style-type: none"> - Dabigatran - Rivaroxaban - Apixaban - Edoxaban ■ Placebo ■ Geen behandeling Geëxcludeerd: <ul style="list-style-type: none"> ■ Warfarine in niet-standaard doseringen (bijvoorbeeld lage dosering) ■ Triple therapie (warfarine, acetylsalicylzuur en clopidogrel)
Type vergelijkingen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Interventies onderling vergeleken
Type uitkomstmaten	Primair: <ul style="list-style-type: none"> ■ Effectiviteit: beroerte (ischemische en hemorrhagisch) en systemische embolie ■ Veiligheid: ernstige bloeding (volgens trial-specifieke definities) Secundair: <ul style="list-style-type: none"> ■ Ischemische beroerte ■ Sterfte aan alle oorzaken ■ Intracraniale bloeding ■ Gastro-intestinale bloeding ■ Myocardinfarct

Tabel 2 Effectiviteit van DOAC's ten opzichte van warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren en leeftijd 65 jaar of ouder

Uitkomstmaat	Geneesmiddel	Kwaliteit van bewijs uit RCT's	RR (95%-BI) uit RCT's	RR (95%-BI) uit cohortonderzoeken
Beroerte en systemische embolie (21 RCT's, 11 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,66 (0,48-0,89)	0,86 (0,64-1,14)
	Rivaroxaban	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,74 (0,55-1,00)	0,87 (0,54-1,41)
	Apixaban	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,83 (0,65-1,07)	n.v.t.
	Edoxaban	⊗⊗○○ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,85 (0,65-1,12)	n.v.t.
Ischemische beroerte (16 RCT's, 6 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,76 (0,59-0,98)	0,73 (0,47-1,14)
	Rivaroxaban	⊗⊗○○ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,90 (0,72-1,11)	1,03 (0,45-2,38)
	Apixaban	⊗⊗○○ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,95 (0,78-1,16)	n.v.t.
	Edoxaban	⊗⊗○○ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	1,00 (0,83-1,20)	n.v.t.
Sterfte aan alle oorzaken (20 RCT's, 5 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,88 (0,77-1,01)	0,74 (0,37-1,50)
	Rivaroxaban	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,87 (0,73-1,05)	n.v.t.
	Apixaban	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,89 (0,80-0,98)	n.v.t.
	Edoxaban	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,92 (0,83-1,01)	n.v.t.

ferioriteit niet worden uitgesloten wat betreft de uitkomstmaat 'ischemische beroerte'. De gegevens uit de cohortonderzoeken zijn hiermee in overeenstemming.

In [tabel 3] zijn de resultaten weergegeven voor de RCT's en cohortonderzoeken gecombineerd, maar dan uitgesplitst naar de leeftijdsgroepen 65 tot 75 jaar en 75 tot 85 jaar. Er zijn geen grote verschillen in RR's van de verschillende leeftijdsgroepen.

Veiligheid

Zie [tabel 4] voor de resultaten. Wat betreft het optreden van ernstige bloedingen lijken dabigatran, apixaban en edoxaban niet inferieur te zijn aan warfarine; voor rivaroxaban kan dit niet worden uitgesloten. Intracranieële bloedingen komen mogelijk minder vaak voor bij DOAC-gebruik dan bij warfarinegebruik. Als naar gastro-intestinale bloedingen en myocardinfarcten wordt gekeken, zijn de resultaten onduidelijker (brede betrouwbaarheidsintervallen en met (mogelijk daardoor) uiteenlo-

pende puntschattingen tussen de verschillende DOAC's). De gegevens uit de cohortonderzoeken zijn hiermee overeenstemming.

In [tabel 5] zijn de resultaten met betrekking tot veiligheid weergegeven voor de RCT's en cohortonderzoeken gecombineerd en uitgesplitst naar de leeftijdsgroepen 65 tot 75 jaar en 75 tot 85 jaar. Voor de uitkomstmaat myocardinfarct was het niet mogelijk dit onderscheid in leeftijd te maken. In de groep van 75 tot 85 jaar leiden dabigatran en rivaroxaban in vergelijking tot warfarine mogelijk vaker tot ernstige bloedingen en gastro-intestinale bloedingen, al zijn de betrouwbaarheidsintervallen breed. Van de andere DOAC's zijn hierover geen gegevens voorhanden. Voor de uitkomstmaat intracranieële bloedingen is een relatie met leeftijd afwezig.

Conclusie

De conclusie is dat het vrij zeker is dat DOAC's even effectief zijn als cumarinederivaten in het voorkomen van

trombo-embolische gebeurtenissen en sterfte bij patiënten met atriumfibrilleren. Voor patiënten tot 75 jaar zijn geen aanwijzingen voor het optreden van extra bijwerkingen bij gebruik van DOAC's terwijl de middelen mogelijk leiden tot minder intracranieële bloedingen. Voor patiënten van 75 jaar en ouder blijft bij gebruik van dabigatran en rivaroxaban enige zorg gerechtvaardigd over het extra optreden van ernstige bloedingen en gastro-intestinale bloedingen.

DIEPE VENEUZE TROMBOSE

Methoden

Uitgangsvraag

Zijn DOAC's vergeleken met LMWH/cumarinederivaten aan te bevelen bij patiënten met diepe veneuze trombose?

Cruciale uitkomstmaten

Effectiviteit:

- Recidief veneuze trombo-embolie
- Sterfte (aan alle oorzaken)

Veiligheid:

- Ernstige bloeding

Tabel 3 Effectiviteit van DOAC's ten opzichte van warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren, uitgesplitst naar leeftijd

Uitkomstmaat	Geneesmiddel	RR (95%-BI), leeftijd 65 tot 75 jaar	RR (95%-BI), leeftijd 75 tot 85 jaar
Beroerte en systemische embolie (21 RCT's, 11 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	0,63 (0,33-1,20)	0,74 (0,55-0,98)
	Rivaroxaban	0,83 (0,35-1,97)	0,80 (0,64-1,00)
	Apixaban	0,72 (0,38-1,36)	0,69 (0,53-0,90)
	Edoxaban	0,92 (0,50-1,68)	0,83 (0,66-1,03)
Ischemische beroerte (16 RCT's, 6 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	0,76 (0,24-2,47)	0,85 (0,69-1,05)
	Rivaroxaban	0,81 (0,26-2,47)	0,86 (0,66-1,12)
	Apixaban	n.v.t.	n.v.t.
	Edoxaban	n.v.t.	n.v.t.
Sterfte aan alle oorzaken (20 RCT's, 5 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	n.v.t.	0,89 (0,78-1,02)
	Rivaroxaban	n.v.t.	n.v.t.
	Apixaban	n.v.t.	0,89 (0,76-1,04)
	Edoxaban	n.v.t.	n.v.t.

Literatuursearch

Het NHG heeft in januari 2016 een search uitgevoerd in Pubmed: (novel oral anticoagulant* [tiab] OR NOAC* [tiab] OR DOAC* [tiab] OR apixaban [Supplementary Concept] OR apixaban [ti] OR "dabigatran" [Supplementary Concept] OR dabigatran [ti] OR

rivaroxaban [Supplementary Concept] OR rivaroxaban [ti] OR edoxaban [supplementary concept] OR edoxaban [ti]) AND (meta-anal* [tiab] OR meta-analysis [pt] OR systematic review [tiab] OR systematic [sb]) AND (hasabstract [text] AND ("2008/01/01" [PDat]: "3000/12/31" [PDat]) AND English [lang]).

Deze leverde een Cochrane-review naar RCT's op met zoekdatum januari 2015 [Robertson 2015]. Daarnaast werd een prospectief cohortonderzoek gevonden [Ageno 2016].

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

De selectiecriteria van de Cochrane-review van Robertson et al. staan in **[tabel 6]**. Er zijn 11 RCT's (n = 27.945) ingesloten. De analyses zijn apart gedaan voor directe trombineremmers (dabigatran, ximelagatran) en factor Xa remmers (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Drie RCT's (n = 7596) betreffen directe trombineremmers: een vergelijkt ximelagatran met LMWH en warfarine, twee dabigatran met warfarine. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 55 jaar (range 18-97 jaar) en het percentage mannen varieerde tussen 53 en 61% (gemiddeld 57%). De exclusie van patiënten met een

Tabel 4 Veiligheid van DOAC's ten opzichte van warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren en leeftijd 65 jaar of ouder

Uitkomstmaat	Geneesmiddel	Kwaliteit van bewijs uit RCT's	RR (95%-BI) uit RCT's	RR (95%-BI) uit cohortonderzoeken
Ernstige bloeding (21 RCT's, 8 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	⊗⊗⊗⊗ Matig (door indirect bewijs)	0,93 (0,81-1,06)	0,95 (0,63-1,43)
	Rivaroxaban	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	1,04 (0,91-1,20)	0,93 (0,45-1,95)
	Apixaban	⊗⊗⊗⊗ Matig (door indirect bewijs)	0,70 (0,61-0,81)	n.v.t.
	Edoxaban	⊗⊗⊗⊗ Matig (door indirect bewijs)	0,80 (0,70-0,91)	n.v.t.
Gastro-intestinale bloeding (10 RCT's, 17 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	1,48 (0,41-5,33)	1,07 (0,85-1,36)
	Rivaroxaban	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	1,01 (0,36-2,85)	0,76 (0,54-1,08)
	Apixaban	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,72 (0,21-2,43)	n.v.t.
	Edoxaban	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	1,23 (0,34-4,41)	n.v.t.
Intracranieële bloeding (12 RCT's, 14 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	⊗⊗⊗⊗ Matig (door indirect bewijs)	0,42 (0,29-0,61)	0,37 (0,30-0,47)
	Rivaroxaban	⊗⊗⊗⊗ Matig (door indirect bewijs)	0,69 (0,50-0,96)	0,82 (0,49-1,38)
	Apixaban	⊗⊗⊗⊗ Matig (door indirect bewijs)	0,41 (0,30-0,57)	n.v.t.
	Edoxaban	⊗⊗⊗⊗ Matig (door indirect bewijs)	0,46 (0,34-0,62)	n.v.t.
Myocardinfarct (15 RCT's, 3 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	1,40 (0,90-2,17)	0,65 (0,46-0,92)
	Rivaroxaban	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,85 (0,57-1,28)	0,43 (0,04-4,92)
	Apixaban	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,95 (0,65-1,38)	n.v.t.
	Edoxaban	⊗⊗⊗⊗ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,93 (0,64-1,37)	n.v.t.

hoog bloedingsrisico, leveraandoeningen en een creatinineklaring < 20-30 ml/min suggereert dat dit een groep betrof met een gemiddeld enigszins verlaagd bloedingsrisico.

Acht RCT's (n = 20,349) vergelijken factor Xa-remmers (viermaal rivaroxaban, tweemaal apixaban en tweemaal edoxaban) met enoxaparine gevolgd door een cumarinederivaat (meestal warfarine). De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten is vergelijkbaar met die in de onderzoeken met de directe trombineremmers.

In het cohortonderzoek werden 5142 patiënten uit 21 landen geïncludeerd. Inclusiecriteria waren leeftijd minimaal 18 jaar, objectief bevestigde diagnose van diepe veneuze trombose (met of zonder longembolie), indicatie voor antistolling gedurende minimaal 3 maanden. De behandeling werd door de arts bepaald. Patiënten die rivaroxaban kregen (direct of na maximaal 48 uur behandeld te zijn met heparine of fondaparinux), werden ingesloten in het rivaroxaban-cohort. Patiënten die voor rivaroxaban waren ingepland, maar die 2-14 dagen heparine of fondaparinux met of zonder cumarinederivaat (gedurende 1-14 dagen) kregen voordat werd overgeschakeld naar rivaroxaban, werden aange merkt als 'early switchers' en werden niet in de primaire analyses meegenomen (maar wel in sensitiviteitsanalyses). De overige patiënten werden in de standaardgroep ingesloten. Dit waren patiënten die initiële behandeling kregen met ongefractioneerde heparine, LMWH of fondaparinux, meestal overlappend met en gevolgd door een cumarinederivaat gedurende ten minste drie maanden. Patiënten die na meer dan 14 dagen switchten, werden in de originele behandelingsgroep geanalyseerd. De observatieperiode eindigde 12 maanden na inclusie van de laatste patiënt, dus voor elke patiënt was de follow-up minimaal 1 jaar. Patiënten in de rivaroxabangroep waren jonger (gemiddeld 59 versus 66 jaar), hadden een betere nierfunctie (p < 0,0001, geen gemiddelde gegevens maar alleen percentages categorieën), minder vaak een diepe veneuze trombose in combinatie met een

Tabel 5 Veiligheid van DOAC's ten opzichte van warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren, uitgesplitst naar leeftijd

Uitkomstmaat	Geneesmiddel	RR (95%-BI), leeftijd 65 tot 75 jaar	RR (95%-BI), leeftijd 75 tot 85 jaar
Ernstige bloeding (21 RCT's, 8 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	0,73 (0,48-1,09)	1,17 (0,99-1,39)
	Rivaroxaban	0,83 (0,48-1,44)	1,12 (0,93-1,36)
	Apixaban	0,71 (0,44-1,12)	0,67 (0,55-0,82)
	Edoxaban	0,75 (0,47-1,21)	0,84 (0,69-1,01)
Gastro-intestinale bloeding (10 RCT's, 17 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	0,88 (0,58-1,35)	1,51 (1,16-1,96)
	Rivaroxaban	1,16 (0,65-2,07)	1,16 (0,81-1,66)
	Apixaban	n.v.t.	n.v.t.
	Edoxaban	n.v.t.	n.v.t.
Intracraniale bloeding (12 RCT's, 14 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	0,35 (0,21-0,59)	0,39 (0,29-0,51)
	Rivaroxaban	0,52 (0,26-1,05)	0,79 (0,51-1,23)
	Apixaban	0,35 (0,16-0,74)	0,33 (0,20-0,56)
	Edoxaban	0,34 (0,16-0,73)	0,41 (0,27-0,62)
Myocardinfarct (15 RCT's, 3 cohortonderzoeken)	Dabigatran (150 mg)	n.v.t.	n.v.t.
	Rivaroxaban	n.v.t.	n.v.t.
	Apixaban	n.v.t.	n.v.t.
	Edoxaban	n.v.t.	n.v.t.

longembolie (8% versus 12%) en minder vaak kanker (6% versus 19%) dan degenen in de standaardgroep. De gemiddelde *time in therapeutic range* in de groep die een cumarinederivaat gebruikte was 56,2%. Het onderzoek werd gefinancierd door Bayer en Janssen (DOAC-fabrikanten), die ook de dataverzameling verzorgden.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs uit de RCT's varieerde van matig tot laag voor de verschillende uitkomstmaten. Er werd in alle gevallen afgewaardeerd met één niveau vanwege indirect bewijs, omdat de deelnemers aan de RCT's geen representatieve afspiegeling vormden van de eerstelijns populatie met diepe veneuze trombose. Daarnaast is in enkele gevallen afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Daarbij is een non-inferioriteitsmarge van 10% gehanteerd.

Tabel 6 Selectiecriteria gebruikt in de Cochrane-review van Robertson (2015)

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Patiënten met een bevestigde DVT
Type interventies	Orale DOAC Uitgesloten: behandeling korter dan drie maanden
Type vergelijkingen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ander anticoagulans ■ Andere DOAC
Type uitkomstmaten	Primair: <ul style="list-style-type: none"> ■ Recidief veneuze trombo-embolie ■ Longembolie Secundair: <ul style="list-style-type: none"> ■ Sterfte aan alle oorzaken ■ Posttrombotisch syndroom ■ Bijwerkingen inclusief ernstige bloeding ■ Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)

Dit betekent dat werd afgewaardeerd als het 95%-BI van het RR van een DOAC vergeleken met LMWH/cumarinederivaten de waarde 1,10 overschreed, omdat in dat geval inferioriteit niet kan worden uitgesloten.

Effectiviteit

Zie [tabel 7] voor de resultaten. Uit de RCT's blijkt dat factor Xa-remmers niet inferieur zijn aan LMWH/cumarinederivaten wat betreft het optreden van recidief veneuze trombo-embolie; wat betreft de uitkomstmaat 'sterfte aan alle oorzaken' kan inferioriteit niet worden uitgesloten. Voor directe trombineremmers geldt dat voor beide uitkomstmaten inferioriteit niet kan worden uitgesloten. Gegevens uit het XALIA-cohortonderzoek zijn hier in grote mate mee in overeenstemming.

Tabel 7 Effectiviteit van DOAC's ten opzichte van LMWH/cumarinederivaten bij patiënten met diepe veneuze trombose

Uitkomstmaat	Geneesmiddel	Kwaliteit van bewijs uit RCT's	RR (95%-BI) uit RCT's	RR (95%-BI) uit cohortonderzoek
Recidief veneuze trombo-embolie	Directe trombineremmers (3 RCT's)	⊗⊗○○ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	1,09 (0,80-1,49)	n.v.t.
	Factor Xa-remmers (8 RCT's, 1 cohortonderzoek)	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,89 (0,73-1,07)	0,91 (0,54-1,54)
Sterfte aan alle oorzaken	Directe trombineremmers (3 RCT's)	⊗⊗○○ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,84 (0,62-1,15)	n.v.t.
	Factor Xa-remmers (5 RCT's, 1 cohortonderzoek)	⊗⊗○○ Laag (door indirect bewijs en onnauwkeurigheid)	0,84 (0,64-1,11)	0,51 (0,24-1,07)

Tabel 8 Veiligheid van DOAC's ten opzichte van LMWH/cumarinederivaten bij patiënten met diepe veneuze trombose

Uitkomstmaat	Geneesmiddel	Kwaliteit van bewijs uit RCT's	RR (95%-BI) uit RCT's	RR (95%-BI) uit cohortonderzoek
Ernstige bloeding	Directe trombineremmers (3 RCT's)	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,68 (0,47-0,98)	n.v.t.
	Factor Xa-remmers (8 RCT's, 1 cohortonderzoek)	⊗⊗⊗○ Matig (door indirect bewijs)	0,57 (0,43-0,76)	0,77 (0,40-1,50)

Veiligheid

Zie tabel 8 voor de resultaten. Wat betreft het optreden van ernstige bloedingen lijken DOAC's niet inferieur te zijn aan LMWH/cumarinederivaten. Er is geen onderscheid gemaakt tussen verschillende soorten bloedingen. De gegevens uit het cohortonderzoek zijn hiermee in overeenstemming, maar zijn minder nauwkeurig.

Conclusie

Het is aannemelijk dat factor Xa-remmers niet minder effectief zijn dan LMWH/cumarinederivaten in het voorkomen van recidief veneuze tromboembolie bij patiënten met diepe veneuze trombose. Directe trombineremmers zijn wat minder goed onderzocht en hierbij kan een geringere effectiviteit niet geheel worden uitgesloten. Het is

aannemelijk dat er niet meer ernstige bloedingen optreden bij gebruik van DOAC's vergeleken met LMWH/cumarinederivaten.

Bijlage 2: GRADE evidenceprofielen

EFFECTIVITEIT VAN DOAC'S TEN OPZICHTE VAN WARFARINE BIJ AF (RCT RESULTATEN, 65-PLUSERS)

Author(s): Maureen van den Donk

Date: 2016-02-22

Question: Should DOACs vs warfarin be used for prevention of SE in AF patients aged 65+?

Settings: RCTs – all settings

Bibliography: Lin 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs	Warfarin	Relative (95%-CI)	Absolute		
Stroke and systemic embolism - dabigatran (follow-up 184090 patient-years)												
21	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none ⁴	-	-	RR 0.66 (0.48 to 0.89)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Stroke and systemic embolism - rivaroxaban (follow-up 184090 patient-years)												
21	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none ⁴	-	-	RR 0.74 (0.55 to 1)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Stroke and systemic embolism - apixaban (follow-up 184090 patient-years)												
21	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none ⁴	-	-	RR 0.83 (0.65 to 1.07)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Stroke and systemic embolism - edoxaban (follow-up 184090 patient-years)												
21	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none ⁴	-	-	RR 0.85 (0.65 to 1.12)	-	⊗⊗○○	CRITICAL LOW
Ischemic stroke - dabigatran (follow-up 179915 patient-years)												
16	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none ⁴	-	-	RR 0.76 (0.59 to 0.98)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Ischemic stroke - rivaroxaban (follow-up 179915 patient-years)												
16	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none ⁴	-	-	RR 0.90 (0.72 to 1.11)	-	⊗⊗○○	CRITICAL LOW
Ischemic stroke - apixaban (follow-up 179915 patient-years)												
16	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none ⁴	-	-	RR 0.95 (0.78 to 1.16)	-	⊗⊗○○	CRITICAL LOW
Ischemic stroke - edoxaban (follow-up 179915 patient-years)												
16	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none ⁴	-	-	RR 1 (0.83 to 1.2)	-	⊗⊗○○	CRITICAL LOW
All-cause mortality - dabigatran (follow-up 185023 patient-years)												
20	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none	-	-	RR 0.88 (0.77 to 1.01)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
All-cause mortality - rivaroxaban (follow-up 185023 patient-years)												
20	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none	-	-	RR 0.87 (0.73 to 1.05)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
All-cause mortality - apixaban (follow-up 185023 patient-years)												
20	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none	-	-	RR 0.89 (0.8 to 0.98)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
All-cause mortality - edoxaban (follow-up 185023 patient-years)												
20	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none	-	-	RR 0.92 (0.83 to 1.01)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE

1 Four large phase III trials contributed most to the effects. Three of these had a low risk of bias. One had a higher risk of bias because the intervention was not blinded. However, because the results of this trial were in accordance to those from the other trials, and the endpoints were not subjective, we did not downgrade for this.

2 Not evaluated in routine care.

3 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was not crossed.

4 All four large phase III trials have been funded by pharmaceutical companies. However, we did not downgrade for that.

5 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was crossed, so we downgraded.

EFFECTIVITEIT VAN DOAC'S TEN OPZICHTE VAN WARFARINE BIJ AF (RESULTATEN UIT OBSERVATIONELE ONDERZOEKEN, 65-PLUSERS)

Author(s): Maureen van den Donk

Date: 2016-04-14

Question: Should DOACs vs warfarin be used for prevention of SE in AF patients aged 65+?

Settings: routine care - all settings

Bibliography: Lin 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs	Warfarin	Relative (95%-CI)	Absolute		
Stroke and systemic embolism - dabigatran (follow-up 255341 patient-years)												
11	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 0.86 (0.64 to 1.14)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Stroke and systemic embolism - rivaroxaban (follow-up 255341 patient-years)												
11	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 0.87 (0.54 to 1.41)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Stroke and systemic embolism - apixaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Stroke and systemic embolism - edoxaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Ischemic stroke - dabigatran (follow-up 363322 patient-years)												
6	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 0.73 (0.47 to 1.14)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Ischemic stroke - rivaroxaban (follow-up 363322 patient-years)												
6	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 1.03 (0.45 to 2.38)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Ischemic stroke - apixaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Ischemic stroke - edoxaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
All-cause mortality - dabigatran (follow-up 195118 patient-years)												
5	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 0.74 (0.37 to 1.50)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
All-cause mortality - rivaroxaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
All-cause mortality - apixaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
All-cause mortality - edoxaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL

- 1 Most studies tried to mitigate confounding by indication through propensity score matching or regression adjustment for comorbidities. They controlled for other biases by analysing treatment-naïve patients and not allowing switching between treatments. Ascertainment of treatments and outcomes relied on computerized diagnostic codes, pharmacy claim databases, and registries. We did not downgrade.
- 2 Most studies were conducted in routine care (although not only in primary care). We did not downgrade.
- 3 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was crossed, so we downgraded.

VEILIGHEID VAN DOAC'S T.O.V. WARFARINE BIJ AF (RCT RESULTATEN, 65-PLUSSERS)

Author(s): Maureen van den Donk

Date: 2016-02-23

Question: Should DOACs vs warfarin be used for AF - adverse events?

Settings: RCTs - all settings

Bibliography: Lin 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs	Warfarin	Relative (95%-CI)	Absolute		
Major bleeding - dabigatran (follow-up 169569 patient-years)												
21	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	no serious imprecision ⁴	none ⁵	-	-	RR 0.93 (0.81 to 1.06)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Major bleeding - rivaroxaban (follow-up 169569 patient-years)												
21	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 1.04 (0.91 to 1.2)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW
Major bleeding - apixaban (follow-up 169569 patient-years)												
21	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	no serious imprecision ⁴	none ⁵	-	-	RR 0.70 (0.61 to 0.81)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Major bleeding - edoxaban (follow-up 169569 patient-years)												
21	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	no serious imprecision ⁴	none ⁵	-	-	RR 0.80 (0.70 to 0.91)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Gastrointestinal bleeding - dabigatran (follow-up 154149 patient-years)												
10	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 1.48 (0.41 to 5.33)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW
Gastrointestinal bleeding - rivaroxaban (follow-up 154149 patient-years)												
10	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 1.01 (0.36 to 2.85)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW
Gastrointestinal bleeding - apixaban (follow-up 154149 patient-years)												
10	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 0.72 (0.21 to 2.43)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW
Gastrointestinal bleeding - edoxaban (follow-up 154149 patient-years)												
10	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 1.23 (0.34 to 4.41)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW
Intracranial bleeding - dabigatran (follow-up 160812 patient-years)												
12	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	no serious imprecision ⁴	none ⁵	-	-	RR 0.42 (0.29 to 0.61)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Intracranial bleeding - rivaroxaban (follow-up 160812 patient-years)												
12	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	no serious imprecision ⁴	none ⁵	-	-	RR 0.69 (0.5 to 0.96)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Intracranial bleeding - apixaban (follow-up 160812 patient-years)												
12	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	no serious imprecision ⁴	none ⁵	-	-	RR 0.41 (0.3 to 0.57)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Intracranial bleeding - edoxaban (follow-up 160812 patient-years)												
12	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,3}	no serious imprecision ⁴	none ⁵	-	-	RR 0.46 (0.34 to 0.62)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL MODERATE
Myocardial infarction - dabigatran (follow-up 181221 patient-years)												
15	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 1.40 (0.9 to 2.17)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW
Myocardial infarction - rivaroxaban (follow-up 181221 patient-years)												
15	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 0.85 (0.57 to 1.28)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW
Myocardial infarction - apixaban (follow-up 181221 patient-years)												
15	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 0.95 (0.65 to 1.38)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW
Myocardial infarction - apixaban (follow-up 181221 patient-years)												
15	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁶	none ⁵	-	-	RR 0.93 (0.64 to 1.37)	-	⊗⊗⊗○	CRITICAL LOW

- 1 Four large phase III trials contributed most to the effects. Three of these had a low risk of bias. One had a higher risk of bias because the intervention was not blinded. However, because the results of this trial were in accordance to those from the other trials, and the endpoints were not subjective, we did not downgrade for this.
- 2 Not evaluated in routine care.
- 3 People with higher bleeding risk were excluded.
- 4 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was not crossed.
- 5 All four large phase III trials have been funded by pharmaceutical companies. However, we did not downgrade for that.
- 6 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was crossed, so we downgraded.

**VEILIGHEID VAN DOAC'S TEN OPZICHTE VAN WARFARINE BIJ AF
(RESULTATEN UIT OBSERVATIONELE ONDERZOEKEN, 65-PLUSERS)**

Author(s): Maureen van den Donk

Date: 2016-04-14

Question: Should DOACs vs warfarin be used for AF - adverse events?

Settings: routine care - all settings

Bibliography: Lin 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs	Warfarin	Relative (95%-CI)	Absolute		
Major bleeding - dabigatran (follow-up 83375 patient-years)												
8	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 0.95 (0.63 to 1.43)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Major bleeding - rivaroxaban (follow-up 83375 patient-years)												
8	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 0.93 (0.45 to 1.95)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Major bleeding - apixaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Major bleeding - edoxaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Gastrointestinal bleeding - dabigatran (follow-up 517194 patient-years)												
17	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 1.07 (0.85 to 1.36)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Gastrointestinal bleeding - rivaroxaban (follow-up 517194 patient-years)												
17	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision ⁴	none	-	-	RR 0.76 (0.54 to 1.08)	-	⊗⊗○○ LOW	CRITICAL
Gastrointestinal bleeding - apixaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Gastrointestinal bleeding - edoxaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Intracranial bleeding - dabigatran (follow-up 555037 patient-years)												
14	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision ⁴	none	-	-	RR 0.37 (0.30 to 0.47)	-	⊗⊗○○ LOW	CRITICAL
Intracranial bleeding - rivaroxaban (follow-up 555037 patient-years)												
14	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 0.82 (0.49 to 1.38)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Intracranial bleeding - apixaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Intracranial bleeding - edoxaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Myocardial infarction - dabigatran (follow-up 60251 patient-years)												
3	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision ⁴	none	-	-	RR 0.65 (0.46 to 0.92)	-	⊗⊗○○ LOW	CRITICAL
Myocardial infarction - rivaroxaban (follow-up 60251 patient-years)												
3	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	-	-	RR 0.43 (0.04 to 4.92)	-	⊗○○○ VERY LOW	CRITICAL
Myocardial infarction - apixaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
Myocardial infarction - edoxaban - not reported												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL

1 Most studies tried to mitigate confounding by indication through propensity score matching or regression adjustment for comorbidities. They controlled for other biases by analysing treatment-naïve patients and not allowing switching between treatments. Ascertainment of treatments and outcomes relied on computerized diagnostic codes, pharmacy claim databases, and registries. We did not downgrade.

2 Most studies were conducted in routine care (although not only in primary care). We did not downgrade.

3 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was crossed, so we downgraded.

4 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was not crossed, so we did not downgrade.

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN DIRECTE TROMBINEREMMERS TEN OPZICHTE VAN (LMWH +) CUMARINEDERIVATEN BIJ DIEPE VENEUZE TROMBOSE (RCT-RESULTATEN)

Author(s): Maureen van den Donk

Date: 2016-02-01

Question: Should direct thrombin inhibitor vs other anticoagulant be used for deep venous thrombosis?

Settings: RCTs – all settings

Bibliography: Robertson 2015 - DVT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Direct thrombin inhibitor	Other anticoagulant	Relative (95%-CI)	Absolute (95%-CI)		
Recurrent VTE (follow-up 3-6 months)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ²	none ³	86/3793 (2.3%)	79/3803 (2.1%)	RR 1.09 (0.8 to 1.49)	2 more per 1000 (from 4 fewer to 10 more)	⊗⊗⊗⊗ LOW	CRITICAL
Recurrent DVT (follow-up 3-6 months)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ²	none ³	56/3793 (1.5%)	52/3803 (1.4%)	RR 1.08 (0.74 to 1.58)	1 more per 1000 (from 4 fewer to 8 more)	⊗⊗⊗⊗ LOW	IMPORTANT
Fatal pulmonary embolism (follow-up 3-6 months)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	very serious ^{2,4}	none ³	4/3793 (0.11%)	4/3803 (0.11%)	RR 1 (0.27 to 3.7)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 3 more)	⊗⊗⊗⊗ VERY LOW	IMPORTANT
Non-fatal pulmonary embolism (follow-up 3-6 months)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ²	none ³	29/3793 (0.76%)	26/3803 (0.68%)	RR 1.12 (0.66 to 1.9)	1 more per 1000 (from 2 fewer to 6 more)	⊗⊗⊗⊗ LOW	IMPORTANT
All-cause mortality (follow-up 3-6 months)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ^{1,5}	serious ²	none ³	74/3792 (2%)	88/3804 (2.3%)	RR 0.84 (0.62 to 1.15)	4 fewer per 1000 (from 9 fewer to 3 more)	⊗⊗⊗⊗ LOW	CRITICAL
Major bleeding (follow-up 3-6 months)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ^{1,5}	no serious imprecision ⁶	none ³	49/3793 (1.3%)	72/3803 (1.9%)	RR 0.68 (0.47 to 0.98)	6 fewer per 1000 (from 0 fewer to 10 fewer)	⊗⊗⊗⊗ MODERATE	CRITICAL

1 Not evaluated in routine care.

2 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was crossed, so we downgraded.

3 Although all RCTs were industry-sponsored.

4 Furthermore, there were only 8 events, which is extremely few.

5 Trial participants with relatively low risk of bleeding.

6 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was not crossed, so we did not downgrade.

**EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN FACTOR XA-REMMERS TEN OPZICHTE VAN LMWH/
CUMARINEDERIVATEN BIJ DIEPE VENEUZE TROMBOSE (RCT-RESULTATEN)**

Author(s): Maureen van den Donk

Date: 2016-02-02

Question: Should factor Xa inhibitor vs other anticoagulant be used for deep venous thrombosis?

Settings: RCTs – all settings

Bibliography: Robertson 2015 - DVT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Factor Xa inhibitor	Other anticoagulant	Relative (95%-CI)	Absolute		
Recurrent VTE (follow-up 3-6 months)												
8	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none ⁴	223/8604 (2.6%)	226/7752 (2.9%)	RR 0.89 (0.73 to 1.07)	3 fewer per 1000 (from 8 fewer to 2 more)	⊗⊗⊗○ MODERATE	CRITICAL
Recurrent DVT (follow-up 3-6 months)												
7	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision ³	none ⁴	102/8548 (1.2%)	119/7724 (1.5%)	RR 0.75 (0.57 to 0.98)	4 fewer per 1000 (from 0 fewer to 7 fewer)	⊗⊗⊗○ MODERATE	IMPORTANT
Fatal pulmonary embolism (follow-up 3-6 months)												
6	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none ⁴	33/7945 (0.42%)	23/7137 (0.32%)	RR 1.2 (0.71 to 2.03)	1 more per 1000 (from 1 fewer to 3 more)	⊗⊗○○ LOW	IMPORTANT
Non-fatal pulmonary embolism (follow-up 3-6 months)												
6	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none ⁴	79/7945 (0.99%)	79/7137 (1.1%)	RR 0.94 (0.68 to 1.28)	1 fewer per 1000 (from 4 fewer to 3 more)	⊗⊗○○ LOW	IMPORTANT
All-cause mortality (follow-up 3-6 months)												
5	randomised trials	no serious risk of bias ⁶	no serious inconsistency	serious ^{2,7}	serious ⁵	none ⁴	111/5662 (2%)	107/4775 (2.2%)	RR 0.84 (0.64 to 1.11)	4 fewer per 1000 (from 8 fewer to 2 more)	⊗⊗○○ LOW	CRITICAL
Major bleeding (follow-up 3-6 months)												
8	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ^{2,7}	no serious imprecision ³	none ⁴	81/8789 (0.92%)	123/7856 (1.6%)	RR 0.57 (0.43 to 0.76)	7 fewer per 1000 (from 4 fewer to 9 fewer)	⊗⊗⊗○ MODERATE	CRITICAL

1 Only 2 studies were double-blind. In the other studies, LMWH/VKA was not blinded. We did not downgrade.

2 Not evaluated in routine care.

3 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was not crossed.

4 Although all RCTs were industry-sponsored.

5 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was crossed, so we downgraded.

6 Only 1 study was double-blind. In the other studies, LMWH/VKA was not blinded. We did not downgrade.

7 Trial participants with relatively low risk of bleeding.

**EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN RIVAROXABAN T.O.V. STANDAARD ANTISTOLLING
(RESULTATEN XALIA-COHORT)**

Author(s): Maureen van den Donk

Date: 2016-02-15

Question: Should rivaroxaban vs standard anticoagulation be used for deep vein thrombosis?

Settings: routine care – all settings

Bibliography: Ageno 2016

Quality assessment							No of patients		Effect	Quality	Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			Relative (95%-CI)	Absolute		
Recurrent VTE												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	36/2505 (1.4%)	47/2010 (2.3%)	RR 0.91 (0.54 to 1.54)	2 fewer per 1000 (from 11 fewer to 13 more)	⊗⊗⊗○ VERY LOW	CRITICAL
Recurrent DVT												
1	observational studies	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none ²	13/2619 (0.5%)	30/2149 (1.4%)	⁻⁵	14 fewer per 1000 ⁶	⊗⊗⊗○ VERY LOW	IMPORTANT
Fatal pulmonaryembolism												
1	observational studies	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none ²	1/2619 (0.04%)	1/2149 (0.05%)	⁻⁵	0 fewer per 1000 ⁶	⊗⊗⊗○ VERY LOW	IMPORTANT
Non-fatal pulmonaryembolism												
1	observational studies	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none ²	17/2619 (0.65%)	17/2149 (0.79%)	⁻⁵	8 fewer per 1000 ⁶	⊗⊗⊗○ VERY LOW	IMPORTANT
All-cause mortality												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁷	none ²	11/2505 (0.44%)	69/2010 (3.4%)	RR 0.51 (0.24 to 1.07)	17 fewer per 1000 (from 26 fewer to 2 more)	⊗⊗○○ LOW	CRITICAL
Cancer-related mortality												
1	observational studies	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none ²	6/2619 (0.23%)	61/2149 (2.8%)	⁻⁵	28 fewer per 1000 ⁶	⊗⊗⊗○ VERY LOW	IMPORTANT
Major bleeding												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	19/2505 (0.76%)	43/2010 (2.1%)	RR 0.77 (0.4 to 1.5)	5 fewer per 1000 (from 13 fewer to 11 more)	⊗⊗⊗○ VERY LOW	CRITICAL

1 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was crossed, so we downgraded.

2 Although the study was industry-sponsored.

3 Not propensity score adjusted.

4 Only few events.

5 Hazard ratio not calculated.

6 CI could not be calculated.

7 We looked specifically at non-inferiority and considered a RR of 1.10 as a considerable harm. This margin was not crossed. We did not downgrade, although there were only few even.