

## Besluiten van Minerva: overzichtstabel van de in Minerva besproken studies met de nieuwe anticoagulantia

Electieve majeure orthopedische chirurgie / Preventie DVT	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<p><b>RECORD 3 2008</b> (korte duiding) Deze studie toont de non-inferioriteit aan van een orale anticoagulerende behandeling met rivaroxaban versus enoxaparine ter preventie van trombo-embolie na electieve totale knieprothese. De auteurs schuiven ook een superioriteit van rivaroxaban naar voor. Deze is echter gebaseerd op een modified intention to treat analyse en dus niet op de volledige studiepopulatie. Meer betrouwbaar onderzoek zal het voordeel op het gebied van de preventie van symptomatische DVT's nog moeten bevestigen.</p> <p><b>LOKE 2011</b> (meta-analyse, korte duiding) Rivaroxaban versus enoxaparine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primaire uitkomstmaat (alle DVT, niet-fataal longembolus en globale mortaliteit): RR 0,56; 95% BI van 0,43 tot 0,73; p&lt;0,0001; I<sup>2</sup> 54%</li> <li>• majeure gebeurtenissen (symptomatische veneuze trombose, longembolus, sterfte, majeure bloedingen): geen conclusie mogelijk</li> <li>• tendens voor meer bloedingen (majeure en klinisch relevante) met rivaroxaban: RR 1,26; 95% BI van 0,94 tot 1,69; I<sup>2</sup> 28%.</li> </ul> <p><b>NEUMANN 2012</b> (korte duiding) Deze meta-analyse bevestigt dat rivaroxaban en apixaban voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij majeure orthopedische chirurgie (THP en TKP) geen duidelijke klinische meerwaarde hebben ten opzichte van LMWH op het vlak van optreden van klinische gebeurtenissen (trombo-embolie en bloedingen) en dat het risico van bloedingen groter is bij hogere doses van deze twee factor Xa-inhibitoren.</p> <p><b>CAO 2010</b> (korte duiding) Door de onaanvaardbare methodologische beperkingen van deze meta-analyse, brengen de resultaten geen bijkomende wetenschappelijke onderbouwing aan voor rivaroxaban. Het bloedingsrisico van rivaroxaban moet nog beter geëvalueerd worden, rekening houdende met het feit dat er geen antidoot beschikbaar is.</p>
Dabigatran (Pradaxa®)	<p><b>LOKE 2011 MA</b> (meta-analyse, korte duiding) Dabigatran versus enoxaparine 3 RCT's (2 post totale knieprothese, 1 post totale heupprothese)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatran niet significant effectiever: RR 1,12; 95% NI van 0,97 tot 1,29; p=0,12; I<sup>2</sup> 41%</li> <li>• eenzelfde risico van bloedingen: RR 1,10; 95% BI van 0,90 tot 1,35 ; I<sup>2</sup> 3%.</li> </ul>
Apixaban (Eliquis®)	<p><b>ADVANCE 3 LASSEN 2010</b> (korte duiding) Over een periode van 32 dagen is apixaban alleen superieur aan enoxaparine voor een primaire uitkomstmaat waarin ook de asymptomatische DVT's zijn opgenomen. Voor symptomatische DVT en mortaliteit door veneuze trombo-embolie is het verschil niet statistisch significant (p = 0,11). Voor majeure bloedingen en niet-majeure, maar klinisch relevante bloedingen, was er evenmin een significant verschil tussen apixaban en enoxaparine: ARR van -0,2 (95% BI van -1,4 tot 1,0).</p> <p><b>NEUMANN 2012</b> (korte duiding) Deze meta-analyse bevestigt dat rivaroxaban en apixaban voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij majeure orthopedische chirurgie (THP en TKP) geen duidelijke klinische meerwaarde hebben ten opzichte van LMWH op het vlak van optreden van klinische gebeurtenissen (trombo-embolie en bloedingen) en dat het risico van bloedingen groter is bij hogere doses van deze twee factor Xa-inhibitoren.</p>
Patiënten met acute medische pathologie en verminderde mobiliteit / Preventie DVT	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<p><b>MAGELLAN COHEN 2013</b> Bij 40-plussers, geïmmobiliseerd door een medische pathologie, is rivaroxaban gedurende 10 dagen niet inferieur aan enoxaparine; rivaroxaban veroorzaakt echter meer majeure of klinisch relevante bloedingen. Na de 10 dagen enoxaparine, werd rivaroxaban voor de supplementaire behandeling gedurende 25 dagen vergeleken met placebo waardoor het niet mogelijk is om voor deze periode conclusies te formuleren voor de praktijk.</p>
Apixaban (Eliquis®)	<p><b>GOLDHABER 2011</b> (lange duiding) Bij patiënten gehospitaliseerd voor medische redenen en met risico van veneuze tromboembolie heeft een lange behandeling (ongeveer 25 dagen) met apixaban (tweemaal 2,5 mg per dag peroraal) geen significante meerwaarde boven enoxaparine (40 mg per dag subcutaan) gedurende ongeveer 7 dagen voor de preventie van veneuze tromboembolische gebeurtenissen. Er treden echter meer majeure bloedingen op.</p>

Behandeling DVT en longembool en secundaire preventie	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<b>EINSTEIN 2010</b> (lange duiding) Rivaroxaban is niet inferieur aan enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist voor de acute behandeling en de preventie van DVT; het nut van rivaroxaban (werkzaamheid/globale veiligheid/kostprijs) staat niet vast.
	<b>EINSTEIN PE 2012</b> (korte duiding) Deze studie toont aan dat rivaroxaban (eerst 2 x 15 mg per dag gedurende 3 weken en nadien 20 mg per dag gedurende in het totaal 3, 6 of 12 maanden) niet inferieur is aan enoxaparine met nadien een vitamine K-antagonist op het vlak van werkzaamheid en veiligheid bij patiënten jonger dan 65 jaar met longembool en voor de grote meerderheid gehospitaliseerd.
Dabigatran (Pradaxa®)	<b>RE-COVER 2009</b> (korte duiding) Dabigatran is niet inferieur aan warfarine voor de preventie van recidieven van veneuze, symptomatische trombo-embolie na een initiële behandeling van tien dagen met heparine. De reële winst voor de praktijk moet nog aangetoond worden en er blijven onzekerheden over de veiligheid. Voor majeure bloedingen was er geen verschil: HR van 0,82 voor dabigatran versus warfarine (95% BI van 0,45 tot 1,48). Ook voor sterfte, acuut coronair syndroom en abnormale levertesten was er geen significant verschil.
	<b>RE-MEDY en RE-SONATE 2013</b> (korte duiding) Het verderzetten van dabigatran voor de preventie van recidiverende trombo-embolie na een initiële anticoagulatiebehandeling heeft een gunstiger effect dan placebo, evenwel ten koste van meer bloedingen. De non-inferioriteit op het vlak van werkzaamheid ten opzichte van warfarine moet nog bevestigd worden.
Apixaban (Eliquis®)	<b>AMPLIFY-extent 2012</b> Cette RCT montre que, après la période conventionnelle d'anticoagulation de 6 à 12 mois suite à un évènement thromboembolique, l'administration d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j) prévient mieux les récurrences de thromboembolie veineuse qu'un placebo, dans une population dont environ 1/5ème était à risque accru de récurrence. Le risque hémorragique reste à préciser dans la pratique et versus antagoniste de la vitamine K.
	<b>AMPLIFY 2013</b> (korte duiding) Uit deze RCT met belangrijke methodologische beperkingen en een sterke inmenging van de financierende farmaceutische firma, blijkt dat apixaban niet inferieur is aan LMCH gevolgd door warfarine voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (proximale diepe veneuze trombose en/of longembool) en voor de preventie van een recidief binnen de behandelingsperiode van 6 maanden.
Voorkamerfibrillatie / Preventie CVA en systemische trombo-embolie	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<b>ROCKET AF</b> (lange duiding) Rivaroxaban is niet inferieur aan warfarine voor de preventie van CVA en systemische embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Het risico van bloedingen is niet verschillend tussen beide behandelingen.
	<b>MILLER 2012</b> (lange duiding) Deze meta-analyse kan de methodologische beperkingen van de originele studies niet omzeilen. De non-inferioriteit van de nieuwe orale anticoagulantia ten opzichte van warfarine is aangetoond, maar de superioriteit versus een goed geregelde behandeling met warfarine staat nog niet duidelijk vast en de vragen over de veiligheid van deze behandelingen blijven bestaan.
Dabigatran (Pradaxa®)	<b>RE-LY 2009</b> (lange duiding) Bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA, maar zonder verhoogd bloedingsrisico, kan dabigatran (dosis van tweemaal 150 mg/dag) een interessant alternatief zijn voor warfarine als preventie van CVA of van systemische embolie. Voor eindpunten met een klinisch voordeel (majeur vasculair accident, majeure bloeding, sterfte): geen verschil tussen warfarine en dabigatran 220 mg en superioriteit van 300 mg, maar dit verschil is statistisch randsignificant.
	<b>MILLER 2012</b> (lange duiding) Deze meta-analyse kan de methodologische beperkingen van de originele studies niet omzeilen. De non-inferioriteit van de nieuwe orale anticoagulantia ten opzichte van warfarine is aangetoond, maar de superioriteit versus een goed geregelde behandeling met warfarine staat nog niet duidelijk vast en de vragen over de veiligheid van deze behandelingen blijven bestaan.

Apixaban (Eliquis®)	<b>AVERROES 2011</b> (lange duiding) Bij patiënten met voorkamerfibrillatie en met een variabel risico van CVA kan apixaban mogelijk nuttig zijn in vergelijking met aspirine, maar apixaban is niet vergeleken met vitamine K-antagonisten.
	<b>AVERROES 2012</b> : subgroepanalyse post CVA Deze publicatie toont aan dat de winst van apixaban versus aspirine op het vlak van preventie van CVA of systemische embolie dezelfde is bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA, onafgezien of ze reeds een CVA/TIA doormaakten of niet. In deze AVERROES-studie is apixaban niet vergeleken met vitamine K-antagonisten, die bij de patiënten van deze studie zeer vaak aangewezen waren, maar niet in rekening genomen.
	<b>ARISTOTLE 2011</b> (lange duiding) Qua werkzaamheid en veiligheid is er een voordeel van apixaban in vergelijking met warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie maar met minder risico van CVA dan in de ROCKET-AF-studie. De vragen over de veiligheid in de dagelijkse praktijk en de kosten/batenverhouding van de nieuwe orale anticoagulantia blijven echter bestaan.
	<b>MILLER 2012</b> (lange duiding) Deze meta-analyse kan de methodologische beperkingen van de originele studies niet omzeilen. De non-inferioriteit van de nieuwe orale anticoagulantia ten opzichte van warfarine is aangetoond, maar de superioriteit versus een goed geregelde behandeling met warfarine staat nog niet duidelijk vast en de vragen over de veiligheid van deze behandelingen blijven bestaan.
<b>Acuut coronair syndroom</b>	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<b>ATLAS-ACS TIMI 51 2012</b> (korte duiding) Deze studie wijst niet op een duidelijk klinisch voordeel van de nieuwe behandelingen na een acuut coronair syndroom en vestigt de aandacht op het verhoogde risico van majeure bloedingen bij associatie van een nieuw oraal anticoagulans met aspirine, al of niet gecombineerd met een thiënoprydine (vaak clopidogrel).
Dabigatran (Pradaxa®)	<b>RE-DEEM 2011</b> (korte duiding) Deze studie wijst niet op een duidelijk klinisch voordeel van de nieuwe behandelingen na een acuut coronair syndroom en vestigt de aandacht op het verhoogde risico van majeure bloedingen bij associatie van een nieuw oraal anticoagulans met aspirine, al of niet gecombineerd met een thiënoprydine (vaak clopidogrel).
Apixaban (Eliquis®)	<b>APPRAISE-2 2011</b> Deze studie wijst niet op een duidelijk klinisch voordeel van de nieuwe behandelingen na een acuut coronair syndroom en vestigt de aandacht op het verhoogde risico van majeure bloedingen bij associatie van een nieuw oraal anticoagulans met aspirine, al of niet gecombineerd met een thiënoprydine (vaak clopidogrel).