

## VIRUSREMMERS BIJ COVID-19

11 mei 2022

Leo M.L. Stolk

### Samenvatting

Er zijn gedurende de covidpandemie drie virusremmers ontwikkeld, die via verschillende mechanismen de replicatie van het virus remmen. Molnupiravir en remdesivir zijn polymeraseremmers, en nirmatrelvir is een proteaseremmer. Uit gerandomiseerde onderzoeken is gebleken dat deze virusremmers, mits toegediend binnen 5 tot 7 dagen na de eerste symptomen van COVID-19, het risico op ziekenhuisopname en mortaliteit statistisch significant verlagen bij ongevaccineerde patiënten met een verhoogde kans op een ernstig ziektebeloop.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Door toediening van de polymeraseremmers molnupiravir of remdesivir of de proteaseremmer nirmatrelvir aan ongevaccineerden in het beginstadium van COVID-19 kan het aantal ziekenhuisopnames en sterftegevallen worden verminderd.**
- **Er zijn geen studies gepubliceerd die de effectiviteit van de virusremmers onderling vergelijken. Omdat de placebogecontroleerde onderzoeken onderling te veel verschillen is een indirecte vergelijking niet mogelijk.**
- **De plaats van de virusremmers lijkt vooralsnog beperkt. Op theoretische gronden zijn ze mogelijk toepasbaar bij immuungecompromitteerde patiënten als alternatief voor monoklonale antilichamen.**

### Nieuwe SARS-CoV-2-virusremmers

Vanaf het moment dat de samenstelling van het genoom van SARS-CoV-2 bekend werd, begon de zoektocht naar aangrijpingspunten voor geneesmiddelen die de replicatie van het virus kunnen remmen.

Op dit moment bestaan er twee soorten virusremmers, de proteaseremmers en de polymeraseremmers.<sup>1,2,3</sup> Proteaseremmers worden al toegepast bij hiv en hepatitis C, en de polymeraseremmers bij hepatitis C.<sup>4</sup> Tegen SARS-CoV-2 zijn inmiddels drie virusremmers ontwikkeld, de polymeraseremmers molnupiravir en remdesivir, en de proteaseremmer nirmatrelvir. Deze virusremmers zijn geïndiceerd voor de behandeling van COVID-19 in het beginstadium van de infectie, 5 tot 7 dagen na het verschijnen

van de eerste symptomen. In het registratiedossier staat dat deze virusremmers kunnen worden toegepast bij volwassenen met COVID-19 die nog geen zuurstoftoediening nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op een ernstig ziektebeloop.<sup>5,6,7</sup> Remdesivir was al geregistreerd voor behandeling van volwassenen in een gevorderd stadium van COVID-19 die zuurstoftherapie nodig hebben, maar bleek voor deze indicatie niet effectief.<sup>8</sup>

De plaats van de nieuwe virusremmers lijkt vooralsnog beperkt. Mogelijk vormen de virusremmers een alternatief voor de monoklonale antilichamen, wanneer die niet meer of minder effectief zijn tegen de nieuwere virusvarianten. Molnupiravir en nirmatrelvir hebben als voordeel dat ze oraal zijn toe te dienen. Remdesivir is echter alleen als injectie te verkrijgen. Er wordt op dit moment onderzocht of ook een orale toedieningsvorm van remdesivir kan worden ontwikkeld. Daarnaast wordt ook de effectiviteit van de virusremmers als pre-expositie profylacticum onderzocht. Om het risico op resistentie te verminderen wordt eveneens de effectiviteit van combinaties van virusremmers onderzocht. De virusremmers zijn niet onderzocht bij gevaccineerde patiënten.<sup>1,2,3</sup>

### Polymeraseremmers

#### Werkingsmechanisme

RNA-polymerase is een enzym dat RNA aanmaakt. Dit RNA zorgt voor de productie van eiwitten binnen het virus, maar ook voor de replicatie van het virus zelf. Polymeraseremmers bestaan uit nucleosiden die lijken op de nucleosiden van het virus zelf. Bij remdesivir worden deze nucleosiden in het virus-RNA geïncorporeerd waardoor de eiwitproductie wordt gestopt.

## I · N · H · O · U · D

**Virusremmers bij COVID-19** 37

**Interacties met geneesmiddelen bij schildklierandoeningen** 40

**Is apixaban effectiever en veiliger dan rivaroxaban?** 45

**Nieuw geneesmiddel: bempedoïnezuur (Nilemdo®)** 50

tie en de virusdeling tot stilstand komen. In het geval van molnupiravir gaat de eiwitproductie door, maar worden verkeerde basen in het virus-RNA ingebouwd. Na enkele cycli van de inbouw van de verkeerde base stopt de virusdeling.<sup>9</sup>

### **Molnupiravir** **Effectiviteit**

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek is de effectiviteit van molnupiravir onderzocht bij ongevaccineerde, niet in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Deze patiënten hadden ten minste één risicofactor voor een ernstig beloop van de ziekte, waren maximaal 5 dagen geleden positief getest en vertoonden ten minste één symptoom van een covidbesmetting.<sup>10</sup> Van de 1.433 gerandomiseerde deelnemers kregen 716 tweemaal per dag 800 mg molnupiravir gedurende 5 dagen en 717 patiënten kregen een placebo. 29 dagen na inclusie was het risico op ziekenhuisopname of overlijden 6,8% in de molnupiravirgroep (48 van de 709 deelnemers) en 9,7% in de placebogroep (68 van de 699 deelnemers), een statistisch significant verschil. Dit betekent een absolute risicoreductie van 3% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,1 tot 5,9%) en een NNT van 33. Er was één sterfgeval in de molnupiravirgroep en negen in de placebogroep.<sup>10</sup>

### **Bijwerkingen**

Het percentage patiënten met ten minste één bijwerking was in beide groepen vergelijkbaar, 30,4% in de molnupiravirgroep en 33,0% in de placebogroep. De percentages bijwerkingen die volgens de onderzoekers gerelateerd waren aan het onderzoek waren respectievelijk 8,0% en 8,4%. De meest voorkomende bijwerkingen in respectievelijk de molnupiravirgroep en de placebogroep waren diarree (1,7 en 2,1%), misselijkheid (1,4% en 0,7%) en duizeligheid (1,0% en 0,7%).<sup>10</sup>

### **Remdesivir** **Effectiviteit**

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek is de effectiviteit van remdesivir onderzocht bij ongevaccineerde niet in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Deze patiënten hadden ten minste één risicofactor voor een ernstig beloop van de ziekte, waren maximaal 4 dagen voor randomisatie positief getest op COVID-19 en hadden maximaal 7 dagen voor randomisatie ten minste één symptoom van een covidbesmetting. Van de 532 gerandomiseerde patiënten kregen 279 patiënten op de eerste dag 200 mg remdesivir intraveneus, 100 mg op dag 2 en 3, en 283 patiënten kregen een placebo. Het risico op ziekenhuisopname of overlijden 28 dagen na inclusie was statistisch significant lager in de remdesivirgroep met 0,7% voor remdesivir en 5,3% voor placebo. Dit betekent een absolute risicoreductie van 4,6% en een NNT van 21. De hazard ratio was 0,13 (95%BI 0,03 tot 0,59). Er waren in beide groepen geen sterfgevallen.<sup>11</sup>

### **Bijwerkingen**

Op dag 28 na aanvang van het onderzoek was het aantal patiënten met een bijwerking in de remdesivirgroep

42,3% en in de placebogroep 46,3%. De percentages bijwerkingen die volgens de onderzoekers gerelateerd waren aan het onderzoek waren respectievelijk 12,2% en 8,8%. Lichte bijwerkingen die meer dan 5% voorkwamen in beide groepen waren misselijkheid, hoofdpijn en hoesten. Ernstigere bijwerkingen<sup>12</sup> kwamen meer voor in de placebogroep (6,7%) dan in de remdesivirgroep (1,8%).<sup>11</sup>

### **Proteaseremmers**

#### **Werkingsmechanisme**

Tijdens de replicatie van het virus maakt SARS-CoV-2 lange eiwitketens. Deze eiwitketens worden door het enzym protease ingekort tot de eiwitten die het virus bij de replicatie nodig heeft. Proteaseremmers blokkeren de werking van het enzym protease waardoor het virus niet meer kan delen. Nirmatrelvir is een proteaseremmer die oraal kan worden ingenomen. Nirmatrelvir is een substraat voor het leverenzym CYP3A4. Omdat dit enzym sterk wordt geremd door ritonavir resulteert een combinatie van nirmatrelvir en ritonavir in een aanzienlijke verlenging van de werkingsduur van nirmatrelvir. Ritonavir zelf is niet effectief tegen SARS-CoV-2.

### **Nirmatrelvir** **Effectiviteit**

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek is de effectiviteit van nirmatrelvir in combinatie met ritonavir onderzocht bij ongevaccineerde niet in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Deze patiënten hadden ten minste één risicofactor voor een ernstig beloop van de ziekte, en hadden maximaal 5 dagen geleden ten minste één symptoom van een covidbesmetting én een positieve covidtest. 1.039 patiënten kregen 2 maal per dag 300 mg nirmatrelvir en 100 mg ritonavir, en 1.046 een placebo. Het risico op ziekenhuisopname of overlijden 28 dagen na aanvang van het onderzoek was 0,77% in de nirmatrelvirgroep en 6,3% in de placebogroep, een statistisch significant verschil. Dit betekent een absolute risicoreductie van 5,6% (95% BI 4,0 tot 7,2) en een NNT van 17. Er waren acht ziekenhuisopnames en geen sterfgevallen in de behandelde groep, en 65 ziekenhuisopnames en acht sterfgevallen in de placebogroep.<sup>13</sup>

### **Bijwerkingen**

Op dag 34 was het aantal patiënten met bijwerkingen 22,6% in de nirmatrelvirgroep en 23,9% in de placebogroep. De meest voorkomende bijwerkingen waren verstoorde smaaksensatie (5,6% tegen 0,3%), diarree (3,1% tegen 1,6%), hoofdpijn (1,4% tegen 1,3%) en braken (1,1% tegen 0,8%).<sup>13</sup>

### **Interactie**

Nirmatrelvir wordt in combinatie gebruikt met ritonavir. De auteurs van het onderzoek wijzen ook op de potentiële interactie van ritonavir en met andere geneesmiddelen.<sup>13</sup> Ritonavir is een remmer van het enzym CYP3A4 en kan het metabolisme vertragen van

andere geneesmiddelen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4.<sup>7</sup>

### Effectiviteit niet goed te vergelijken

De virusremmers werden uitsluitend onderzocht in placebocontroleerde studies. Er is geen onderzoek gepubliceerd waarin de effectiviteit van de virusremmers onderling wordt vergeleken. Door de heterogeniteit is vergelijking van de resultaten van de placebocontroleerde onderzoeken vrijwel onmogelijk.

### Verskil in inclusiecriteria

In de onderzoeken naar remdesivir werd voor inclusie een positieve PCR-test aangehouden, terwijl in het nirmatrelvironderzoek naast een PCR-test ook een (minder gevoelige) antigeentest al voldoende was voor inclusie.

Ook de risicofactoren die bij de inclusie van patiënten werden gehanteerd verschilden. In het nirmatrelvironderzoek werd een BMI van 25 of hoger als risicofactor aangehouden, terwijl dit in de andere onderzoeken 30 of hoger was. In het onderzoek naar nirmatrelvir golden rokers als risicogroep terwijl de onderzoeken naar remdesivir en molnupiravir dit niet als risicofactor aanmerkten.

### Verskil in kenmerken van de onderzoekspopulatie

Ook zijn er grote verschillen in karakteristieken van de onderzoekspopulatie. Zo was de gemiddelde leeftijd in respectievelijk de molnupiravir-, remdesivir- en nirmatrelvirgroepen 43, 50 en 46 jaar. In de studie naar molnupiravir was 73% van de patiënten obees en in de remdesivirstudie 55%. Het aantal obese patiënten in de nirmatrelvirstudie werd niet vermeld. In de molnupiravirstudie had 85,8% van de geïncludeerde patiënten antilichamen tegen SARS-CoV-2 in het bloed, in de nirmatrelvirstudie was dat 51,2%. In de remdesivirstudie werd dit percentage niet vermeld.

### Verskil in virusvarianten

De studies werden in verschillende tijdspannes verricht en daardoor verschilde de virusvariant waaraan de onderzoekspopulatie werd blootgesteld. Remdesivir werd onderzocht vóór de deltavariant dominant werd. De onderzoeken naar molnupiravir en nirmatrelvir vielen in de periode waarin de deltavariant dominant was.

### Niet alle vragen over virusremmers beantwoord

De uitgevoerde onderzoeken beantwoorden nog niet alle vragen:

- Het is onduidelijk of de verschillende SARS-CoV-2-varianten resistentie ontwikkelen tegen de nieuwe virusremmers.
- De nieuwe virusremmers zijn niet in gerandomiseerd onderzoek met elkaar vergeleken.
- Er zijn geen gegevens over de effectiviteit van de virusremmers bij gevaccineerde patiënten.
- De informatie over de veiligheid en bijwerkingen van de virusremmers is nog beperkt.

## Achtergrondinformatie

### Kenmerken van de virusremmers

#### Molnupiravir

De registratieaanvraag voor molnupiravir is nog in behandeling bij het EMA. Het wordt in de handel gebracht door MSD onder de merknaam Lagevrio<sup>®</sup> als capsules van 200 mg. De dosering is tweemaal daags 800 mg gedurende 5 dagen. De behandeling met molnupiravir moet binnen 5 dagen na de eerste covidsymptomen worden begonnen.<sup>5</sup>

#### Remdesivir

Remdesivir is geregistreerd voor "de behandeling van coronavirus disease 2019 (COVID-19) voor: volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19". Het wordt in de handel gebracht door de firma Gilead onder de merknaam Veklury<sup>®</sup> als injectieflacon met 100 mg remdesivir poeder voor injectie. De dosering is 200 mg op dag 1 en 100 mg op dag 2 en 3. De behandeling met remdesivir moet binnen 7 dagen na de eerste symptomen worden begonnen.<sup>6</sup>

#### Nirmatrelvir

Nirmatrelvir in combinatie met ritonavir is in januari 2022 geregistreerd door het EMA. Dit geneesmiddel is op dit moment (april 2022) nog niet in Nederland te verkrijgen. Het wordt in de handel gebracht door de firma Pfizer onder de naam Paxlovid<sup>®</sup> als een combinatie van twee tabletten van 150 mg nirmatrelvir en één capsule 100 mg ritonavir. De dosering is 300 mg nirmatrelvir en 100 mg ritonavir tweemaal daags gedurende 5 dagen. De behandeling met nirmatrelvir moet binnen 5 dagen na de eerste covidsymptomen worden begonnen.<sup>7</sup>

### Onderzoeksdetails

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# INTERACTIES MET GENEESMIDDELEN BIJ SCHILDKLIERAANDOENINGEN

## Schildklier en geneesmiddelen deel 3

23 mei 2022 Suzanne de Klerk, Loes Ariaans, Gideon Lansbergen, Thiemo F. Veneman, Sander D. Borgsteede

*De auteurs zijn dank verschuldigd voor de waardevolle ondersteuning van dr. A.F. (Alex) Muller bij het samenstellen van dit artikel.*

Geneesmiddelen voor de behandeling van schildklierstoornissen kunnen interacteren met andere geneesmiddelen. Interacties met thyreomimetica (levothyroxine en liothyronine) zijn onder te verdelen in interacties met geneesmiddelen die invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van de thyreomimetica, geneesmiddelen die de afbraak van thyreomimetica versnellen of geneesmiddelen die de dosisbehoefte aan schildklierhormonen veranderen. Tenslotte is het mogelijk dat het effect van geneesmiddelen wordt beïnvloed door een verandering van de schildklierfunctie. Door kennis over de farmacologische achtergrond van de interacties kunnen deze interacties in de praktijk worden afgehandeld of vermeden.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **De gastro-intestinale absorptie van thyreomimetica (levothyroxine en liothyronine) kan door diverse geneesmiddelen worden verminderd. Het effect van dergelijke interacties is veelal te minimaliseren door de geneesmiddelen gescheiden van elkaar in te nemen.**
- **De afbraak van thyreomimetica kan worden verhoogd door enzyminductoren waardoor vaak een hogere dosis levothyroxine of liothyronine nodig zal zijn.**
- **Orale oestrogenen kunnen de behoefte aan thyreomimetica veranderen door beïnvloeding van de concentratie thyroxinebindend globuline.**
- **Zowel thyreomimetica als thyreostatica geven een interactie met vitamine K-antagonisten waarbij zowel starten als staken van schildkliermiddelen aan de trombosedienst moet worden doorgegeven.**
- **Voor vrijwel alle interacties geldt dat het effect moet worden gemonitord door 6 weken na de start van de combinatie of dosiswijziging de schildklierwaarden te bepalen en in mindere mate op basis van het klinische beeld.**

### Deel drie van een drieluik

Bij gelijktijdig gebruik van thyreomimetica of thyreostatica met andere geneesmiddelen kunnen ongewenste wisselwerkingen optreden die kunnen resulteren in een verminderde effectiviteit of een verhoogde toxiciteit van één of beide geneesmiddelen. Deze zogenoemde interacties kunnen bijvoorbeeld plaatsvinden tijdens de absorptiefase van

de geneesmiddelen waarbij niet-resorbeerbare complexen ontstaan en er minder geneesmiddel wordt opgenomen. Een interactie kan ook plaatsvinden tijdens de eliminatiefase door beïnvloeding van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van een geneesmiddel, met als mogelijk gevolg een snellere of langzamere afbraak van het geneesmiddel en daardoor verminderde effectiviteit of toxiciteit.

In dit derde artikel van een drieluik over geneesmiddelen en de schildklier wordt ingegaan op de belangrijkste farmacologische interactiemechanismen van zowel thyreomimetica (levothyroxine en liothyronine) als thyreostatica.

In het eerste deel is de invloed van geneesmiddelen op de resultaten van laboratoriumbepalingen van schildklierwaarden besproken.<sup>1</sup> Geneesmiddelen die vooral effect hebben op het functioneren van de schildklier zelf worden besproken in deel 2 van dit drieluik. Deze middelen, zoals amiodaron en lithium, worden niet bewaakt als geneesmiddeleninteracties.<sup>2</sup>

### Werkwijze en totstandkoming adviezen

De informatie over de te bespreken geneesmiddelen komt uit een (internationaal) overzichtsartikel uit 2019<sup>3</sup> in combinatie met de geneesmiddelen die in Nederland zijn opgenomen in de medicatiebewaking voor de eerste en tweede lijn<sup>4</sup>. Wanneer in dit artikel wordt gesproken over thyreomimetica betekent dit zowel levothyroxine (T4) als liothyronine (T3), hoewel in de praktijk vrijwel altijd levothyroxine wordt toegepast. In tabel 1 zijn de geneesmiddelen weergegeven die een interactie geven met thyreomimetica en thyreostatica inclusief de adviezen hoe deze interacties kunnen worden afgehandeld.

### Interacties met thyreomimetica

#### Invloed op de absorptie van thyreomimetica

Thyreomimetica worden oraal toegediend en ongeveer 60 tot 80% van een dosis wordt geabsorbeerd in de eerste 3 uur na inname. Absorptie vindt voornamelijk plaats in het jejunum en ileum van de dunne darm. Omdat voedsel de absorptie van thyreomimetica kan vertragen, kunnen wisselingen in de gastro-intestinale absorptie en daarmee schommelingen van de schildklierfunctie het beste worden voorkomen door inname op de nuchtere maag.<sup>5,6</sup> In de praktijk blijkt dat inname op een lege maag voor sommige patiënten (groepen) lastig is. Met aandacht voor therapietrouw, vaste (ontbijt)routines en oplettendheid bij wijzigingen in routines, kunnen ook normale serumwaarden worden bereikt bij gelijktijdige inname met voedsel.

#### Binding van thyreomimetica aan andere geneesmiddelen

De opname van thyreomimetica in het lichaam kan ook worden verminderd door absorptie aan of door

complexvorming met andere geneesmiddelen. Zo ontstaan niet-resorbeerbare complexen met onder andere ijzer-, aluminium en magnesiumverbindingen, fosfaatbinders en galzuurbindende harsen.<sup>7,8,9</sup> Adsorptie kan optreden aan het oppervlak van galzuurbindende harsen en fosfaatbinders, complexvorming treedt veelal op met zouten van meervoudige metaalionen, zoals ijzer, magnesium en aluminium.

Het advies om het thyreomimeticum op een lege maag in te nemen is dan niet meer afdoende. Er moet meer tijd zitten tussen de inname van het thyreomimeticum en het complexvormende geneesmiddel. Als eerste kan worden gekeken of het interacterende geneesmiddel vervangen kan worden door een alternatief waarbij de interactie niet optreedt. Wanneer dit niet mogelijk is, kan dosisscheiding het effect van de interactie verminderen, waarbij het thyreomimeticum in het ideale geval vóór het complexerende geneesmiddel wordt ingenomen.<sup>4</sup>

De benodigde tijd tussen inname van het thyreomimeticum ten opzichte van het interacterende geneesmiddel verschilt per geneesmiddel. Voor specifieke geneesmiddelcombinaties is er bewijs uit onderzoek over het doseerinterval dat moet worden aangehouden om het interactie-effect te minimaliseren. Waar onderzoek ontbreekt, geldt een algemeen advies in de medicatiebewakingssystemen in zorginformatiesystemen om het thyreomimeticum 2 uur vóór of 4 uur na het andere geneesmiddel in te nemen. Dit interval is in de regel voldoende voor volledige absorptie.

Zo kan een fosfaatbinder als sevelameer 1 uur na het thyreomimeticum ingenomen worden, maar moet met antacida na inname van het thyreomimeticum minimaal 2 uur gewacht worden. Wanneer de volgorde van inname andersom is (dus het interacterende geneesmiddel vóór het thyreomimeticum), kan een dosisscheiding tot 6 uur nodig zijn om de interactie te vermijden. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de galzuurbindende harsen colesevelam en colestyramine.

Er zijn aanwijzingen dat de schildklierwaarden significant verbeteren als de thyreomimetica voor het slapen worden ingenomen. Een mogelijk verklaring hiervoor is dat de thyreomimetica beter worden opgenomen doordat de darmmotiliteit in de avond lager is en de thyreomimetica dus langer in het maag-darmkanaal verblijven. Daarnaast zorgt ook de verhoogde basale maagzuurafgifte 's avonds voor een betere opname.<sup>10</sup>

### **Orlistat**

Bij gelijktijdig gebruik van het geneesmiddel orlistat, dat wordt ingezet voor gewichtsverlies, zijn beperkte aanwijzingen dat het de absorptie van levothyroxine vermindert. Een dosisscheiding van tenminste 4 uur tussen orlistat en thyreomimetica wordt door sommige fabrikanten aangeraden, maar het is niet bekend of dit zinvol is. De combinatie kan beter in zijn geheel worden vermeden.

### **Invloed op metabolisme schildklierhormoon**

De eliminatie van schildklierhormonen verloopt via verschillende routes. De belangrijkste is de enzymatische verwijdering van het joodatoom uit het molecuul. Daarnaast

vindt ook glucuronidering en sulfatering plaats, waarbij de resulterende producten renaal worden uitgescheiden.<sup>11</sup>

Sommige geneesmiddelen die bekend staan als inductoren van verschillende enzymen, kunnen het metabolisme van schildklierhormonen verhogen. Bij schildklierhormonen speelt het enzym uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT) een belangrijke rol en kunnen inductoren van dit enzym zorgen voor een verhoogde eliminatie van schildklierhormonen.<sup>12</sup> Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn het antibioticum rifampicine, de anti-epileptica carbamazepine en fenytoïne, en het bij hiv gebruikte ritonavir. De via enzyminductoren versnelde eliminatieroutes kunnen resulteren in iets lagere spiegels van T3 en T4, die voor euthyreote patiënten niet relevant zijn. Bij patiënten met hypothyreoïdie die substitutietherapie met thyreomimetica gebruiken, kan deze enzyminductie er voor zorgen dat een hogere dosis van het thyreomimeticum nodig is.<sup>13,14,15,16,17</sup>

### **Invloed van de schildklierfunctie op antistollingstherapie**

Bij patiënten met hypothyreoïdie worden vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren gewoonlijk minder sterk afgebroken. Bij deze patiënten zijn vitamine K-antagonisten minder effectief en is een hogere dosering nodig. Wanneer de hypothyreoïdie wordt gecorrigeerd met thyreomimetica zal dit leiden tot normalisatie van de afbraak van de stollingsfactoren en kan de dosering van de vitamine K-antagonist weer worden verlaagd. Wanneer het thyreomimeticum gestart wordt bij een patiënt die al een vitamine K-antagonist gebruikt, moet de dosering van de vitamine K-antagonist worden verlaagd om ernstige bloedingen te voorkomen. Wanneer de vitamine K-antagonist wordt gestart bij een patiënt die is ingesteld op een thyreomimeticum zijn er geen problemen te verwachten.

Thyreostatica hebben het tegenovergestelde effect van thyreomimetica op de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en zorgen ervoor dat deze stollingsfactoren minder sterk worden afgebroken. Omdat vitamine K-antagonisten de synthese van deze stollingsfactoren remmen, heft gelijktijdig gebruik van thyreostatica de werking van vitamine K-antagonisten gedeeltelijk op en zorgt zo voor een verminderde effectiviteit van de antistolling en daarmee tot een verminderde bescherming tegen trombo-embolie.

Starten, maar zeker ook staken van een thyreomimeticum of thyreostaticum moet daarom altijd aan de trombosedienst worden doorgegeven zodat de dosering van de vitamine K-antagonist kan worden aangepast. Afhankelijk van de indicatie van de vitamine K-antagonist zou bij starten van het thyreomimeticum ook eventueel kunnen worden uitgeweken naar andere antistolling in de vorm van bijvoorbeeld de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's). Bij deze laatste middelen speelt deze interactie namelijk niet.

### **Overige interacties**

#### **Oestrogenen**

Oestrogenen kunnen de vrije T4-concentratie in het bloed verlagen doordat ze de concentratie van het

thyroxinebindend globuline (TBG) verhogen. Dit is uitgebreider beschreven in deel 2.<sup>2</sup> TBG is verantwoordelijk voor het transport van schildklierhormonen in het bloed. Bij vrouwen met een normaal werkende schildklier is de invloed van exogene oestrogenen verwaarloosbaar omdat ter compensatie de schildklierhormoonproductie en -afgifte stijgt. Bij patiënten met hypothyreoïdie is de schildklier echter minder goed in staat om dit effect te compenseren waardoor de vrije T4-concentratie daalt en er een hogere dosering thyreomimeticum nodig kan zijn.<sup>18</sup> Wanneer het oestrogeen gestart wordt en het thyreomimeticum al in gebruik is, wordt aanbevolen om na 4 tot 6 weken de schildklierfunctie te controleren en eventueel de dosering van het thyreomimeticum te verhogen. Bij starten van een thyreomimeticum wanneer al een oestrogeen in gebruik is, wordt de benodigde dosering van het thyreomimeticum op de normale wijze bepaald. Wanneer de dosering van het oestrogeen wijzigt of het oestrogeen gestaakt wordt, kan het nodig zijn om de dosering van het thyreomimeticum aan te passen en moet ook na 4 tot 6 weken de schildklierfunctie worden gecontroleerd.<sup>19</sup> Uit onderzoek is gebleken dat de transdermale toepassing van oestrogenen een minimaal effect heeft op schildklierparameters.<sup>20</sup>

### Semaglutide

Bij orale toediening van semaglutide bij diabetes mellitus type 2 in combinatie met levothyroxine zijn verhoogde spiegels van levothyroxine gezien. Het exacte mechanisme is onbekend, maar mogelijk speelt vertraging van de maaglediging door semaglutide hierbij een rol. Wanneer verhoogde spiegels ontstaan, kan het nodig zijn de dosering van levothyroxine te verlagen. De grootte van het effect kan worden verminderd door beide middelen gescheiden van elkaar en op een lege maag in te nemen. In de praktijk zal dit voor een patiënt die met beide middelen wordt behandeld, neerkomen op inname van semaglutide vlak na het opstaan, 30 minuten later gevolgd door levothyroxine. Vervolgens moet er minstens 30 minuten worden gewacht voordat er kan worden ontbeten. Dit innameschema kan (met name wanneer nog meer geneesmiddelen moeten worden ingenomen) lastig zijn voor een patiënt. Aandacht voor routines en therapietrouw zijn daarom extra van belang. Ook is het raadzaam om de schildklierparameters 4 tot 6 weken na stabiele instelling op semaglutide te controleren. Deze stabiele instelling duurt over het algemeen 2 tot 3 maanden, vanwege de lange halfwaardetijd van semaglutide (een week). Hierdoor kunnen eventuele effecten op de schildklierparameters ook pas na langere tijd goed worden waargenomen (15-19 weken na starten met semaglutide).

### Niet-relevante interacties

De fabrikant van Thyrax<sup>®</sup> geeft in de productinformatie aan dat bij gelijktijdig gebruik van protonpompremmers de absorptie van levothyroxine mogelijk kan verminderen en dosisaanpassing dan nodig kan zijn.<sup>21</sup> Resultaten van verschillende studies zijn echter niet eenduidig en ook de onderliggende aandoening kan invloed hebben gehad op de verminderde opname van levothyroxine. Daarom is

deze interactie als niet klinisch relevant beoordeeld.<sup>5</sup> Voor H<sub>2</sub>-antagonisten (cimetidine, ranitidine, famotidine) is tevens onvoldoende bewijs gevonden voor een relevante invloed op de absorptie van levothyroxine.<sup>5</sup>

Ook de combinatie van levothyroxine met raloxifeen is niet klinisch relevant. Twee gepubliceerde casussen vormen onvoldoende onderbouwing voor een mogelijk verminderde absorptie van levothyroxine.<sup>5</sup> Farmacologisch gezien is dit mechanisme niet aannemelijk, omdat raloxifeen geen adsorberende stof is.<sup>22</sup> Ook een mogelijke verhoging van de spiegel van thyroxinebindend globuline (TBG) vanwege de oestrogene eigenschappen van raloxifeen is op dit moment als onvoldoende klinisch relevant beoordeeld.<sup>23,24</sup>

Deze interacties zijn niet opgenomen in de medicatiebewaking in de eerste en tweede lijn omdat ze als niet-relevant zijn beoordeeld.

Geneesmiddelen die vooral effect hebben op het functioneren van de schildklier zelf worden besproken in deel 2 van dit drieluik.<sup>2</sup> Deze middelen zijn niet opgenomen in de interactiebewaking.

### De adviezen in de praktijk

Zorgverleners in Nederland worden ondersteund in de afhandeling van interacties door hun zorginformatiesysteem. Risicovolle combinaties geven een melding met een voorgestelde actie. Een overzicht van de te ondernemen acties inclusief adviezen voor de termijn van schildklierbepalingen is weergegeven in tabel 1. Ondanks de toenemende mogelijkheid om afwijkende laboratoriumbepalingen mee te nemen in de medicatiebewaking door middel van medisch-farmaceutische beslisregels, is dit voor schildklierparameters vooralsnog niet gebruikelijk.

### Achtergrondinformatie

#### Medicatiebewaking in Nederland

In Nederland worden zorgverleners bij het voorschrijven en ter handstellen van geneesmiddelen ondersteund met signalen vanuit hun zorginformatiesysteem. Deze zorginformatiesystemen maken gebruik van één van de twee nationale geneesmiddelendatabases de Pharmabase (beheerd door Stichting Health Base) of de G-Standaard (beheerd door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)). De geneesmiddelen die in deze databases zijn opgenomen zijn identiek en de interacties die bewaakt worden komen voor het grootste deel overeen.

#### Behandeling van hypo- en hyperthyreoïdie

##### Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie wordt, afhankelijk van de oorzaak, vaak levenslang behandeld door substitutie met levothyroxine. Het doel is de TSH- en de vrije T4-waarde te normaliseren en de klachten zo veel mogelijk te verminderen, of de patiënt zo mogelijk zelfs volledig klachtenvrij te krijgen.<sup>25</sup> Meestal is het in de praktijk mogelijk om de schildklierfunctie te volgen op basis van enkel de TSH-spiegel. Naast

## Overzicht klinisch relevante interacties

Tabel 1. Geneesmiddelen die een interactie hebben met thyreomimetica en/of thyreostatica inclusief een afhandelingsadvies

Geneesmiddel	Mechanisme	Resultaat	Actie
<b>Interactie met thyreomimetica</b>			
Diverse complexvormers, verbindingen van: aluminium, calcium, ijzer, lanthaan, magnesium, sucralfaat, sevelameer, orlistat	vorming slecht resorbeerbare complexen	verminderde effectiviteit thyreomimeticum	combinatie vermijden (eerste keus) of gescheiden innemen: thyreomimeticum innemen 2 uur vóór complexvormer óf 4 uur ná complexvormer  bij sevelameer: thyreomimeticum innemen 1 uur vóór sevelameer óf 4 uur ná sevelameer, controleer de schildklierfunctie extra na 4-6 weken
Galzuurbindende harsen: colesevelam, colestyramine	binding thyreomimeticum aan galzuurbindend hars waardoor geen/weinig thyreomimeticum geresorbeerd kan worden	verminderde effectiviteit thyreomimeticum	thyreomimeticum innemen 4 uur vóór galzuurbindend hars óf 6 uur ná galzuurbindend hars + extra controle schildklierfunctie na 4-6 weken
Enzyminductoren (o.a. rifampicine, carbamazepine en fenytoïne)*	verhoogde afbraak thyroxine	verminderde effectiviteit thyreomimeticum	bij starten enzyminductor: controleer schildklierfunctie na 4-6 weken en verhoog zo nodig dosering bij staken/dosiswijziging: controleer schildklierfunctie en verlaag zo nodig dosering
Oestrogenen	verlaging vrije thyroxineconcentratie door verhoging van thyroxinebindend globuline (TBG) door oestrogenen	verminderde effectiviteit thyreomimeticum	alleen actie nodig wanneer oestrogeen wordt gestart, gestaakt of bij dosiswijziging controleer schildklierfunctie na 6 weken en pas zo nodig dosering aan
Kaliumbinders, patiomeer	complexvorming	verminderde effectiviteit thyreomimeticum	thyreomimeticum minimaal 4 uur gescheiden van kaliumbinder innemen + extra controle schildklierfunctie na 4-6 weken
Semaglutide (oraal)	onbekend (mogelijk vertraagde maaglediging door semaglutide)	verhoogde effectiviteit thyreomimeticum	bespreek met patiënt: - middelen gescheiden innemen - beide middelen op lege maag innemen + controleer schildklierparameters (eventueel extra) 4-6 weken na stabiele instelling op semaglutide
Ritonavir	inductie metabolisme thyreomimetica	verminderde effectiviteit thyreomimetica	controleer schildklierfunctie na 4-6 weken en pas zo nodig dosering van het thyreomimeticum aan
Vitamine K-antagonisten: acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine	correctie van hypothyreoïdie door thyreomimetica geeft een versterkte afbraak van vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren, vitamine K-antagonisten remmen de synthese van deze stollingsfactoren	kans op versterkte antistolling	meld starten/staken thyreomimeticum aan trombosedienst en/of apotheek
<b>Interactie met thyreostatica</b>			
Vitamine K-antagonisten: acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine	correctie van hyperthyreoïdie door thyreostatica zorgt voor een verminderde afbraak van vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren, vitamine K-antagonisten remmen de synthese van deze stollingsfactoren	kans op verminderde antistolling	meld starten/staken thyreostaticum aan trombosedienst en/of apotheek

\* Het is niet bekend welke enzymen die kunnen bijdragen aan een verhoogde afbraak van thyroxine worden geïnduceerd. Bekende enzyminductoren zijn rifampicine, carbamazepine en fenytoïne.

levothyroxine (T4) is ook liothyronine (T3) op de markt. Behandeling met liothyronine (al dan niet in combinatie met levothyroxine) wordt om verschillende redenen niet aanbevolen. Zo is stabiele instelling op liothyronine vanwege de kortere halfwaardetijd (1 dag vs. 6 dagen bij levothyroxine) niet mogelijk met een eenmaaldaagse dosering. Ook zet het lichaam T4 zelf naar behoefte om naar T3 in perifere weefsels. Er is verder onvoldoende bewijs dat combinatietherapie effectiever is dan monotherapie en er ontbreken gegevens over de veiligheid van combinatietherapie op lange termijn.<sup>25,26</sup>

### Hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie komt minder vaak voor dan hypothyreoïdie en is altijd van tijdelijke aard. In sommige gevallen kan een operatie en/of medicamenteuze behandeling worden ingezet. Bij medicamenteuze behandeling kan worden gekozen voor de combinatiemethode waarbij de schildklier eerst volledig wordt stilgelegd met een thyreostaticum (carbimazol, propylthiouracil (PTU) of thiamazol) in hoge dosering, waarna de behandeling wordt gecombineerd met levothyroxine (block/replace therapie). Bij de titratiemethode wordt de schildklier deels geremd met een lage dosering thyreostaticum.<sup>25</sup>

**Literatuurreferenties**

1. de Klerk S, Lansbergen G, Veneman TF, Borgsteede SD. Invloed van geneesmiddelen op schildklierwaarden. *Gebu.* 2021;55(9):95-99. doi: 10.35351/gebu.nl.2021.9.18
2. de Klerk S, Lansbergen G, Veneman TF, Borgsteede SD. Invloed van geneesmiddelen op de schildklierfunctie. *Gebu.* 2021;55(11):120-127. doi: 10.35351/gebu.nl.2021.11.22
3. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med.* 2019 Aug 22;381(8):749-761. doi: 10.1056/NEJMra1901214.
4. Stichting HealthBase (SHB). Commentaren Medicatiebewaking; 2021.
5. Skelin M, Lucijanac T, Amidzic Klaric D, Rešic A, Bakula M, Liberati-Cizmek AM, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther.* 2017 Feb;39(2):378-403. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.005.
6. Kelderman-Bolk, N. (2015, December 8). Intestinal Absorption of Thyroid Hormone. PHD Thesis. Erasmus University Rotterdam. Retrieved from: <http://hdl.handle.net/1765/93923>
7. Mersebach H, Rasmussen AK, Kirkegaard L, Feldt-Rasmussen U. Intestinal adsorption of levothyroxine by antacids and laxatives: case stories and in vitro experiments. *Pharmacol Toxicol.* 1999 Mar;84(3):107-9. doi: 10.1111/j.1600-0773.1999.tb00883.x.
8. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Effect of phosphate binders upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(2):599-602. doi: 10.1007/s11255-006-9166-6.
9. Irving SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Jan;82(1):136-41. doi: 10.1111/cen.12559.
10. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010 Dec 13;170(22):1996-2003. doi: 10.1001/archinternmed.2010.436.
11. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. [Updated 2017 Jan 1]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/>
12. Kato Y, Ikushiro S, Emi Y, Tamaki S, Suzuki H, Sakaki T, Yamada S, Degawa M. Hepatic UDP-glucuronosyltransferases responsible for glucuronidation of thyroxine in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008 Jan;36(1):51-5. doi: 10.1124/dmd.107.018184.
13. Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med.* 2000 Feb;172(2):102-6. doi: 10.1136/ewjm.172.2.102.
14. Tseng A, Fletcher D. Interaction between ritonavir and levothyroxine. *AIDS.* 1998 Nov 12;12(16):2235-6.
15. Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J.* 1999 May;92(5):529-31. doi: 10.1097/00007611-199905000-00018.
16. Sahajpal R, Ahmed RA, Hughes CA, Foisy MM. Probable interaction between levothyroxine and ritonavir: Case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm.* 2017 Apr 15;74(8):587-592. doi: 10.2146/ajhp160200.
17. Touzot M, Beller CL, Touzot F, Louet AL, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS.* 2006 May 12;20(8):1210-2. doi: 10.1097/01.aids.0000226969.96880.3c.
18. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001 Jun 7;344(23):1743-9. doi: 10.1056/NEJM200106073442302.
19. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen. 2012. Via: [https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/w-bV/w-bVpfCPHNuM\\_aG3xP6luA/Conceptrichtlijn\\_2012\\_Schildklierfunctiestoornissen-2012.pdf](https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/w-bV/w-bVpfCPHNuM_aG3xP6luA/Conceptrichtlijn_2012_Schildklierfunctiestoornissen-2012.pdf)
20. Shifren JL, Desindes S, Mcllwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause.* 2007 Nov-Dec;14(6):985-94. doi: 10.1097/gme.0b013e31803867a.
21. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Productinformatie Thyrax. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::PO\\_DOMAIN,PO\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,08389](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::PO_DOMAIN,PO_LANG,P3_RVG1:H,NL,08389)
22. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med.* 2003 Jun 9;163(11):1367-70. doi: 10.1001/archinte.163.11.1367.
23. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Lack of substantial effects of raloxifene on thyroxine-binding globulin in postmenopausal women: dependency on thyroid status. *Thyroid.* 2001 Aug;11(8):779-82. doi: 10.1089/10507250152484637.
24. Ceresini G, Morganti S, Rebecchi I, Bertone L, Ceda GP, Bacchi-Modena A, et al. A one-year follow-up on the effects of raloxifene on thyroid function in postmenopausal women. *Menopause.* 2004 Mar-Apr;11(2):176-9. doi: 10.1097/01.gme.0000094169.64352.3b.
25. Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, Sijbom M. NHG-Standaard Schildklieraandoeningen (M31). Nederlands Huisartsen Genootschap. Versie 2.0, juni 2013. Via: [https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/20\\_Schildklieraandoeningen\\_juni-2013.pdf](https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/20_Schildklieraandoeningen_juni-2013.pdf). Geraadpleegd op 19-05-2022
26. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Dec 10;290(22):2952-8. doi: 10.1001/jama.290.22.2952.



# IS APIXABAN EFFECTIEVER EN VEILIGER DAN RIVAROXABAN?

## Resultaten van twee grote new-user-cohorten

8 juni 2022

Rutger A. Middelburg

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) hebben een belangrijke plaats ingenomen in de behandeling van patiënten met atriumfibrilleren en veneuze trombo-embolie. De factor Xa-remmers rivaroxaban en apixaban zijn de meest gebruikte DOAC's. Verschillende observationele studies hebben gevonden dat rivaroxaban een minder goed effectiviteits- en veiligheidsprofiel zou hebben dan apixaban. De resultaten van gerandomiseerde studies laten echter nog lang op zich wachten. Recent zijn echter de resultaten van twee grote, zorgvuldig uitgevoerde observationele studies gepubliceerd. De ene studie vergeleek de effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban en apixaban bij atriumfibrilleren en de andere bij secundaire preventie van veneuze trombo-embolie. Beide vonden dat rivaroxaban ten opzichte van apixaban geassocieerd was met een verhoogd risico op zowel trombo-embolische complicaties als bloedingen. Mortaliteit werd alleen onderzocht in een studie bij patiënten met atriumfibrilleren. In deze studie werd bij rivaroxabangebruikers ook een verhoogde mortaliteit gevonden ten opzichte van apixabangebruikers.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **In twee geavanceerde observationele onderzoeken werd een verhoogd risico op zowel bloedingen als trombo-embolische complicaties gezien bij rivaroxabangebruikers vergeleken met apixabangebruikers.**
- **Bij patiënten met atriumfibrilleren werd tevens een verhoogde mortaliteit gezien onder rivaroxabangebruikers.**
- **Op grond van de twee grote onderzoeken lijkt een causaal verband tussen het verhoogde risico op complicaties of mortaliteit en het gebruik van rivaroxaban goed mogelijk.**
- **Bij instellen van een nieuwe behandeling met DOAC's bij atriumfibrilleren of veneuze trombo-embolie, zou starten met apixaban mogelijk een voordeel kunnen bieden.**
- **Voor de huidige gebruikers van rivaroxaban is het bewijs nog onvoldoende om een overstap naar apixaban te overwegen.**
- **Naar aanleiding van de resultaten van de nu nog lopende, grote gerandomiseerde onderzoeken zal in de toekomst deze afweging opnieuw en definitief beoordeeld moeten worden.**

### Rivaroxaban versus apixaban

De direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) zijn sinds hun introductie aan een sterke opmars bezig. Ze worden vooral voorgeschreven ter preventie van een trombo-embolische gebeurtenis bij patiënten met

atriumfibrilleren of als secundaire preventie na diep veneuze trombo-embolie. Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) en apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) zijn de meest gebruikte DOAC's in Nederland.<sup>1</sup> Samen zijn ze goed voor iets meer dan de helft van alle voorgeschreven antistollingsmiddelen in Nederland en worden daarmee in totaal ruim anderhalf keer zoveel gebruikt als vitamine K-antagonisten. Rivaroxaban en apixaban zijn beide reversibele remmers van geactiveerd factor X en worden in de richtlijnen in Nederland als gelijkwaardige opties gezien, zowel onderling als ten opzichte van vitamine K-antagonisten en andere DOAC's.<sup>2,3</sup> De andere in Nederland geregistreerde DOAC's zijn edoxaban en dabigatran. Beide worden veel minder gebruikt en dabigatran heeft bovendien een ander werkingsmechanisme, namelijk de remming van geactiveerd trombine. Dit artikel zal zich verder uitsluitend richten op de vergelijking van apixaban en rivaroxaban, aangezien hier recent twee grote observationele onderzoeken van hoge kwaliteit over gepubliceerd zijn. Er zijn overigens wel studies beschikbaar die suggereren dat de werkzaamheid en veiligheid van dabigatran ergens tussen die van apixaban en die van rivaroxaban in ligt.<sup>4,5</sup> Een uitgebreide bespreking hiervan, met afweging van de kwaliteit van deze artikelen, ligt echter buiten het bereik van het huidige artikel.

### Grotere spiegelschommelingen bij rivaroxaban?

Rivaroxaban en apixaban hebben bij ouderen een vergelijkbare halfwaardetijd (11 tot 13 uur voor rivaroxaban en circa 12 uur voor apixaban).<sup>6,7</sup> Bij volwassenen die jonger zijn is de halfwaardetijd van rivaroxaban zelfs 5 tot 9 uur. Toch wordt rivaroxaban eenmaal daags gedoseerd en apixaban tweemaal daags. Onderzoek heeft aangetoond dat hierdoor, zoals verwacht, de plasmaconcentraties van apixaban minder zullen variëren dan die van rivaroxaban.<sup>8,9</sup> Rivaroxaban laat kort na inname hogere piekspiegels zien. Hierdoor zou het risico op hemorragische complicaties toe kunnen nemen. Daarnaast laat rivaroxaban lagere plasmaspiegels zien in de periode voor de volgende inname. Hierdoor zou het risico op trombo-embolische complicaties toe kunnen nemen. In theorie kan rivaroxaban dus, ten opzichte van apixaban, een verhoogd risico op beide geven. De redenering is echter andersom ook mogelijk. Langer aanhoudende lagere spiegels bij rivaroxaban kunnen een lager bloedingsrisico geven en een hogere piekspiegel is effectiever in het oplossen van beginnende stolsels.

### Bewijs uit onderzoek

Rivaroxaban en apixaban zijn nog niet direct in een gerandomiseerde studie met elkaar vergeleken. Op dit moment wordt onder meer de gerandomiseerde COBRA-studie uitgevoerd (Comparison of Bleeding Risk between Rivaroxaban and Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism, NCT03266783). De resultaten van deze studie worden echter op zijn vroegst in de loop

van 2024 verwacht.<sup>10</sup> Wel zijn er in observationele studies aanwijzingen gevonden voor een hogere incidentie van hemorrhagische en trombo-embolische complicaties bij gebruik van rivaroxaban, vergeleken met apixaban, bij patiënten met een veneuze trombo-embolie.<sup>11,12</sup> In één van deze studies werd bij apixaban wel een verhoogde mortaliteit gevonden vergeleken met rivaroxaban.<sup>11</sup> Deze studies hadden echter een beperkte omvang, waardoor geobserveerde verschillen ook aan toeval toegeschreven konden worden. Ook waren ze waarschijnlijk minder betrouwbaar doordat patiënten slechts gedurende een korte periode na de marktintroductie van apixaban werden geïncludeerd. Hierdoor bestaat het risico dat patiënten alleen om bijzondere redenen apixaban kregen en daardoor onvergelijkbaar waren met de patiënten die rivaroxaban kregen.

Recent zijn de resultaten gepubliceerd van twee grote, goed opgezette en uitgevoerde observationele studies die de effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban en apixaban vergeleken bij patiënten met atriumfibrilleren en bij patiënten met een veneuze trombo-embolie.<sup>9,13</sup> In de studie bij patiënten met atriumfibrilleren was zowel de effectiviteit als de veiligheid van rivaroxaban significant slechter dan die van apixaban.<sup>9</sup> Ook bij de secundaire preventie van trombo-embolische gebeurtenissen lijkt apixaban effectiever en veiliger dan rivaroxaban.<sup>13</sup>

### Rivaroxaban versus apixaban bij atriumfibrilleren

In een Amerikaans retrospectief cohortonderzoek werden de gegevens onderzocht van patiënten met atriumfibrilleren van 65 jaar en ouder die onder het sociale verzekeringsprogramma Medicare vallen.<sup>9</sup> De primaire uitkomstmaat was het verschil in incidentie tussen apixaban en rivaroxaban op het samengestelde eindpunt grote ischemische complicaties (herseninfect of systemische embolie) en hemorrhagische complicaties (intracraniale of fatale extracraniale bloeding). Patiënten werden geïncludeerd als zij voor de eerste keer de standaarddosering van eenmaal per dag 20 mg rivaroxaban of tweemaal per dag 5 mg apixaban kregen, of een gereduceerde dosis van eenmaal per dag 10 mg rivaroxaban of tweemaal per dag 2,5 mg apixaban bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

### Onderzoekopzet

In het onderzoek werden patiënten geïncludeerd met een diagnose atriumfibrilleren in de laatste 90 dagen voor de

peildatum. Deze patiënten moesten een indicatie hebben voor gebruik van rivaroxaban of apixaban en geen studie-eindpunt bereikt hebben in de afgelopen 30 dagen. Vervolgens werd het optreden van eindpunten vanaf de peildatum geregistreerd. Voor deze groep werd voor elke individuele patiënt een 'propensity score' berekend aan de hand van 208 variabelen waarvan verwacht werd dat die met zowel de uitkomst als de keuze voor de medicatie geassocieerd konden zijn. Met behulp van deze propensity score werd een 'inverse probability of treatment weighting' (IPW) uitgevoerd en werd vervolgens de balans van de potentiële confounders in de gewogen populatie gecontroleerd. Na goedkeuring van de balans werden de hazard ratio's en incidentieverschillen voor de primaire uitkomstmaat geschat in de gewogen populatie. Meer uitleg over deze methode van onderzoek is terug te vinden in de Achtergrondinformatie.

### Resultaten

Er werden 2.078.642 patiënten gescreend waarvan er uiteindelijk 581.451 werden geïncludeerd, 227.572 rivaroxabangebruikers en 353.879 apixabangebruikers. De incidentie van het samengestelde eindpunt van zowel grote ischemische als grote hemorrhagische complicaties was 16,1 per 1.000 persoonsjaar in de rivaroxabangroep en 13,4 per 1.000 persoonsjaar in de apixabangroep. Het incidentieverschil was 2,7 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,9 tot 3,5) per 1.000 persoonsjaar en de hazard ratio was 1,18 (1,12 tot 1,24). In tabel 1 staan de resultaten vermeld voor de afzonderlijke eindpunten. Bij patiënten die een gereduceerde dosis gebruikten (1 dd 10 mg rivaroxaban, of 1 dd 2,5 mg apixaban) leken de incidentieverschillen, ondanks de kleine aantallen, nog groter dan bij patiënten die de standaarddosering gebruikten. De incidentie van het primaire samengestelde eindpunt was bij gebruikers van de gereduceerde dosis rivaroxaban 6,4 (4,1 tot 8,7) per 1.000 persoonsjaar hoger dan bij gebruikers van de gereduceerde dosis apixaban, terwijl dit zelfde verschil bij gebruikers van de standaarddosis 1,8 (1,0 tot 2,6) per 1.000 persoonsjaar was. Dit verschil kan mogelijk worden verklaard doordat patiënten die een gereduceerde dosis gebruiken kwetsbaarder zijn dan patiënten die de standaarddosis gebruiken en daarmee ook een hoger risico hebben op het studie-eindpunt.

Hoewel de verschillen uitgedrukt per 1.000 persoonsjaar klein lijken, is de totale impact aanzienlijk. Dit komt

Tabel 1. Incidentie, incidentieverschil en hazardratio van de verschillende eindpunten voor rivaroxaban vs. apixaban

Eindpunt	Incidentie/1.000 persoonsjaar	Incidentie/1.000 persoonsjaar	Incidentieverschil (95%BI)	Hazard ratio (95%BI)
	rivaroxaban	apixaban		
Samengesteld eindpunt	16,1	13,4	2,7 (1,9 - 3,5)	1,18 (1,12 - 1,24)
Grote trombo-embolische complicaties	8,6	7,6	1,1 (0,5 - 1,7)	1,12 (1,04 - 1,20)
Grote bloeding complicaties	7,5	5,9	1,6 (1,1 - 2,1)	1,26 (1,16 - 1,36)
Totale mortaliteit	44,2	41,0	3,1 (1,8 - 4,5)	1,06 (1,02 - 1,09)
Mortaliteit door trombo-embolische en bloeding complicaties	4,5	3,3	1,2 (0,8 - 1,6)	1,34 (1,21 - 1,48)

BI: betrouwbaarheidsinterval

door een combinatie van zeer grote groepen gebruikers en veelal chronisch gebruik. Voor de totale groep gebruikers is voor het samengestelde eindpunt de 'number needed to harm' (NNH) 37 voor 10 jaar behandeling. Dit betekent dat als 37 patiënten 10 jaar lang behandeld worden met rivaroxaban er één complicatie meer optreedt dan als deze mensen met apixaban behandeld waren. In Nederland waren er in de eerste helft van 2021 ongeveer 152.000 rivaroxabangebruikers.<sup>1</sup> Voor de Nederlandse situatie komt dit overeen met ongeveer 400 extra complicaties per jaar. De NNH voor de gebruikers van de standaarddosis is 56 voor 10 jaar behandeling en voor de gebruikers van de gereduceerde dosis is dit 4 voor 10 jaar behandeling.

## Rivaroxaban versus apixaban bij veneuze trombo-embolie

In een Amerikaans retrospectief cohortonderzoek werden de gegevens onderzocht van patiënten met diep veneuze trombose of longembolie die verzekerd waren bij een commerciële zorgverzekeraar.<sup>13</sup> De primaire uitkomstmaat met betrekking tot de effectiviteit was recidief veneuze trombose (diep veneuze trombose of longembolie) en met betrekking tot de veiligheid waren dit gastro-intestinale of intracraniale bloedingen waarvoor ziekenhuisopname nodig was.

### Onderzoekopzet

In deze studie werden patiënten van 18 jaar en ouder geïncludeerd met een eerste diagnose van diep veneuze trombose of longembolie in de laatste 30 dagen, die voor het eerst startten met het gebruik van rivaroxaban of apixaban en ten minste 12 maanden ingeschreven stonden bij de verzekeraar. Voor deze groep werd voor elke individuele patiënt een propensity score berekend aan de hand van 45 variabelen waarvan verwacht werd dat die met zowel de uitkomst als de keuze voor de medicatie geassocieerd konden zijn. Met behulp van deze propensity score werden apixabangebruikers gematched aan rivaroxabangebruikers. Er werd niet exact maar met een bepaalde bandbreedte gematched (caliper matching). Hierna werd de balans van de potentiële confounders in de gematchte populatie gecontroleerd. Wanneer deze als goed werd beoordeeld, werden vervolgens de incidentie en hazard ratio's voor de primaire uitkomstmaat geschat in de gematchte populatie. Meer uitleg over deze methode van onderzoek is terug te vinden in de Achtergrondinformatie.

### Resultaten

Er werden 260.622 patiënten gescreend. Hiervan werden er uiteindelijk 49.900 geïncludeerd, van wie er 21.613 rivaroxaban gebruikten en 28.287 apixaban. Hiervan konden er 18.618 per groep gematched worden.

In deze gematchte groep van 37.236 patiënten ontwikkelden 475 apixabangebruikers (8,9 per 100 persoonsjaar) en 595 rivaroxabangebruikers (11,4 per 100 persoonsjaar) een recidief veneuze trombo-embolie. De hazard ratio voor recidief veneuze trombo-embolie bij apixabangebruikers vergeleken met rivaroxabangebruikers was 0,77 (95%BI 0,69 tot 0,87) en het risicoverschil liep op van 0,006 (0,005 tot 0,011) in de eerste twee maanden naar 0,011 (0,011 tot 0,013) in de eerste zes maanden.

In totaal kregen 386 apixabangebruikers (7,2 per 100 persoonsjaar) en 577 rivaroxabangebruikers (11,0 per 100 persoonsjaar) een gastro-intestinale of intracraniale bloeding waarvoor ziekenhuisopname nodig was. De hazard ratio voor bloedingen bij apixabangebruikers vergeleken met rivaroxabangebruikers was 0,60 (0,53 tot 0,69) en het risicoverschil liep op van 0,011 (0,010 tot 0,011) in de eerste twee maanden naar 0,015 (0,013 tot 0,015) in de eerste zes maanden.

Voor deze studie werd geen 'number needed to harm' (NNH) berekend, omdat het risicoverschil te sterk veranderde over de tijd. Daardoor zou een geëxtrapoleerde schatting van het NNH over een langere periode niet betrouwbaar zijn.

## Achtergrondinformatie

### New-user-cohort design

Beide besproken studies gebruikten een new-user-cohort design. Dit houdt in dat er alleen patiënten in het cohort geïncludeerd kunnen worden die voor het eerst beginnen met het gebruik van het te bestuderen medicijn. In het verleden werden ook current-user-cohorten bestudeerd. In dat design worden alle patiënten geïncludeerd die op het moment van starten van de studie het medicijn gebruiken. Dit bleek echter bias te geven, zoals bleek in onderzoek naar het effect van postmenopauzale hormoontherapie. In dit onderzoek werden namelijk tegenstrijdige resultaten gezien van observationele studies enerzijds en een grote gerandomiseerde studie anderzijds.<sup>14</sup>

Naar aanleiding van deze controversie werd vastgesteld dat er in de observationele studies sprake was van bias, omdat huidige gebruikers een selectie waren van patiënten die het medicijn langere tijd goed verdroegen zonder ernstige bijwerkingen. Patiënten die gevoelig waren voor het ontwikkelen van complicaties verdwenen automatisch uit de studie. Door nogmaals in dezelfde database te kijken, maar nu alleen nieuwe gebruikers te selecteren, werd deze bias voorkomen en kon worden aangetoond dat de resultaten dan wel vergelijkbaar waren met die van de gerandomiseerde studie.<sup>14</sup> Deze opzet komt ook beter overeen met een gerandomiseerde studie, aangezien in een gerandomiseerde studie ook alle patiënten nog moeten beginnen met de studiemedicatie.

Het new-user-cohort design is daarom tegenwoordig de norm bij observationele studies naar medicijngebruik. Analyses in current-user-cohorten worden als onbetrouwbaar gezien en dienen vermeden te worden.<sup>15</sup> Nadeel hiervan is dat de resultaten van studies die volgens het new-user-cohort design zijn uitgevoerd ook niet zonder meer toepasbaar zijn op huidige gebruikers. Ook de huidige gebruikers in de dagelijkse praktijk zijn immers een selectie van gebruikers die het middel al langere tijd goed verdragen. Dit geeft dus ook extra onzekerheid over nut en noodzaak van het overzetten van gebruikers die al langere tijd geen complicaties hebben gehad met het gebruik van rivaroxaban.

### Propensity score

Confounding ontstaat als patiënten met een verschillende prognose voor de uitkomst ook een verschillende behan-

deling krijgen. Conventionele correctie voor confounding maakt vaak gebruik van een regressiemodel waarin de kans op de uitkomst geschat wordt aan de hand van de behandeling en de confounders. Beide besproken studies maken echter gebruik van een propensity score om voor confounding te corrigeren.

Een propensity score geeft voor iedere patiënt een individuele schatting van de propensity ofwel de 'neiging' of 'tendens' om een bepaalde behandeling te ontvangen. Deze schatting wordt gedaan met behulp van een logistisch regressiemodel, op basis van alle gemeten potentiële confounders. Een propensity score kan vervolgens op verschillende manieren gebruikt worden om te corrigeren voor confounding. De kwaliteit en volledigheid van deze correctie voor confounding hangt dan uiteraard wel af van de kwaliteit en volledigheid van het model waarmee de propensity score geschat wordt.

### **Inverse probability of treatment weighting**

Inverse probability of treatment weighting (IPW) is een bijzondere vorm van standaardisatie. Hierbij wordt de propensity score gebruikt om de gewichten te bepalen waarmee gestandaardiseerd moet worden. De propensity score geeft de individuele kans op behandeling, gegeven de aan- of afwezigheid van de confounders. Bij IPW worden de data van elke patiënt in de analyses gewogen met de inverse van de kans van die patiënt om de behandeling te ontvangen die deze ontvangen heeft. Dus patiënten die rivaroxaban kregen worden gewogen met  $1/[\text{kans op rivaroxaban}]$  en patiënten die apixaban kregen worden gewogen met  $1/[\text{kans op apixaban}]$ .

Een patiënt die volgens alle aanwezige confounders een grote kans op rivaroxaban heeft weegt daardoor, als deze ook daadwerkelijk rivaroxaban krijgt, niet zo zwaar mee. Als de patiënt echter apixaban krijgt, wordt uitgegaan van de kans op apixaban. Deze kans is dan juist heel klein, omdat deze  $1-[\text{kans op rivaroxaban}]$  is, aangezien alle patiënten één van de twee middelen krijgen. Hierdoor wordt deze patiënt dan dus juist heel zwaar meegewogen.

IPW gaat er dus vanuit dat er 'zeldzame patiënten' en 'minder zeldzame patiënten' zijn. De zeldzame patiënten zijn degene die een behandeling krijgen waar ze volgens de propensity score weinig kans op hadden. Aangezien de propensity score wordt bepaald door de confounders, betekent dit dat deze patiënten een confounderprofiel hebben dat bij weinig patiënten in de behandelde groep voorkomt. Door deze zeldzame patiënten zwaarder mee te wegen, ontstaat een gewogen populatie waarin alle confounderprofielen evenveel voorkomen. Door dit voor zowel de rivaroxaban- als de apixabangroep te doen, ontstaan tevens twee gewogen groepen die op baseline vergelijkbare confounderprofielen en dus een vergelijkbare prognose voor de uitkomst hebben. Daarmee is de confounding dus gecorrigeerd. Uiteraard wordt de kwaliteit en volledigheid van deze correctie weer bepaald door de kwaliteit en volledigheid van het model waarmee de propensity score wordt geschat.

### **Matching**

Bij matching wordt geprobeerd voor iedere patiënt die rivaroxaban gebruikt een andere patiënt te vinden die

apixaban gebruikt en die op baseline ongeveer dezelfde prognose heeft voor de onderzochte uitkomsten. Hiermee wordt aan het begin van de studie de beginsituatie van een gerandomiseerde studie nagebootst. Er worden namelijk twee groepen gecreëerd met een vergelijkbare prognose voor de uitkomst. Alleen worden deze groepen niet door het toeval bepaald, maar opzettelijk zorgvuldig samengesteld.

Matching kan gebeuren op grond van individuele confounders, maar vaak wordt ook gematcht op grond van een propensity score. Hierbij wordt elke patiënt die rivaroxaban kreeg gematcht aan een andere patiënt die dezelfde kans op rivaroxaban had, maar toch apixaban heeft gekregen. De individuele confounders hoeven dan dus niet bij elk gematcht paar gelijk te zijn, zolang de kans op behandeling maar gelijk is.

Het voordeel van deze aanpak is dat, in een tabel met de baseline eigenschappen van de gematchte populatie, direct inzichtelijk gemaakt kan worden of de belangrijkste variabelen na matching inderdaad gelijk verdeeld zijn. Mogelijk nadeel is dat niet voor iedere patiënt een geschikte match gevonden kan worden. Daarom kan 'caliper matching' gebruikt worden. Er wordt dan niet precies gematcht, maar binnen een vooraf vastgestelde bandbreedte: de caliper (letterlijk schuifmaat). Hierdoor kunnen meer gematchte paren gevormd worden, maar er bestaat een risico dat de minder precieze match leidt tot residuele disbalans tussen de groepen. De keuze van de breedte van de caliper is dus van essentieel belang. Te smal, en er zullen te veel patiënten afvallen, omdat ze niet gematcht kunnen worden. Te breed, en er zal ook na matching nog confounding overblijven. Als er te veel patiënten afvallen, dan leidt dit naast een verlies aan power ook tot een verlies aan representativiteit en generaliseerbaarheid.

### **Beperkingen**

In de in dit artikel besproken observationele studies kan sprake zijn van 'residual confounding'. Dit wil zeggen dat er na correctie voor confounding toch nog een bepaalde mate van confounding aanwezig is. Residuele confounding kan op twee manieren ontstaan.

Ten eerste kan het gebeuren dat met de gebruikte statistische methoden geen volledige correctie voor confounding bereikt wordt. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren als er, na correctie voor het verschil tussen patiënten boven en onder de 65 jaar, binnen de gescheiden leeftijdsgroepen nog steeds confounding door leeftijd is. Dit komt doordat de gekozen categorieën dan te grof zijn ingedeeld. Een andere optie is dat een confounder als lineaire parameter aan een model wordt toegevoegd, terwijl het te corrigeren verband niet lineair is. Bijvoorbeeld als leeftijd als continue variabele aan een model wordt toegevoegd, terwijl de relatie met de uitkomst een U- of S-curve heeft.

Ten tweede kan het voorkomen dat niet alle confounders bekend en gemeten zijn. Als dit niet het geval is, dan kan er ook niet voor gecorrigeerd worden en blijft de confounding door deze confounders bestaan.

In beide studies zijn goede technieken gebruikt voor de correctie voor confounding. Verder is er in beide studies voor veel mogelijke confounders gecorrigeerd. Tot

slot is in beide studies gecontroleerd of na correctie (door weging, of matching) de confounders goed gebalanceerd waren tussen de groepen en dit was inderdaad het geval. Deze balans geeft aan dat de gebruikte technieken goed toegepast zijn, waardoor adequate correctie voor confounding door de gebruikte variabelen is bereikt. De eerste bron van mogelijke residuele confounding is daarmee dus uitgesloten. Dit is echter het enige dat deze balans kan laten zien. Het feit dat de gebruikte technieken goed toegepast zijn, geeft helaas geen garantie dat er geen confounding meer kan zijn. De tweede oorzaak van residuele confounding blijft namelijk bestaan. Het is nooit met zekerheid te zeggen of alle potentieel belangrijke confounders zijn gecorrigeerd. Wel lijkt het erop dat beide studies voor de belangrijkste potentiële confounders gecorrigeerd hebben. De aanwezigheid van sterke residuele confounding lijkt daarmee niet aannemelijk.

## Onderzoeksdetails

### Atrial Fibrillation<sup>9</sup>

**Opzet:** new-user-cohortstudie

**Cohort:** US Medicare ontvangers 65 jaar en ouder

**Primair(e) eindpunt(en):** samengesteld eindpunt incidentie grote ischemische (herseninfectie of systemische embolie) en hemorragische (intracraniale of fatale extracraniale bloeding) complicaties

**Secundaire eindpunten:** niet-fatale intracraniale bloeding, totale mortaliteit

**Setting en looptijd:** 1 januari 2013 (eerste jaar dat apixaban vergoed werd in Medicare) tot 30 november 2018

**Insluiscriteria:** patiënten met een diagnose van atriumfibrilleren in de afgelopen 90 dagen en een eerste opgehaald recept voor rivaroxaban of apixaban, minstens 1 jaar ingeschreven bij Medicare, en minstens 1 contact in dat jaar

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** orale anticoagulantia tijdens het afgelopen jaar of een terminale ziekte

**Vergeleken groepen:** rivaroxaban, normale dosis (20 mg 1 dd) of gereduceerde dosis (10 mg 1 dd) werd vergeleken met apixaban, normale dosis (5 mg 2 dd), of gereduceerde dosis (2,5 mg 2 dd)

**Aantal geïncludeerde patiënten:** 581.451 patiënten (227.572 rivaroxaban en 353.879 apixaban)

**Behandelingsduur:** mediaan 174 dagen (interkwartielbereik: 62 tot 397 dagen)

**Statistiek:** met behulp van 208 variabelen werd een propensity score opgesteld om de waarschijnlijkheid van behandeling van individuele patiënten te schatten. Vervolgens werd deze propensity score gebruikt om een inverse probability of treatment weighting uit te voeren. In de gebalanceerde populatie die hierna ontstond werden hazard ratio's en incidentieverschillen per 1.000 persoonsjaar geschat

**Beperkingen:** mogelijke residuele confounding door ongemeten factoren, censoring door stoppen van medicatie, geen uitspraken mogelijk over het biologische mechanisme, beperkte generaliseer-

baarheid door inclusie van specifieke populatie, geen informatie over (in)correcte inname van medicatie beschikbaar

**Financiering:** National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)

**Trialregistratie:** geen

**Analyses uitgevoerd door:** auteurs, onafhankelijk van financier

**Belangenverstrengeling:** 5 van de 10 auteurs (geen relatie met rivaroxaban of apixaban)

### Venous Thromboembolism<sup>13</sup>

**Opzet:** new-user-cohortstudie

**Cohort:** verzekerde van commerciële verzekering

**Primair(e) eindpunt(en):** voor effectiviteit recidief veneuze trombose (diep veneuze trombose of longembolie) en voor veiligheid gastro-intestinale of intracraniale bloedingen waarvoor ziekenhuisopname nodig was

**Secundaire eindpunten:** geen

**Setting en looptijd:** 1 januari 2015 tot 30 juni 2020

**Insluiscriteria:** patiënten met een diagnose van veneuze trombose binnen 30 dagen voor eerste behandeling met rivaroxaban of apixaban en minimaal 1 jaar ingeschreven bij de verzekering

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** antistolling of een diagnose van diep veneuze trombose of longembolie in het jaar voor de huidige diagnose

**Vergeleken groepen:** rivaroxabangebruikers werden vergeleken met apixabangebruikers

**Aantal geïncludeerde patiënten:** 37.236 patiënten (na matching, 18.618 per groep)

**Behandelingsduur:** mediaan 102 dagen (interkwartielbereik: 30 tot 128 dagen)

**Statistiek:** met behulp van 45 variabelen werd een propensity score opgesteld om de waarschijnlijkheid van behandeling van individuele patiënten te schatten. Vervolgens werd deze propensity score gebruikt om aan zoveel mogelijk apixabangebruikers een rivaroxabangebruiker te matchen. Hierbij werd gebruik gemaakt van caliper matching. In de gebalanceerde populatie die hierna ontstond werden incidenties per 100 persoonsjaar en hazard ratios geschat en overlevingscurves gemaakt

**Beperkingen:** mogelijke residuele confounding door ongemeten factoren, alleen ernstige uitkomsten (leidend tot opname) meegenomen, beperkte generaliseerbaarheid door inclusie van specifieke populatie waarvan na matching een nog kleiner deel overbleef, geen informatie over (in)correcte inname van medicatie beschikbaar

**Financiering:** geen

**Trialregistratie:** geen

**Analyses uitgevoerd door:** niet vermeld

**Belangenverstrengeling:** 3 van de 4 auteurs (2x met producent van apixaban en 1x met producent van rivaroxaban)

### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# NIEUW GENEESMIDDEL: BEMPEDOÏNEZUUR (NILEMDO®)

8 juni 2022

Marielle A.E. Nieuwhof, Frans M. Helmerhorst

## Samenvatting

Bempedoïnezuur (Nilemdo®) is een nieuwe cholesterolverlager met een werkingsmechanisme dat minder aanleiding zou moeten geven voor spiergerelateerde bijwerkingen. Het is geregistreerd als aanvullende behandeling bij een te hoge LDL-cholesterolconcentratie naast onder meer een statine. Daarnaast is het geregistreerd als alternatief bij patiënten die intolerant zijn voor een statine of bij wie een statine is gecontra-indiceerd. Dat bempedoïnezuur in registratieonderzoek alleen met placebo is vergeleken en in alle onderzoeken een behandeling met statine kon worden gecontinueerd, maakt het lastig, zo niet onmogelijk, de waarde van bempedoïnezuur binnen de behandeling van een te hoge LDL-cholesterolconcentratie te bepalen. Dit geldt zowel voor de effectiviteit als voor de bijwerkingen.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Bempedoïnezuur is in registratieonderzoek vergeleken met placebo op de surrogaatuitkomstmaat LDL-cholesterolconcentratie.**
- **Het placebogecontroleerde fase 3-onderzoek laat zien dat bempedoïnezuur na 12 weken de LDL-cholesterolconcentratie met 17 tot 29% verlaagt ten opzichte van placebo.**
- **In het registratieonderzoek met bijwerkingen als primaire uitkomstmaat, stakten significant meer patiënten in de bempedoïnezuurgroep met de behandeling dan in de placebogroep (10,9 vs. 7,1%).**
- **Omdat een directe vergelijking ontbreekt, is nog niet te concluderen dat ten opzichte van de statinen minder patiënten de behandeling staken vanwege bijwerkingen.**
- **Er is op dit moment geen bewijs dat bempedoïnezuur een goed alternatief is voor patiënten met een statine-intolerantie.**

## Plaats van bempedoïnezuur in de behandeling

Bempedoïnezuur is een nieuw cholesterolverlagend geneesmiddel met een ander werkingsmechanisme dan de bestaande middelen (figuur 1). Het is in 2020 in Europa geregistreerd onder de naam Nilemdo®. Het is geregistreerd als aanvullende behandeling als met de bestaande behandeling met onder meer statinen en ezetimib de LDL-cholesterolconcentratie onvoldoende daalt. Daarnaast is het geregistreerd voor patiënten die statine-intolerant zijn of die een contra-indicatie hebben voor een statine.<sup>1</sup>

De verwachting is dat Zorginstituut Nederland (ZIN) voor de zomer van 2022 heeft beoordeeld of dit middel in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) zal worden opgenomen en onder welke voorwaarden dit zal

gebeuren.<sup>2</sup> Er is ook een combinatiepreparaat met 10 mg ezetimib geregistreerd in Europa (Nustendi®), maar voor dit product is bij ZIN geen informatie terug te vinden.

## Effectiviteit als aanvullende behandeling

Een vergelijking op harde eindpunten, zoals het aantal myocardinfarcten, is op dit moment niet mogelijk omdat het enige tijd duurt voordat bij voldoende personen één of meerdere eindpunten worden bereikt om robuuste conclusies te kunnen trekken. Een onderzoek naar de effectiviteit van bempedoïnezuur op harde eindpunten, de zogenoemde CLEAR Outcomes Trial, is inmiddels in uitvoering, maar er zijn nog geen resultaten gepubliceerd.<sup>3</sup> Gerandomiseerd onderzoek met als uitkomstmaat LDL-cholesterolconcentratie dat de cholesterolverlagers met elkaar vergelijkt, ontbreekt. Voor de registratie is slechts gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd waarbij de effectiviteit van bempedoïnezuur wordt vergeleken met placebo met betrekking tot de verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie. Doordat de onderzoekspopulatie in de verschillende onderzoeken verschilt en in alle onderzoeken een basisbehandeling met onder meer statinen werd gecontinueerd, zijn de resultaten van deze placebogecontroleerde onderzoeken niet goed te interpreteren. De registratieonderzoeken, de reeks 'CLEAR-trials', leveren geen robuust bewijs dat bempedoïnezuur niet-inferieur is aan de statinen.

## Alternatief voor statinen?

De Nederlandse richtlijn erfelijke dyslipidemie in de tweede en derde lijn uit 2018 geeft een alternatieve behandeling voor patiënten met een statine-intolerantie die door hinderlijke bijwerkingen geen statine in een gebruikelijke dosering kunnen verdragen. In de richtlijn wordt een nadrukkelijke voorkeur uitgesproken voor doorbehandeling met een statine vanwege de bewezen verlaging van het cardiovasculaire risico bij patiënten met familiale hypercholesterolemie. Bij patiënten met een geverifieerde intolerantie die niet door een reversibele omstandigheid (o.a. dieet, hypothyreoïdie, vitamine D-deficiëntie) wordt veroorzaakt, kan volgens de richtlijn een sterkwerkende statine in een lage dosering of doseringsfrequentie worden uitprobeerd. Pas daarna komt vervanging van de statine door een ander cholesterolverlagend middel in aanmerking als alternatief.<sup>4</sup>

Om te kunnen beoordelen of bempedoïnezuur een alternatief is voor de statinen, of voor eventuele andere alternatieve cholesterolverlagende behandelingen zoals de PCSK9-remmers (al dan niet met ezetimib), is gerandomiseerd onderzoek nodig dat deze middelen direct met elkaar vergelijkt. Dit onderzoek ontbreekt. Omdat er nog weinig ervaring met bempedoïnezuur is opgedaan, zou bempedoïnezuur pas als laatste in aanmerking moeten komen als alternatief voor een statine.

Het registratieonderzoek dat als uitkomstmaat incidentie van bijwerkingen heeft, laat zien dat significant meer deelnemers in de bempedoïnezuurgroep de behandeling staken ten opzichte van de deelnemers in de placebogroep (resp. 10,9% vs. 7,1%). Of dit er meer of minder zijn dan bij de statinegebruikers is nog niet te bepalen omdat bempedoïnezuur niet in gerandomiseerd onderzoek is vergeleken met de statinen.

### Werkingsmechanisme

Bempedoïnezuur is een prodrug en wordt in de lever omgezet naar het biologisch actieve bempedoyl-CoA door het enzym 'very long-chain acyl-CoA synthetase 1' (ACSVL1). Bempedoyl-CoA bindt aan adenosinetrifosfaat-citraatlyase (ACL) waardoor de vorming van het enzym Acetyl-CoA en daarmee de vorming van hydroxy-methylglutaryl-co-enzym A (HMG-CoA) wordt geremd (figuur 1). Het netto resultaat is een afname van intrahepatisch cholesterol, waardoor de downregulatie van LDL-receptoren wordt geremd. Door de toename van het aantal LDL-receptoren op de hepatocyt wordt meer LDL-cholesterol geklaard en daalt de LDL-cholesterolconcentratie in de circulatie. Het enzym ACSVL1 is afwezig in de spiercel, en bempedoïnezuur zou daardoor geen spiergerelateerde bijwerkingen veroorzaken.

Statinen grijpen later in de cyclus in. Ze remmen het enzym hydroxy-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase waardoor eveneens de vorming van HMG-CoA wordt geremd met, net als bij bempedoïnezuur als netto-effect een toename van het aantal LDL-receptoren en een daling van de LDL-cholesterolconcentratie in de circulatie. In tegenstelling tot bempedoïnezuur hebben de statinen wel een werking in de spiercel.<sup>5</sup>

Omdat bempedoïnezuur eerder in de keten ingrijpt, geldt in theorie dat hoe effectiever bempedoïnezuur is hoe minder toegevoegde waarde het gebruik van een statine

zal hebben. Een synergistische werking, waarbij deze twee middelen elkaars werking versterken, is onwaarschijnlijk.

### Hoe vaak wordt de behandeling met statinen gestaakt?

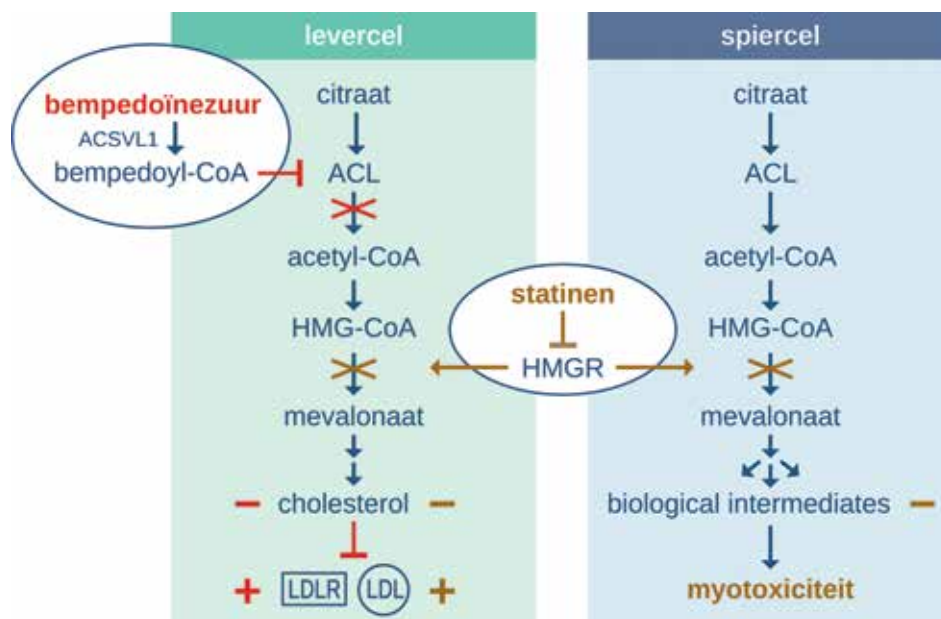
Uit een retrospectief cohortonderzoek met gegevens uit databanken over de gehele bevolking bleek dat in 2010 18% van de statinegebruikers in Denemarken de behandeling stakten.<sup>6</sup> In een consensusdocument van de 'European Atherosclerosis Society' wordt een percentage van 7 tot 29% genoemd.<sup>7</sup> In meer dan 90% van de gevallen wordt de behandeling gestaakt vanwege spierklachten, en met name myalgie, waarschijnlijk het gevolg van door de statine veroorzaakte mitochondriale dysfunctie.<sup>8</sup>

In een systematische review van observationele onderzoeken waarin 3 miljoen statinegebruikers van 65 jaar en ouder werden opgenomen, bleek dat na 1 jaar 59,7% van de patiënten de statine nog gebruikte.<sup>9</sup> In de groep van 75 jaar en ouder nam het gebruik ook daarna nog verder af. Na 3 jaar gebruikte maar 55% van de patiënten de statine nog steeds. Na meer dan 10 jaar was dit slechts 28%.<sup>9</sup>

### Werkzaamheid

Er zijn drie gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken naar de werkzaamheid van bempedoïnezuur gepubliceerd, de CLEAR Tranquility-, Serenity-, en Wisdom-onderzoeken.<sup>10,11,12</sup> Deze registratieonderzoeken hadden alle drie de procentuele daling van de LDL-cholesterolconcentratie als primaire uitkomstmaat. Het vierde, de CLEAR Harmony-registratiestudie, onderzocht de procentuele daling van de LDL-cholesterolconcentratie als secundaire uitkomstmaat.<sup>5</sup> In de CLEAR-onderzoeken werden patiënten zo nodig doorbehandeld met een statine (al dan niet in een lage dosering). Het cardiovasculaire risicoprofiel van de ingesloten patiënten verschilde. In alle

**Figuur 1. Werkingsmechanisme bempedoïnezuur**



ACL: adenosinetrifosfaat-citraatlyase, ACSVL1: 'very long-chain acyl-CoA synthetase 1', HMG-CoA: hydroxy-methylglutaryl-co-enzym A, HMGR: HMG-CoA-reductase, LDLR: LDL-cholesterolreceptor.

CLEAR-onderzoeken bestond de populatie voor ongeveer 90% uit blanke patiënten.<sup>5,10,11,12</sup> De resultaten kunnen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar andere bevolkingsgroepen.

### CLEAR Tranquility

In de CLEAR Tranquility-studie werden 269 volwassen patiënten ingesloten met een LDL-cholesterolconcentratie van 2,6 mmol/l of meer en een statine-intolerantie.<sup>10</sup> Patiënten met ernstige cardiovasculaire ziekten, zoals therapieresistente hypertensie of hartfalen klasse IV, werden uitgesloten van deelname. De deelnemers mochten zo nodig een statine in een lage dosering blijven gebruiken. Daarnaast kregen de deelnemers ook 10 mg ezetimib per dag. 181 deelnemers kregen bempedoïnezuur in een dosering van 180 mg per dag, 88 deelnemers kregen een placebo. De primaire uitkomstmaat was de verandering in de LDL-cholesterolconcentratie na 12 weken ten opzichte van de beginwaarde. 47,5% van de deelnemers in de bempedoïnezuurgroep en 39,1% in de placebogroep gebruikte ook andere cholesterolverlagende geneesmiddelen. Na 12 weken was de LDL-cholesterolconcentratie 23,5% gedaald en in de placebogroep 5% gestegen, een statistisch significant verschil (gecorrigeerd netto-effect -28,5% [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -34,4% - tot -22,5%]). In de bempedoïnezuurgroep daalde de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie van 3,36 naar 2,49 mmol/l en in de placebogroep steeg de LDL-cholesterolconcentratie van 3,18 naar 3,33 mmol/l.<sup>10</sup>

### CLEAR Serenity

In de CLEAR Serenity-studie werden 345 patiënten met hypercholesterolemie en met een intolerantie voor tenminste twee statinen gerandomiseerd naar twee groepen.<sup>11</sup> Patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire gebeurtenissen werden niet uitgesloten in deze studie. 234 patiënten kregen bempedoïnezuur in een dosering van 180 mg per dag, 111 deelnemers kregen een placebo. Evenals in de CLEAR Tranquility-studie mochten de deelnemers een lage dosering statinen blijven gebruik-

ken. De primaire uitkomstmaat was de verandering in de LDL-cholesterolconcentratie na 12 weken ten opzichte van de beginwaarde. 7,7% van de deelnemers in de bempedoïnezuurgroep en 9,9% in de placebogroep gebruikte ook andere cholesterolverlagende geneesmiddelen. Na 12 weken was de LDL-cholesterolconcentratie in de bempedoïnezuurgroep 23,6% gedaald en in de placebogroep 1,3% (gecorrigeerd netto-effect -21,4% [95%BI -25,1% tot -17,7%]). In de bempedoïnezuurgroep daalde de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie van 4,10 naar 3,08 mmol/l en in de placebogroep daalde de LDL-cholesterolconcentratie van 4,02 naar 3,94 mmol/l.<sup>11</sup>

### CLEAR Wisdom

In het CLEAR Wisdom-onderzoek werden 779 volwassen patiënten gerandomiseerd met een LDL-cholesterolconcentratie van 2,6 mmol/l of meer en een hoog risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.<sup>12</sup> 522 deelnemers kregen bempedoïnezuur in een dosering van 180 mg per dag, 257 deelnemers kregen een placebo. Ongeveer 90% van de deelnemers werd behandeld met een statine waarvan 53% in een hogere dosering. De primaire uitkomstmaat was de verandering in de LDL-cholesterolconcentratie ten opzichte van de beginwaarde. Na 12 weken was de LDL-cholesterolconcentratie 15,1% gedaald en in de placebogroep 2,4% gestegen (gecorrigeerd netto-effect -17,4% [95%BI -21,0% - tot -13,9%]). In de bempedoïnezuurgroep daalde de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie van 3,09 naar 2,52 mmol/l en in de placebogroep steeg de LDL-cholesterolconcentratie van 3,17 naar 3,18 mmol/l.<sup>12</sup>

### CLEAR Harmony

In de CLEAR Harmony-studie was de verandering van de LDL-cholesterolconcentratie een secundaire uitkomstmaat (de primaire uitkomstmaat was de incidentie van bijwerkingen). In dit gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3-onderzoek werden 2.230 patiënten ingesloten met hypercholesterolemie en een hoog cardiovasculair risico en met een LDL-cholesterolconcentratie groter dan

## Resultaten CLEAR-studies op een rij

Tabel 1. Overzicht van de (primaire) uitkomsten van bempedoïnezuur ten opzichte van placebo m.b.t. de LDL-cholesterolconcentratie na 12 weken in de vier CLEAR-studies

CLEAR-studie	Aantal patiënten	Comedicatie	% statine-gebruik	% patiënten met hoog cardiovasculair risico	% daling LDL-cholesterol* (95%BI)	Basis LDL-C bempedoïnezuur (mmol/l)	LDL-C na 12 wk. bempedoïnezuur (mmol/l)
Tranquility	269	ezetimib + evt. laaggedoseerde statine**	3,36	2,49	28,5 (22,5 - 34,4)	3,36	2,49
Serenity	345	laaggedoseerde statine**	8,8	39,6***	21,4 (17,7 - 25,1)	4,10	3,08
Wisdom	779	statinen in gebruikelijke doseringen	89,4	94,5***	17,4 (13,9 - 21,0)	3,09	2,52
Harmony	2.230	statinen in gebruikelijke doseringen	99,9	97,7***	18,1 (16,1 - 20,0)	2,68****	2,16****

\*percentage daling LDL-cholesterolconcentratie na 12 weken ten opzichte van placebo, \*\*laaggedoseerde statine: een gemiddelde dagelijkse dosis van 5 mg rosuvastatine, 10 mg atorvastatine, 10 mg simvastatine, 20 mg lovastatine, 40 mg pravastatine, 40 mg fluvastatine, 2 mg pitavastatine, \*\*\*secundaire preventie na een cardiovasculaire gebeurtenis, \*\*\*\*geen primaire uitkomstmaat



1,8 mmol/l ondanks behandeling. 1.448 deelnemers kregen 180 mg bempedoïnezuur per dag en 742 deelnemers kregen een placebo. Op een enkeling na gebruikten alle deelnemers ook een statine en ongeveer 7,5% daarnaast ook ezetimib. In de bempedoïnezuurgroep daalde de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie na 12 weken met 16,5%, in de placebo-groep was de LDL-cholesterolconcentratie na 12 weken gestegen met 1,6%. Het gecorrigeerde verschil was -18,1% (95%BI -20,0% tot -16,1%). In de bempedoïnezuurgroep daalde de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie van 2,68 naar 2,16 mmol/l en in de placebo-groep bleef de (afgeronde) LDL-cholesterolconcentratie 2,65 mmol/l.<sup>5</sup>

## Bijwerkingen

Alleen de CLEAR Harmony-studie had de incidentie van bijwerkingen als uitkomstmaat. In de rest van de CLEAR-studies werden de bijwerkingen slechts bijgehouden als onderdeel van de standaardcontroles bij de deelnemers. Omdat in alle onderzoeken ook statinen, al dan niet in een lage dosering, werden gebruikt, zijn de bijwerkingen niet goed te interpreteren.

### CLEAR Harmony

De uitkomstmaat in dit onderzoek was incidentie van bijwerkingen en veranderingen van specifieke laboratoriumwaarden zoals de creatininespiegel.<sup>5</sup> De looptijd van het onderzoek was 52 weken. In dit onderzoek gebruikten vrijwel alle deelnemers ook een statine in een gebruikelijke dosering (tabel 1). De onderzoeksgrootte was zo gekozen dat in de bempedoïnezuurgroep een bijwerking die bij 0,5% of meer van de patiënten zou voorkomen, kon worden gedetecteerd. De auteurs vermeldden niet wat de exacte methode was om de bijwerkingen te registreren. Bijwerkingen kwamen in beide onderzoeksgroepen ongeveer even veel voor, 78,5% in de bempedoïnezuurgroep en 78,7% in de placebo-groep. In de bempedoïnezuurgroep stakten significant meer deelnemers de behandeling vanwege bijwerkingen, respectievelijk 10,9% bij bempedoïnezuur en 7,1% bij placebo. De bijwerkingen die significant vaker voorkwamen bij bempedoïnezuur ten opzichte van placebo waren jicht (1,2% vs. 0,3%) en spieraandoeningen (13,1% vs. 10,1%). De spieraandoeningen afzonderlijk, zoals spierpijn of pijn in de extremiteiten kwamen niet significant vaker voor bij bempedoïnezuur. De gemiddelde verandering van de creatinineconcentratie ten opzichte van de beginwaarde was in de bempedoïnezuurgroep significant hoger dan in de placebo-groep (1,77 mmol/l vs.

-1,77 mmol/l), evenals de urinezuurconcentratie (43,42 mmol/l vs. -3,57 mmol/l).<sup>5</sup>

Bijwerkingen gerelateerd aan de spieren komen dus ook bij bempedoïnezuur voor. Ook stakten significant meer deelnemers de behandeling vanwege bijwerkingen. Omdat in dit onderzoek vrijwel alle deelnemers een statine in een gebruikelijke dosering gebruikten, is het tevens de vraag of (nieuwe) spiergerelateerde aandoeningen gerelateerd aan bempedoïnezuur duidelijk naar voren zouden komen.

### CLEAR Tranquility, Serenity en Wisdom

In de CLEAR Tranquility, Serenity en Wisdom studies was de incidentie van bijwerkingen geen uitkomstmaat.<sup>10,11,12</sup> De looptijden van de onderzoeken waren respectievelijk 12, 24 en 52 weken. Specifieke bijwerkingen die in meerdere studies werden gezien waren jicht (1,7-2,1%), verhoogde urinezuurconcentratie (2,7-7,7%) en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid (0,8-2,2%).

## Achtergrondinformatie

### CLEAR Outcomes

Op dit moment loopt een studie die meer informatie zou moeten geven over de werkzaamheid van bempedoïnezuur op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of een coronaire revascularisatieprocedure. Deze zogenaemde 'CLEAR outcomes'-studie is een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met een looptijd van minimaal 36 maanden. Op dit moment zijn 14.041 patiënten ingesloten met een hoog risico op een cardiovasculaire gebeurtenis, een intolerantie voor statinen en een LDL-cholesterolconcentratie hoger dan 2,6 mmol/l. De verwachting is dat dit onderzoek eind 2022 zal zijn afgerond. Ook in dit onderzoek vindt geen vergelijking plaats met andere cholesterolverlagende middelen.<sup>3,13</sup>

### Geregistreerde indicatie en andere eigenschappen

Bempedoïnezuur tablet 180 mg is sinds maart 2020 in Europa geregistreerd onder de merknaam Nilemdo®. De geregistreerde toepassing is "gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiair en niet-familiair) of gemengde dyslipidemie als aanvulling op een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine samen met andere lipidenverlagende therapieën bij patiënten die

**Tabel 2. Overzicht incidentie van bijwerkingen in de CLEAR-studies<sup>5,10,11,12</sup>**

CLEAR-studie	Looptijd (weken)	Bijwerkingen totaal (%)		Bijwerkingen die leidden tot staken behandeling (%)		Aan de behandeling gerelateerde bijwerking (%)	
		Bempedoïnezuur	Placebo	Bempedoïnezuur	Placebo	Bempedoïnezuur	Placebo
Harmony* (n=2.230)	52	78,5	78,7	10,9**	7,1	onbekend	onbekend
Tranquility (n=269)	12	48,6	44,8	6,1	5,7	21,5	9,2
Serenity (n=345)	24	64,1	56,8	18,4	11,7	21,8	18
Wisdom (n=779)	52	70,1	70,8	10,9	8,6	17,4	12,5

\*de incidentie van bijwerkingen was in deze studie de primaire uitkomstmaat \*\*significant verschil ten opzichte van placebo

niet in staat zijn hun doelen voor 'low-density lipoprotein'-cholesterol (LDL-C) te bereiken met de maximaal tolereerbare dosis van een statine of,

- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende therapieën bij patiënten die statine-intolerant zijn of voor wie een statine gecontra-indiceerd is.<sup>11</sup>

De dosering voor volwassenen is 1 maal per dag 180 mg.<sup>1</sup>

De registratiehouder Daiichi Sankyo B.V. heeft bij Zorginstituut Nederland (ZIN) om opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) gevraagd op lijst IB (uniek geneesmiddel, geen vergoedingslimiet). De vergoeding is aangevraagd voor toepassing van bempedoïnezuur bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie met een (zeer) hoog risico op hart-vaatziekten en:

- onvoldoende resultaat met dieet en een maximaal haalbare dosis van een statine met ezetimib
- een contra-indicatie of een intolerantie voor statinen
- de patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling met een PCSK9-remmer.

De verwachting is dat rond de zomer een advies van ZIN aan de Minister van VWS zal worden gepubliceerd.<sup>2</sup> Er is zover bekend bij ZIN geen aanvraag ingediend voor de combinatie van bempedoïnezuur met ezetimib (Nustendi®).

De prijs voor 30 dagen Nilemdo® is 54 euro. Ter vergelijking, de prijs voor 30 dagen simvastatine (merkloos) in een dosering van 20 mg per dag varieert van 0,67 tot 0,89 euro afhankelijk van de leverancier.<sup>14</sup>

## Onderzoeksdetails

### CLEAR Tranquility<sup>10</sup>

**Onderzoeksnaam:** Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Tranquility

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:** volwassenen van 18 jaar of ouder met een intolerantie tegen statinen, eventueel ingesteld op statinetherapie in lage dosering, LDL-cholesterolconcentratie bij vasten  $\geq 2,6$  mmol/l (100 mg/dl). Lage dosering statinetherapie werd gedefinieerd als een gemiddelde dagelijkse dosis van 5 mg rosuvastatine, 10 mg atorvastatine, 10 mg simvastatine, 20 mg lovastatine, 40 mg pravastatine, 40 mg fluvastatine, 2 mg pitavastatine

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** patiënten met klinisch belangrijke cardiovasculaire ziekten, zoals hypertensie die niet goed onder controle is, een geplande revascularisatieprocedure, hartfalen klasse IV, en cardiovasculaire ziekten zoals een myocardiinfarct, die binnen 3 maanden na screening optraden. Verder een BMI  $> 50$  kg/m<sup>2</sup>, triglycerideconcentratie bij vasten  $\geq 5,6$  mmol/l, HbA1c  $\geq 10\%$  (86 mmol/mol), gebruik van een PCSK9-remmer in de 4 maanden voorafgaand aan screening of patiënten die minder dan 80% van de run-in-medicatie hadden ingenomen

**Interventie:** 1 maal per dag 180 mg bempedoïnezuur vs. placebo, alle patiënten kregen 1 maal per dag 10 mg ezetimib

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** procentuele daling van de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie vanaf baseline na 12 weken behandeling met bempedoïnezuur

**Beoogd patiëntenaantal en power:** de onderzoekers berekenden dat om een verschil van 15% te kunnen detecteren met ten minste 95% power er een groepsgrootte van 225 nodig was (150 deelnemers in de bempedoïnezuurgroep en 75 in de placebo-groep)

**Randomisatie:** via een interactief web response systeem (2:1 bempedoïnezuur of placebo)

**Blinding:** dubbelblind, voor zowel patiënten, onderzoekers als de apothekers

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenken-**

**merken:** 181 in de bempedoïnezuurgroep en 88 in de placebogroep, 61,3% vrouw, gemiddelde leeftijd 63,8 jaar, 89,2% van het witte ras, 25% had een bestaande cardiovasculaire aandoening

**Trialregistratie:** NCT03001076

**Financiering:** door Esperion Therapeutics (producent bempedoïnezuur)

**Belangenverstrengeling:** 7 van de 7 auteurs

### CLEAR Serenity<sup>11</sup>

**Onderzoeksnaam:** Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Serenity

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:** volwassenen met een statine-intolerantie, eventueel ingesteld op statinetherapie in lage dosering, die aanvullende lipidenverlagende therapie nodig hadden voor primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. LDL-cholesterolconcentratie bij vasten  $\geq 2,6$  mmol/l (100 mg/dl) voor patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie of bij secundaire preventie, bij primaire preventie  $\geq 3,4$  mmol/l (130 mg/dl) bij screening.

Lage dosering statinetherapie werd gedefinieerd als een gemiddelde dagelijkse dosis van 5 mg rosuvastatine, 10 mg atorvastatine, 10 mg simvastatine, 20 mg lovastatine, 40 mg pravastatine, 40 mg fluvastatine, 2 mg pitavastatine

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** totaal glyceridenconcentratie  $\geq 5,6$  mmol/l (500 mg/dl) of BMI  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>, of cardiovasculaire gebeurtenissen of een klinisch belangrijke ziekte in de 3 maanden voor screening.

**Interventie:** 180 mg/dag bempedoïnezuur vs. placebo

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** procentuele daling van de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie vanaf baseline na 12 weken behandeling met bempedoïnezuur

**Beoogd patiëntenaantal en power:** de onderzoekers berekenden dat om een verschil van 15% te

kunnen detecteren met ten minste 95% power er een groepsgrootte van 300 nodig was (200 deelnemers in de bempedoïnezuurgroep en 100 in de placebo-groep)

**Randomisatie:** methode niet vermeld (2:1 bempedoïnezuur of placebo)

**Blinding:** dubbelblind (patiënten en studiepersoneel)

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 234 patiënten kregen bempedoïnezuur, 111 kregen placebo. 56,2% vrouwen, gemiddelde leeftijd 65,2 jaar, 89,0% van het witte ras, 2% van de patiënten had heterozygote familiale hypercholesterolemie

**Trialregistratie:** NCT02988115

**Financiering:** door Esperion Therapeutics (producent bempedoïnezuur)

**Belangenverstrengeling:** 8 van de 8 auteurs

### **CLEAR Wisdom<sup>12</sup>**

**Onderzoeksnaam:** Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen CLEAR Wisdom

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:** volwassenen met een hoog cardiovasculair risico door een eerder ontstane coronaire hartziekten of andere ernstige risicofactoren of heterozygote familiale hypercholesterolemie. Stabiele, maximaal te verdragen dosering cholesterolverlagende geneesmiddelen (achtergrondtherapie), LDL-cholesterolconcentratie bij vasten  $\geq 2,6$  mmol/l (100 mg/dl) bij screening en  $\geq 1,8$  mmol (70 mg/dl) 1 week voor randomisatie

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** cholesterolverlagings met simvastatine  $\geq 40$  mg per dag, totaal glyceridenconcentratie  $\geq 5,6$  mmol/l (500 mg/dl) of BMI  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>, of cardiovasculaire gebeurtenissen of een klinisch belangrijke ziekte in de 3 maanden voor screening

**Interventie:** 180 mg/dag bempedoïnezuur vs. placebo

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** procentuele daling van de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie vanaf baseline na 12 weken behandeling met bempedoïnezuur

**Beoogd patiëntenaantal en power:** de onderzoekers berekenden dat om een verschil van 15% te kunnen detecteren met ten minste 95% power er een groepsgrootte van 750 nodig was (500 deelnemers in de bempedoïnezuurgroep en 250 in de placebogroep)

**Randomisatie:** via een interactief web response systeem (2:1 bempedoïnezuur of placebo)

**Blinding:** dubbelblind

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 779 patiënten werden gerandomiseerd naar bempedoïnezuur (955 patiënten) of placebo (257 patiënten). 63,7% was man, gemiddelde leeftijd 64,3 jaar, 95,4% van het witte ras. 94,5% van de patiënten had een cardiovasculaire risicofactor, maar geen heterozygote familiale hypercholesterolemie

met een stabiele, maximaal te verdragen dosering met statinen evt. aangevuld met andere cholesterolverlagers gedurende ten minste 4 weken voor screening

**Trialregistratie:** NCT02991118

**Financiering:** door Esperion Therapeutics (producent bempedoïnezuur)

**Belangenverstrengeling:** 5 van de 10 auteurs

### **CLEAR Harmony<sup>5</sup>**

**Onderzoeksnaam:** Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) Harmony

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:** volwassenen met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen en/of heterozygote familiale hypercholesterolemie met een LDL-cholesterolconcentratie bij vasten  $\geq 1,8$  mmol (70 mg/dl) tijdens de 2 weken durende screeningsperiode

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** gebruik van gemfibrozil, simvastatine  $> 40$  mg, een PCSK9-remmer in de 4 weken voor de aanvang van het onderzoek, bij onvoldoende effect m.b.t. cholesterolverlagings was gebruik van deze middelen na week 24 van het onderzoek weer toegestaan

**Interventie:** 180 mg/dag bempedoïnezuur vs. placebo

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** veiligheid van de behandeling aan de hand van de incidentie van bijwerkingen en verandering in laboratoriumvariabelen gerelateerd aan veiligheid

**Beoogd patiëntenaantal en power:** de onderzoekers berekenden dat om een relatief risico van 2,0 of meer te kunnen detecteren bij een bijwerkingenfrequentie van 1,6 tot 13,6% en de onderste limiet van het betrouwbaarheidsinterval moest groter zijn dan 1, er een groepsgrootte van 1950 nodig was (1.300 deelnemers in de bempedoïnezuurgroep en 650 in de placebogroep). Bij deze groepsgrootte zou het mogelijk moeten zijn om zeldzame bijwerkingen met een frequentie van 0,5% of meer te vinden

**Randomisatie:** methode niet vermeld, stratificatie op intensiteit van de statinetherapie (2:1 bempedoïnezuur of placebo)

**Blinding:** dubbelblind, patiënten en onderzoekerspersoneel

**Geanalyseerde populatie:** alle patiënten die ten minste 1 dosis bempedoïnezuur of placebo hadden gekregen

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** 2.230 patiënten, 1.488 in de bempedoïnezuurgroep, 742 in de placebogroep, gemiddelde leeftijd 66,1 jaar, 73% mannen, 95,9% van het witte ras, 3,5% had heterozygote familiale hypercholesterolemie, 97,6% atherosclerotische ziekten

**Trialregistratie:** NCT02666664

**Financiering:** door Esperion Therapeutics (producent bempedoïnezuur)

**Belangenverstrengeling:** 8 van de 8 auteurs

**Literatuurreferenties**

- EMA. Productinformatie Nilemdo®. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>. Geraadpleegd op 17-03-2022.
- Zorginstituut Nederland. GVS-advies bempedoïnezuur (Nilemdo®) bij volwassenen met de vetstofwisselingsziekten primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/stofwisseling-en-hormoonhuishouding/gvs-advies-bempedoïnezuur-nilemdo>. Geraadpleegd op 17-03-2022.
- Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J.* 2021 May;235:104-112. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.060.
- Nederlandse Internisten Vereniging. Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn 2108. Via: [https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/erfelijke\\_dyslipidemie\\_in\\_de\\_2e\\_en\\_3e\\_lijn/startpagina\\_dyslipidemie.html](https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/erfelijke_dyslipidemie_in_de_2e_en_3e_lijn/startpagina_dyslipidemie.html). Geraadpleegd op 04-04-2022.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019 Mar 14;380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2016 Mar 14;37(11):908-916. doi: 10.1093/eurheartj/ehv641.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy- European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015 May 1;36(17):1012-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
- Schirris TJ, Renkema GH, Ritschel T, Voermans NC, Bilos A, van Engelen BG, et al. Statin-Induced Myopathy Is Associated with Mitochondrial Complex III Inhibition. *Cell Metab.* 2015 Sep 1;22(3):399-407. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.002.
- Ofori-Asenso R, Jakhu A, Zomer E, Curtis AJ, Korhonen MJ, Nelson M et al. Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 May 9;73(6):813-819. doi: 10.1093/gerona/glx169.
- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018 Oct;277:195-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
- Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019 Apr 2;8(7):e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662.
- Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Nov 12;322(18):1780-1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585. Erratum in: *JAMA.* 2020 Jan 21;323(3):282.
- ClinicalTrials.gov. Protocol: Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes). NCT02993406. Via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406?term=CLEAR+outcomes&draw=2&rank=1>. Geraadpleegd op 15-03-2022.
- Z-Index. G-Standaard mei 2022. Via: <https://www.z-index.nl>. Geraadpleegd op 24-05-2022.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

**Redactieteam**

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

**Redactiecommissie**

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr JJ Baalbergen, specialist medische hulpmiddelen | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

**Illustraties**

A. Wansink, tekenaar

**Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu**

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht  
 Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
 Tel. 030 – 727 17 17  
 E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
 Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

**Realisatie**  
 Cross Media Nederland, Schiedam  
 ISSN: 0304-4629