

CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID VAN CANAGLIFLOZINE

mw drs M.A.E. Nieuwhof, dr H.J.E.M. Janssens

Canagliflozine, een SGLT-2-remmer, is één van de vele nieuwe geneesmiddelen bij de behandeling van diabetes type 2. Recent onderzoek naar de cardiovasculaire risico's van canagliflozine ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan de bestaande behandeling, laat zien dat canagliflozine niet onveiliger is dan placebo. Er is binnen deze groep met patiënten met een hoog cardiovasculair risico echter ook geen bewijs gevonden voor een klinisch relevante beschermende werking van canagliflozine. Om bij één patiënt een cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen, moeten meer dan 200 patiënten met canagliflozine worden behandeld. Met de in dit onderzoek gevonden aanwijzing voor extra risico's op amputaties, fracturen en urogenitale infecties is dit dure middel niet aan te bevelen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De toevoeging van canagliflozine aan een bestaande behandeling bij patiënten met diabetes type 2 met een hoog cardiovasculair risico, is even veilig als placebo, maar geeft mogelijk slechts minimaal meer cardiovasculaire bescherming dan placebo.**
- **Om één patiënt te behoeden voor óf overlijden aan een hartvaatziekte óf een niet-fataal hartinfarct óf een niet-fatale beroerte moeten meer dan 200 diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico met canagliflozine worden behandeld.**
- **In dit onderzoek hebben met canagliflozine behandelde diabetespatiënten een groter risico op een been-, middenvoetsbeen- of teenamputatie, op een fractuur en op urogenitale infecties in vergelijking met placebo.**
- **Canagliflozine is vanwege de hoge prijs, het beperkte klinisch relevante cardiovasculaire nut en de potentiële bijwerkingen een vooralsnog niet aan te bevelen behandeloptie voor patiënten met diabetes type 2.**

Inleiding

De cardiovasculaire veiligheid van geneesmiddelen bij diabetes mellitus type 2 staat volop in de belangstelling. Eén van de aanleidingen hiervoor is de publicatie van de richtlijn 'Guidance for Industry' door de Food and Drug

Administration (FDA) in december 2008 over dit onderwerp. In deze richtlijn staan aanbevelingen over de manier waarop fabrikanten in registratie- en postmarketingonderzoek kunnen laten zien dat een nieuw diabetesgeneesmiddel niet is geassocieerd met een toename van cardiovasculaire risico's.¹ In dit artikel worden de resultaten besproken van een in augustus 2017 in het New England Journal of Medicine gepubliceerde gezamenlijke analyse van twee van dergelijke veiligheidsonderzoeken naar canagliflozine.²

Canagliflozine is een SGLT-2-remmer. Het remt reversibel en selectief de natriumglucose-cotransporter-2 in de nier. Dit eiwit reabsorbeert glucose uit de urine naar het bloed en door remming daarvan wordt meer glucose via de urine uitgescheiden.³ Canagliflozine is geregistreerd voor volwassenen met diabetes mellitus type 2, als monotherapie of in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen.⁴

Onderzoek

In de gezamenlijke analyse van twee gerandomiseerde en grotendeels vergelijkbare onderzoeken zijn de cardiovasculaire risico's onderzocht van canagliflozine toegevoegd aan de bestaande behandeling bij cardiovasculair belaste volwassenen met diabetes type 2, beide ten opzichte van placebo.² De dosering van canagliflozine was 100 of 300 mg oraal per dag in de eerste studie, en 100 mg per dag zo nodig opgehoogd tot 300 mg per dag in de tweede studie. De primaire uitkomstmaat voor de gezamenlijke analyse was een samengestelde en bestond uit de eindpunten mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, een niet-fataal hartinfarct of een niet-fatale beroerte. Daarbij werd onderzocht of canagliflozine (onafhankelijk van de gebruikte dosering) niet onveiliger was dan placebo. In het eerste onderzoek waren de cardiovasculaire risico's een primaire uitkomstmaat, in het tweede onderzoek waren de

I · N · H · O · U · D

Cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine	57
Overleving IC-patiënten met delierrisico	60
Protonpompremmers bij zuigelingen	62
Recent onderzoek naar rivaroxaban	64
Negatieve cardiovasculaire effecten bij protonpompremmers	71

cardiovasculaire risico's een extra uitkomstmaat⁵ (naast de primaire uitkomstmaat progressie van albuminurie, hier niet verder besproken).

Onderzoeksnaam: CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)/CANVAS-R (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal)

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind 'event-driven' non-inferioriteitsonderzoek, uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Janssen R&D

Belangenverstrengeling: 10 van de 10 auteurs

Powerberekening: de non-inferioriteitsmarge voor de hazard ratio werd vastgesteld op 1,3, gebaseerd op de aanbevelingen van de FDA. Deze keuze wordt in de richtlijn van de FDA niet onderbouwd. Wanneer non-inferioriteit werd bewezen, werd ook gekeken naar superioriteit. Bij 688 cardiovasculaire gebeurtenissen was de power van het onderzoek ten minste 90%. Superioriteit kon worden vastgesteld als de bovenmarge van het 95%BI niet hoger was dan 1,0

Insluitingscriteria: volwassenen met diabetes type 2 gedefinieerd als een HbA_{1c}-waarde van 7,0 tot 10,5% (53 - 91 mmol/mol), met handhaving van de bestaande behandeling met andere bloedglucoseverlagende middelen. Ingesloten werden patiënten ≥ 30 jaar met een atherosclerotische vasculaire aandoening in de geschiedenis of patiënten ≥ 50 jaar met twee of meer risicofactoren voor een cardiovasculaire aandoening

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat'

Onderzoeksduur: de mediane follow-up was 126,1 weken, de gemiddelde follow-up was 188,2 weken

Randomisatie: via een web-based interactief responsstelsysteem

Aantal patiënten: totaal 10.142 (4.330 in CANVAS en 5.812 in CANVAS-R), 5.795 in de canagliflozinegroep en 4.347 in de placebogroep. De uitval was 224 in de canagliflozinegroep en 184 in de placebogroep. 1.693 patiënten stopten voortijdig de medicatie in de canagliflozinegroep, 1.297 in de placebogroep, resp. 559 (9,7%) en 301 (6,9%) patiënten door bijwerkingen

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 63,3 jaar, 35,8% vrouwen. 65% had een atherosclerotische vasculaire aandoening, 35% had twee of meer risicofactoren voor een cardiovasculaire aandoening

Trial registratienummer: NCT01032629/
NCT01989754

De samengestelde uitkomstmaat mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal hartinfarct of niet-fatale beroerte kwam statistisch significant minder vaak voor in de canagliflozinegroep dan in de placebogroep met een risico (hazard ratio) van 0,86 (95% BI=0,75-0,97) (tabel 1). Canagliflozine was hiermee cardiovasculair gezien even veilig als placebo (niet-inferieur). Met het minder grote cardiovasculaire risico bij het gebruik canagliflozine kon op statistische gronden ook superioriteit worden aangetoond. Voor elk van de drie afzonderlijke uitkomstmaten was er echter geen superioriteit ten opzichte van placebo (tabel 1) en werd gelijkwaardigheid niet getoetst.

Bij analyse van de bijwerkingen (een secundaire uitkomstmaat) bleken er in de canagliflozinegroep twee keer zo veel amputaties van teen, voet of been voor te komen dan in de placebogroep met een hazard ratio van 1,97 (1,41 tot 2,75) en met een incidentie van respectievelijk 6,3 en 3,4 per 1.000 patiëntjaren. Ook fracturen kwamen vaker voor dan bij placebobehandeling (hazard ratio 1,26 [1,04-1,52]) met een incidentie van respectievelijk 15,4 en 11,9 per 1.000 patiëntjaren. Deze bijwerking wordt ook gezien bij andere SGLT-remmers (groepseffect).⁶ Daarnaast kwamen ook urogenitale infecties vaker voor. Bij mannen was de incidentie hiervan bij canagliflozine 34,9 per 1.000 patiëntjaren (placebo 10,8/1.000 pat.jr.) en bij vrouwen 68,8 (placebo 17,5/1.000 pat.jr.).²

Beschouwing

Er kwam nogal wat commentaar op dit onderzoek.⁸ Zo wordt getwijfeld aan de klinische relevantie van het gepresenteerde verminderde risico op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat. Als de gevonden hazard ratio wordt beschouwd als een relatief risico, kan berekend worden dat 217 diabetes type 2-patiënten met canagliflozine behandeld moeten worden om bij één patiënt te voorkomen dat deze óf komt te overlijden aan een hartaandoening, óf een niet-fataal hartinfarct krijgt, óf getroffen wordt door een beroerte. Daarbij moet ook worden aangetekend dat de bewijskracht van een samengestelde uitkomstmaat betrekkelijk is, en dat daaruit geen conclusies kunnen worden getrokken over de afzonderlijke uitkomstmaten (*Gebu 2014;48(7):71-78*).

De uiteindelijke uitvoering van het hele onderzoek (CANVAS en CANVAS-R) verschilde van het initiële onderzoeksprotocol (alleen CANVAS).⁸ Het CANVAS-onderzoek is opgezet als fase-III registratieonderzoek, waarbij ten tijde van de registratie slechts de voorlopige resultaten van de cardiovasculaire veiligheid beschikbaar zouden zijn

Tabel 1. Resultaten cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct of beroerte.²

	Canagliflozine (n = 5.795) (aantal/1.000 pat.jr.)	Placebo (n = 4.347) (aantal/1.000 pat.jr.)	HR canagliflozine t.o.v. placebo
Primaire samengestelde uitkomstmaat*	26,9	31,5	0,86 (0,75-0,97)
Cardiovasculaire mortaliteit	11,6	12,8	0,87 (0,72-10,6) NS
Niet-fataal hartinfarct	9,7	11,6	0,85 (0,69-10,5) NS
Niet-fatale beroerte	7,1	8,4	0,9 (0,71-1,15) NS

* De primaire samengestelde uitkomstmaat bestond uit cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct of niet-fatale beroerte.

HR: hazard ratio, NS: niet significant

geweest. Na registratie zou, volgens de oorspronkelijke opzet, het onderzoek zonder verbreking van de blinding worden vervolgd, omdat er nog onvoldoende patiënten waren ingesloten om met genoeg bewijskracht conclusies te kunnen trekken. Naar aanleiding van een onverwacht effect op het LDL-cholesterol met mogelijk consequenties voor de cardiovasculaire veiligheid bij de lopende FDA-registratieprocedure van het middel, werd de blinding echter deels opgeheven en werd besloten het oorspronkelijke CANVAS-onderzoek te staken. De gevonden statistische bewijskracht van het gestaakte onderzoek schoot tekort voor een definitief oordeel ten aanzien van de cardiovasculaire veiligheid (primaire uitkomstmaat) en om deze statistische kracht alsnog op te kunnen voeren werd in overleg met de FDA een nieuw post-marketingonderzoek begonnen (CANVAS-R). De interventie werd hierbij aangepast (de eerder genoemde afwijkingen in de dosering), en de progressie van albuminurie werd de primaire, en cardiovasculaire veiligheid een toegevoegde uitkomstmaat.

Al met al vergden de opmerkelijke verschillen tussen de oorspronkelijke en de uiteindelijk gehanteerde onderzoekopzet vele aangepaste analyses. De onderzoekers zelf erkennen dat daarmee de kans op vals-positieve bevindingen toeneemt, zeker bij een relatief gering aantal (cardiovasculaire) incidenten.²

Samengevat blijkt dat canagliflozine toegevoegd aan een bestaande diabetesbehandeling wat betreft cardiovasculaire risico's even veilig is als een placebobehandeling. Deze cardiovasculaire veiligheid of bescherming is slechts minimaal meer dan placebo, en daarmee nog niet overtuigend. Meer dan 200 diabetespatiënten moeten met canagliflozine worden behandeld om eventueel één patiënt te behoeden voor of overlijden aan een hartvaatziekte of een niet-fataal hartinfarct of een niet-fatale beroerte. De besproken onderzoeken zijn opgezet als veiligheidsstudies en de resultaten laten zich daarom niet zonder meer vertalen naar conclusies over de werkzaamheid van canagliflozine op cardiovasculaire eindpunten. Aanvankelijk waren deze studies daarvoor niet opgezet. Pas in tweede instantie zou voortgaande patiëntverwerving aangewend worden om cardiovasculaire werkzaamheid aan te kunnen tonen, door gebruik te maken van de datasets van beide onderzoeken.⁸ In de tweede studie (CANVAS-R) was cardiovasculaire werkzaamheid wel een primair onderzoeksdoel (aanvullend aan renale uitkomstmaten), maar conform een andere samengestelde uitkomstmaat dan hierboven genoemd, namelijk 'ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire dood'.⁵ Het uiteindelijk gevonden verschil ten opzichte van placebo doet daarmee vermoeden dat de werkzaamheid van canagliflozine op cardiovasculaire eindpunten

beperkt zal zijn geweest. De gevonden werkzaamheid geldt in elk geval niet automatisch voor alle diabetespatiënten, omdat in de eerste lijn minder dan 40% van hen een cardiovasculaire ziekte heeft (het inclusiecriteria voor het onderzoek).¹⁰ Maar ook de gevonden resultaten uit het veiligheidsonderzoek (non-inferioriteitsopzet) dienen kritisch bekeken te worden vanwege het niet gebruiken van een per-protocol-analyse, het ook hier hanteren van een (wisselende) samengestelde uitkomstmaat, een erg ruime equivalentiemarge (1,3) en een onderzoeksduur (mediaan ca. 2,5 jaar) te beperkt voor incidenten op langere termijn. Samengevat, is dit erg dure middel (tabel 2) met ook aanwijzingen voor extra risico's op amputaties, fracturen en urogenitale infecties niet aan te bevelen.

Literatuurreferenties

1. FDA Guidance for Industry - Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. Via: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. Commentaar in: *N Engl J Med* 2017; 377: 2098.
3. Informatorium medicamentorum 2018. KNMP Den Haag. Via: kennisbank.knmp.nl.
4. Productinformatie canagliflozine (Invokana®). Via: www.ema.europa.eu.
5. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 387-93.
6. EMA PRAC. SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines) EMA/PRAC/637349/2016. Via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002672/WC500230719.pdf.
7. Fernández-Balsells MM, Sojo-Vega L, Ricart-Engel W. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2098.
8. Baglioni P. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2097-8.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Desai M, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 926-935.
10. Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, Van den Brink-Muinen A, Dankers M, Van den Donk M, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening). Juni 2018. Via: www.nhg.org/standaarden.

Tabel 2. Gebruikscijfers en prijzen van canagliflozine, metformine en het meest gebruikte sulfonyleureumderivaat (gliclazide).

Geneesmiddel	merknaam®	DDD (mg)	aantal gebruikers 2016*	vergoedingsprijs/30 dagen (€)**
canagliflozine	Invokana	200	223	88,00
gliclazide	Diamicon, merkloos	60	172.780	2,30-4,99
metformine	Merkloos	2000	641.490	1,56-2,70

* GIP-databank. Raming Zwv-populatie 2016. Via: www.gipdatabank.nl.

** Vergoedingsprijs G-Standaard juli 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

OVERLEVING IC-PATIËNTEN MET DELIERRISICO

Geen nut voor preventief haloperidol

dr H.J.E.M. Janssens

Delier is een ernstig ziektebeeld met verhoogd risico op overlijden. Het komt veel voor bij patiënten die opgenomen zijn op de intensive care (IC). Een delier dient bij deze al kwetsbare patiënten zoveel mogelijk te worden voorkomen. Naast bestrijden van predisponerende factoren is profylactisch intraveneus toegediende haloperidol daarbij niet ongebruikelijk. Onderzoek laat echter zien dat daarmee het verhoogde risico op overlijden (binnen een maand na ontslag) niet verlaagd wordt. Ook lijkt het optreden van een delier zelf er niet mee voorkomen te worden. Er is dan ook geen plaats voor het profylactisch gebruik van haloperidol op de IC.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Delier is een ernstig ziektebeeld met een verhoogd risico op mortaliteit, op korte en lange termijn. Dit geldt ook voor patiënten die een delier krijgen als zij opgenomen zijn op een IC-afdeling. Preventie van een delier is daarom klinisch zeer relevant, zo ook geneesmiddelenonderzoek hiernaar.**
- **Recent Nederlands onderzoek concludeert: medicamenteuze delierpreventie met intraveneus toegediend haloperidol verhoogt de overlevingskansen van IC-patiënten binnen een maand niet. Ook lijkt er geen aanwijzing te zijn dat haloperidol bij hen een delier voorkomt. De incidentie van delier bleef onveranderd hoog (ca. 33%).**
- **Vergelijkbare conclusies kunnen (nog) niet zomaar getrokken worden voor alle op de IC opgenomen patiënten. In het besproken onderzoek werden veel patiënten van deelname uitgesloten op grond van de subjectieve klinische inschatting van de behandelaar. Maar volgens de auteurs is er geen plaats voor profylaxe van een delier met behulp van haloperidol.**
- **Belangrijke nadelen van het profylactisch gebruik van haloperidol bij IC-patiënten werden in dit onderzoek niet gevonden.**
- **Het besproken onderzoek is een mooi voorbeeld dat aantoont dat een logisch lijkende medicamenteuze interventie (haloperidol intraveneus toedienen ter profylaxe van delier) niet automatisch betere zorg betekent (vermindering van een verhoogde kans op toekomstig overlijden).**
- **De aanbeveling is dan ook om te stoppen met deze profylactische medicamenteuze behandeling, zolang er geen bewijs is voor een relevant effect.**

Inleiding

Een delier is een ernstig, acuut optredend ziektebeeld van wisselende intensiteit met soms levensbedreigende gevolgen. Het wordt gekenmerkt door stoornissen in aandacht

en bewustzijn, verandering van cognitie en waarneemstoornissen met de mogelijkheid van paranoïde wanen of hallucinaties.¹ Het kan vooral optreden bij (acuut) ziek geworden oudere patiënten. Belangrijke disponerende factoren zijn ziekenhuisopname, koorts, dehydratie, slecht gehoor of visus, verminderde cognitieve functie en slaapdeprivatie, immobilisatie, gebruik van psychofarmaca en een delier in de voorgeschiedenis (*Gebu* 2014;48(10): 116-117).

Het risico op een delier is ook groot bij patiënten die opgenomen worden op de intensive care (IC), bijvoorbeeld na chirurgie of bij een ernstig neurologisch toestandsbeeld, zoals een CVA of ernstig trauma. Een recente meta-analyse van 19 onderzoeken uit 17 landen vond een gemiddelde incidentie van delier op de IC van 29%.² Een op een IC opgelopen delier is geassocieerd met een langere duur van kunstmatige ademhaling, langere opname op de IC en langere ziekenhuisopname.^{3,4} Over een verhoogd risico op overlijden van IC-patiënten met een delier tijdens opname zijn de bevindingen tegenstrijdig en afhankelijk van het gegeven of er gecorrigeerd is voor de fysieke toestand van de patiënt of verslechtering hiervan voorafgaand aan het delier. Een meta-analyse van 40 prospectieve observationele studies (studiepopulaties van 37 tot 1.824 patiënten, mediaan 185) zonder deze correctie laat wel een verband zien (relatief risico (RR) 2,19 [95% BI= 1,78-2,70]),⁴ maar in één van de ook in deze meta-analyse ingesloten studie waarbij voor dit soort factoren wel werd gecorrigeerd (1.112 deelnemers) bleek de associatie niet significant (hazard ratio (HR) 1,19 [0,75-1,89]).³

Ook wordt een verband verondersteld met een verhoogde mortaliteit na IC-ontslag. In een grote retrospectieve cohortstudie met gegevens van ziektekostenclaims naar aanleiding van een delier stierf 27% (7.104/26.245) van de IC-patiënten met een delier binnen één jaar versus 15% van IC-patiënten zonder delier.⁵ Onder IC-patiënten met een delier was de mortaliteit het hoogst binnen een termijn van 30 dagen na ontslag (HR 4.82 [4,60-5,04]).⁵

Als een delier optreedt op een IC is haloperidol volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care het eerstekeuzemiddel bij de behandeling daarvan.⁶

Bestrijden of beperken van predisponerende risicofactoren met behulp van niet-medicamenteuze maatregelen (vroeg fysiotherapie en mobilisatie, preventie van slaapdeprivatie en dehydratie, gebruik eigen bril of gehoorapparaat) komen op de eerste plaats om delier op een IC te voorkomen.⁶ Om een delier te voorkomen worden ook medicamenteuze behandelingen toegepast, maar de werkzaamheid ervan is nauwelijks onderzocht. Dit artikel bespreekt een recent gepubliceerd Nederlands onderzoek naar het gebruik van haloperidol ter voorkoming van delier bij patiënten op de intensive care.⁷

Onderzoek

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werden circa 1.800 patiënten met een minimale IC-opname van twee dagen ingesloten.⁷ Twee dagen IC-opname beschouwden de auteurs als risicofactor voor het krijgen van

een delier. Deze patiënten hadden bij aanvang van het onderzoek geen verschijnselen van een delier. Zij ontvingen drie maal per dag intraveneus 1 of 2 mg haloperidol of fysiologisch zout als placebobehandeling. De primaire uitkomstmaat was de mortaliteit na 28 dagen. Secundaire uitkomstmaten waren, onder andere, overlijden binnen 90 dagen, delierincidentie, tijd tot aan optreden van een eventueel delier, de noodzaak tot een open behandeling met haloperidol wanneer er toch een delier optrad en de incidentie van bijwerkingen.

Onderzoeksnaam: REDUCE: pRophylactic haloperidol Use for delirium in iCu patiEnts with a high risk for delirium

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in 21 Nederlandse ziekenhuizen

Financiering: het onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door een subsidie van ZonMW (programma 'Goed Gebruik Geneesmiddelen')

Powerberekening: gebaseerd op een conservatieve schatting van de hazard ratio (0,85) dan die in een eerdere studie gevonden werd (0,80) voor de mortaliteit na 28 dagen waren er 715 patiënten per groep nodig voor een power van 80% en een betrouwbaarheidsinterval van 95%

Insluitlecriteria: een verwacht verblijf op een IC van minimaal twee dagen, waarbij de eerste behandelaar oordeelde over het belang van de aanwezigheid van de vastges telde uitsluitingscriteria

Belangrijke uitsluitingscriteria: ernstige acute neurologische conditie, pre-existent delier, dementie, alcoholmisbruik, psychiatrische ziekte of gebruik van antipsychotica, klinisch relevante hartritmestoornis, verwacht overlijden binnen twee dagen

Onderzoeksduur: 28 dagen voor de primaire uitkomstmaat en tot 90 dagen voor secundaire uitkomstmaten

Randomisatie: haloperidol 1 mg, haloperidol 2 mg en placebo (1:1:1) zonder vermelding hoe de randomisatie werd bepaald

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Aantal patiënten: in totaal 1.796, 350 in de 1 mg-groep, 732 in de 2 mg-groep en 707 in de placebogroep

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 67 jaar, ca. 40% vrouw, ca. 80% was een spoedopname, bij 65-70% was kunstmatige beademing nodig, bij ca. 40% was sprake van een acute respiratoire insufficiëntie en bij ca. 35% van een sepsis, ca. 45% was geopereerd en ca. 50% werd behandeld voor een ernstig ziektebeeld

Trialregistratie: NCT01785290

Het preventief toedienen van haloperidol bleek geen gunstig effect te hebben op de mortaliteit. Het mediane aantal dagen dat patiënten overleefden was 28 van de 28 dagen in zowel de groep die 2 mg haloperidol kreeg als in de placebogroep (HR 1,003, [0,78-1,30]). Ook in de overlevingsratio's werd geen statistisch significant verschil

gevonden met 83,3% voor de 2 mg-groep versus 82,7% voor de placebogroep.

Ook voor de secundaire uitkomstmaten werd geen significant verschil gevonden. De incidentie van een delier was in beide groepen gelijk: 33,3% in de haloperidolgroep en 33,0% in de placebogroep. Volledige analyse van de 1 mg-groep was niet mogelijk. Na interne tussentijdse geblindeerde veiligheidsanalyse werd de inclusie van patiënten in deze groep gestaakt vanwege een mogelijk veiligheidsrisico, dat achteraf als klinisch irrelevant werd beschouwd. Vijf ernstige bijwerkingen werden gemeld, waaronder in elk van de drie groepen één maal overlijden. De ernstige bijwerkingen konden niet in verband gebracht worden met de medicatie. De overige gerapporteerde bijwerkingen waren gelijkmatig verdeeld over de drie groepen. Ook de verschillende sub-analyses in van tevoren gedefinieerde subgroepen leverde geen statistische verschillen. De auteurs concluderen dat op basis van de door hen niet gevonden verschillen er geen argumenten zijn voor het profylactisch gebruik van haloperidol bij ernstig zieke patiënten opgenomen op de IC.⁷

Beschouwing

Omdat delier een ernstig verloopend ziektebeeld kan zijn, is preventie ervan belangrijk op de IC, omdat het daar veel voorkomt en met verhoogde kans op mortaliteit. Het besproken onderzoek laat zien dat medicamenteuze preventie met haloperidol geen effect heeft op het overlijdensrisico, terwijl ook het risico op een delier zelf er niet mee voorkomen lijkt te worden. De resultaten zijn niet zomaar te extrapoleren naar alle IC-patiënten. Veel potentiële studiedeelnemers werden uitgesloten op basis van het klinische oordeel van de eerste behandelaar over mogelijke risico's (in 35,7% van de gevallen in verband met het actuele acute neurologische toestandsbeeld). Andere beperkingen waren de vroegtijdige stop van het onderzoek in de haloperidol-1 mg-groep, mogelijke onderdosering, ontbrekende data voor secundaire uitkomstmaten en de insluiting van IC-patiënten met een ernstig ziektebeeld bij wie haloperidol onvoldoende effect gehad zou kunnen hebben in verband met het te zeer aangedaan zijn van de hersenen. Volgens de auteurs zijn deze beperkingen echter in de subgroepanalyses te relativiseren.⁷

Een logisch lijkende medicamenteuze interventie (haloperidol intraveneus toedienen ter profylaxe van een delier) blijkt in dit onderzoek niet automatisch tot betere zorg te leiden (voorkomen van delier en vermindering van een verhoogde kans op toekomstig overlijden). Een aanbeveling om te stoppen met deze profylactisch medicamenteuze behandeling is gerechtvaardigd.

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl.

PROTONPOMP REMMERS BIJ ZUIGELINGEN

Nieuw argument om niet voor te schrijven

dr T.W. de Vries, dr H.J.E.M. Janssens

Zuigelingen blijken toenemend protonpompremmers (PPI's) te gebruiken voor voeding gerelateerde klachten, die grotendeels fysiologisch zijn. Zelfs als klachten gebaseerd zijn op een werkelijke gastro-oesofageale refluxziekte is er geen bewijs uit gerandomiseerd onderzoek van werkzaamheid van PPI's bij zuigelingen. Bovendien blijkt uit nieuw onderzoek dat PPI-gebruik door zuigelingen geassocieerd is met allergische aandoeningen op latere leeftijd. Met aanvullend het gegeven dat ieder PPI-recept voor een zuigeling off label is, zijn er genoeg redenen om te stoppen met het voorschrijven van PPI's aan zuigelingen. Misschien geldt dit in uitzonderingsgevallen niet in de tweede lijn als er sprake is van relevante nadelen voor het kind.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Het teruggeven van voeding door zuigelingen (regurgitatie) en gastro-oesofageale reflux zijn fysiologisch en behoeven geen medicamenteuze behandeling. Gerandomiseerd onderzoek naar medicamenteuze behandeling toont ook geen bewijs van werkzaamheid hiervoor.**
- **Bij kinderen met een gastro-oesofageale refluxziekte die onvoldoende reageren op niet-medicamenteuze maatregelen en bloed spugen of slecht groeien zijn PPI's volgens de richtlijnen van kinderartsen een therapeutische optie, ondanks dat ook daarvoor geen bewijs bestaat uit placebogecontroleerde studies.**
- **Huisartsen wordt afgeraden PPI's voor te schrijven aan zuigelingen en dit eventueel over te laten aan kinderartsen als niet-medicamenteuze alternatieven onvoldoende effect hebben**
- **De recent gevonden opvallende associatie met toekomstige allergieën moet voor kinderartsen weer extra reden zijn om maximaal terughoudend te zijn bij het voorschrijven van PPI's aan zuigelingen.**
- **PPI's zijn niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Een voorschrift aan hen moet als off label beschouwd worden. Dit impliceert verplichtingen van adequaat informeren van de ouders (dus ook over het ontbreken van het bewijs van werkzaamheid) en hun expliciete toestemming. Zorgvuldige registratie in het dossier wordt sterk aanbevolen.**

Inleiding

Protonpompremmers (PPI's) behoren tot de meest voorgeschreven middelen en worden toegepast bij veel indicaties, ook zonder dat zij daarvoor altijd officieel geregistreerd zijn. Dat geldt in bijzonder voor zuigelingen. Er is geen enkele PPI (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol,

esomeprazol, rabeprazol) in Nederland geregistreerd voor toepassingen bij kinderen jonger dan 1 jaar.¹

Het aantal PPI-gebruikers van 0 tot en met 4 jaar nam in Nederland de laatste jaren opvallend toe van ca. 4.000 kinderen in 2006 tot ca.12.000 in 2011. In 2012 was er een terugval naar ca. 8.000 kinderen, nadat de basisverzekering PPI's alleen nog vergoedde bij chronisch gebruik langer dan zes maanden. In 2014 is het aantal kinderen dat PPI's gebruikt weer toegenomen tot ca. 9.000. Demografisch gezien nam het aantal 0- tot en met 4-jarigen in diezelfde periode juist af.²

In een vorig jaar uitgebracht rapport van de Gezondheidsraad dat de minister moest informeren over achtergronden van deze volumegroei van PPI's onder zuigelingen werd vermeld dat ongerustheid van ouders (mogelijk versterkt door de sociale media), overdiagnostiek en overbehandeling de oorzaak zouden zijn.²

Gastro-oesofageale refluxziekte is teruggeven van voeding of spugen met hinderlijke klachten en/of symptomen zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigeren, groeivertraging of bloed opgeven.³

Gastro-oesofageale reflux is de terugvloed van maaginhoud in de slokdarm, een normaal fysiologisch proces dat verschillende keren per dag optreedt bij gezonde zuigelingen, kinderen en volwassenen, doorgaans minder dan drie minuten durend en meestal na de maaltijd.³

Regurgitatie is het teruggeven van voeding dat in de eerste drie maanden bij 40 tot 50% van de zuigelingen ten minste eenmaal per dag voorkomt en bij meer dan 90% van de zuigelingen spontaan binnen 1 jaar vanzelf verdwijnt.³

Niet-medicamenteuze adviezen (bij elk van bovengenoemde situaties): voorlichting en geruststelling van de ouders, het geven van kleinere porties voeding en voedsel indikken (bijvoorbeeld met Johannesbroodpitmeel).

De toename van het aantal zuigelingen dat PPI's gebruikt is des te opmerkelijker als men zich realiseert dat bewijs van werkzaamheid uit gerandomiseerde studies ontbreekt. In een systematisch literatuuronderzoek naar de effectiviteit van PPI's bij kinderen jonger dan 1 jaar met gastro-oesofageale refluxziekte en/of oesofagitis, waarin vijf placebogecontroleerde studies konden worden meegenomen, vond men geen verschil in effectiviteit ten opzichte van placebo.⁴ Recent werd dit herbevestigd in een systematisch literatuuronderzoek ten bate van de vernieuwde Amerikaanse richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van gastro-oesofagelae reflux bij kinderen op basis van zes studies (drie nieuwe studies in vergelijking met voornoemde systematische review).⁵

PPI's worden ook voorgeschreven aan kinderen die overmatig huilen ('huilbaby's') in de veronderstelling dat dit veroorzaakt kan worden door gastro-oesofageale reflux.⁶ Uit een systematische review bleek dat het gebruik van

omeprazol wel een effect heeft op de zuurgraad, maar niet op het huilen.⁶ Dat PPI's geen effect hebben op huilen als uitkomstmaat bleek ook uit het recente Amerikaanse systematische literatuuroverzicht.⁵

De richtlijn voor huisartsen, de NHG-Standaard Zwangerschap en Kraamperiode, raadt huisartsen af PPI's voor te schrijven aan zuigelingen.⁷ Volgens de 'Richtlijn Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar' van de Nederlandse Vereniging van Kinderartsen (NVK) is er alleen een plaats voor PPI's bij de behandeling van kinderen met gastro-oesofageale refluxziekte, als niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende effectief zijn en de zuigeling symptomen laat zien als bloedbraken of groeivertraging.³ PPI's zijn volgens de NVK-richtlijn niet geïndiceerd bij de behandeling van kinderen die regurgiteren of als er sprake is van gastro-oesofageale reflux.

PPI's zijn niet zonder risico's en kunnen bij langdurig gebruik door directe beïnvloeding van de maagzuurhuishouding nadelige gevolgen hebben. PPI-gebruik door volwassenen wordt in observationele studies geassocieerd met nierschade, (darm)infecties, osteoporose, hartinfarct, CVA en verhoogde sterfttekans (*Gebu 2009;43(4):37-43; Gebu 2016;50(11):126-127; Gebu 2018;52(7-8):71-72*). In het Kinderformularium wordt gewaarschuwd voor respiratoire bijwerkingen en koorts bij kinderen. Recent werd nieuw onderzoek gepubliceerd naar een mogelijke associatie tussen het gebruik van PPI's door zuigelingen en het ontstaan van allergische aandoeningen in de toekomst, dat hierna besproken zal worden.⁸

Onderzoek

Een groot cohort van Amerikaanse kinderen werd onderzocht.⁹ Van deze kinderen waren anonieme gegevens tussen 2001 en 2013 uit medische dossiers beschikbaar. De gegevens betroffen alle aan deze kinderen voorgeschreven geneesmiddelen vanaf een leeftijd van 35 dagen tot 1 jaar oud, en alle bij hen gestelde diagnoses. Kinderen die als zuigeling PPI's hadden gehad in de eerste zes levensmaanden werden na een gemiddelde follow-up van 4,5 jaar vergeleken met kinderen die in de eerste zes maanden geen enkel medicament hadden gehad. De uitkomstmaat was het hebben van een allergische aandoening uitgedrukt als een hazard ratio (HR) ten opzichte van hen die geen geneesmiddelen kregen.

Soort onderzoek: retrospectief patiëntgecontroleerd cohortonderzoek met anonieme databankgegevens van een ziektekostenverzekeringsmaatschappij voor Amerikaanse militairen

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Insluitingscriteria: zuigelingen die in de eerste zes levensmaanden een PPI voorgeschreven gekregen hadden of zuigelingen die geen enkel geneesmiddel kregen in de eerste zes levensmaanden

Belangrijke uitsluitingscriteria: een allergische aandoening vastgesteld in de eerste zes maanden

Analyse van de resultaten: Cox-proportional hazard regressieanalyse, gecorrigeerd voor vroeggeboorte, keizersnede, geslacht, gebruik van antacida en antibiotica en mogelijke interacties, ter bepaling van hazard ratio's met 95% betrouwbaarheidsintervallen

Onderzoeksduur: follow-up van minimaal 4,5 jaar

Aantal patiënten: 13.687 kinderen met een PPI-voorschrift en 611.370 zonder medicatievoorschrift in de eerste zes levensmaanden

Patiëntkenmerken: patiënten werden geselecteerd uit een cohort van 792.130 kinderen van Amerikaans militair personeel (49.9% meisjes), 75.5% gebruikten lansoprazol

De voor verschillende factoren gecorrigeerde hazard ratio van het ontwikkelen van een voedselallergie (waarvoor dan ook) bedroeg 2,59 (95% BI=2,25-3,0), een anafylaxie 1,45 (1,22-1,73), astma 1,41 (1,31-1,52), eczeem 1,44 (1,07-1,17), allergische rhinitis 1,44 (1,36-1,52).

Als verklaring voor de gevonden associatie veronderstellen de auteurs dat de door PPI's veranderde maagzuurhuishouding het darmmicrobioom nadelig beïnvloedt.⁸

Beschouwing

Het hier besproken onderzoek toont een associatie aan tussen het ontstaan van verschillende allergische aandoeningen bij kinderen en het gebruik van PPI's op zuigelingenleeftijd. De gevonden verbanden zijn wellicht niet spectaculair en zijn niet zomaar als causaal te duiden, en het observationele onderzoeksdesign heeft zijn beperkingen (risico van onbekende confounders). Men dient zich echter af te vragen of het ethisch is zuigelingen bloot te stellen aan een mogelijk risico, hoe klein ook, van een geneesmiddel zonder bewezen werkzaamheid. Daarbij dient een voorschrijver zich te realiseren dat een PPI-recept voor een zuigeling off label is. PPI's zijn in Nederland namelijk niet geregistreerd voor zuigelingen. Dit impliceert wettelijke verplichtingen voor de voorschrijver.⁹

Al met al zijn er genoeg redenen om aan zuigelingen geen PPI's meer voor te schrijven. Misschien blijven er enkele uitzonderingsgevallen in de tweede lijn, als er sprake is van voor het kind klinisch relevante nadelen die toe te schrijven zijn aan een echte gastro-oesofageale refluxziekte.

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl.

RECENT ONDERZOEK NAAR RIVAROXABAN

Geen reden voor uitbreiding indicatiestelling

mw S. van der Heijden MSc, dr H.J.E.M. Janssens

De sterke toename van het aantal gebruikers van direct werkende antistollingsmiddelen (DOAC's), zoals bij rivaroxaban in Nederland, is opmerkelijk. Het betreft geneesmiddelen met een onbewezen meerwaarde boven de gangbare Nederlandse antistollingsbehandeling, en met nog steeds onzekere risico's en bijwerkingen. Een update over onderzoeken naar rivaroxaban laat zien dat bewijs voor voldoende werkzaamheid en veiligheid voor nieuw onderzochte indicaties niet is gevonden. Voor de indicatie 'verlengde antistolling tot 30 dagen bij een knie- of heupvervangende operatie' lijkt acetylsalicylzuur (100 mg) even veilig en effectief, een interessante bevinding die uitnodigt tot verder onderzoek. Daarnaast is er voor rivaroxaban geen direct werkende antagonist beschikbaar in geval van ongewenste bloedingen. Opnieuw adviseert het Ge-Bu artsen ten bate van hun patiënten terughoudend te zijn met voorschrijven van DOAC's waaronder rivaroxaban.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Rivaroxaban heeft onmiskenbaar zijn weg gevonden in de Nederlandse medische praktijk, bij een beperkt aantal geregistreerde indicaties: bij een VTE (veneuze trombo-embolie, behandeling en preventie), en ter preventie van trombusvorming bij atriumfibrilleren zonder hartklepafwijking of comorbiditeit en na een acuut coronair syndroom gecombineerd met een trombocytenaggregatieremmer.**
- **Het is opvallend hoe het aantal gebruikers van rivaroxaban zo heeft kunnen toenemen in Nederland, aangezien de werkzaamheid en veiligheid zelden of nooit werd vergeleken met Nederlandse standaardzorg.**
- **Resultaten van onderzoek naar de werkzaamheid van rivaroxaban bij indicaties die niet in Nederland geregistreerd zijn (langdurige antistolling na elke VTE, secundaire cardiovasculaire preventie in combinatie met acetylsalicylzuur en secundaire cardiovasculaire preventie bij een beroerte met onbekende oorzaak) waarbij het werd vergeleken met acetylsalicylzuur zijn teleurstellend. Het risico op bloedingen bleek vaak groter.**
- **Bij de geregistreerde indicatie van rivaroxaban voor verlengde antistolling tot 30 dagen na een initiële antistolling bij een knie of heup vervangende operatie lijkt acetylsalicylzuur (100 mg) even veilig en effectief als rivaroxaban. Een interessante bevinding die uitnodigt tot verder onderzoek, zeker uit kostenoverwegingen.**
- **Er is nog geen directe antagonist van rivaroxaban die ingezet kan worden bij overdosering of het optreden van ernstige bloedingen.**
- **Al met al zijn er nog steeds voldoende redenen om terughoudend te blijven met het voorschrijven van direct werkende antistollingsmiddelen (DOAC's) zoals rivaroxaban.**

Inleiding

In 2016 verschenen twee hoofdartikelen in het Ge-Bu waarin de werkzaamheid werd besproken van de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's), waaronder dabigatran (*Gebu 2016;50(3):28-34*), een directe trombineremmer, en apixaban, edoxaban en rivaroxaban de directe remmers van de actieve vorm van stollingsfactor X (*Gebu 2016;50(4):41-50*). De conclusie was indertijd dat de balans tussen de werkzaamheid en de bijwerkingen van de DOAC's niet voldoende was uitgekristalliseerd. In het bijzonder onderzoek naar de veiligheid op langere termijn ontbrak. Een vooraanstaande plaats in de richtlijnen was daarmee niet zomaar gerechtvaardigd.

Onder de DOAC's heeft rivaroxaban in Nederland een vooraanstaande positie verworven. Het aantal gebruikers nam toe met een stijging van 69% in 2015 en 64% in 2016 (tabel 1). Naar verwachting zet deze stijging door in 2017 en 2018.

Geregistreerde indicaties van rivaroxaban in Nederland

- behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) (minimaal 3 maanden, eerste 3 weken 1 maal per dag 15 mg, vervolgens 1 maal per dag 20 mg)
- preventie van een recidief van VTE (1 maal per dag 10-20 mg)
- preventie van atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom (STEMI, non-STEMI, instabiele angina pectoris), in combinatie met acetylsalicylzuur met of zonder clopidogrel (2 maal per dag 2,5 mg)
- preventie van een CVA of systemische embolie ten gevolge van atriumfibrilleren bij patiënten zonder hartklepafwijkingen met één of meer risicofactoren (1 maal per dag 20 mg)
- profylaxe van VTE bij electieve totale heup- of knievervangende operatie (1 maal per dag 10 mg, 5 weken bij een heupoperatie, 2 weken bij knieoperatie)¹

In de afgelopen twee jaar zijn verschillende gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken gepubliceerd naar de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban. Vier van deze onderzoeken naar het gebruik van rivaroxaban bij respectievelijk veneuze trombo-embolie, stabiel atherosclerotisch vaatlijden, beroerte met onbekende oorzaak en gewrichtsvervangende operaties worden hierna besproken en beschouwd. Daarnaast is er aandacht voor de farmacodynamische aangrijpingspunten van de verschillende trombocytenaggregatieremmers en anticoagulantia en is er een begrippenlijst. Op basis van deze informatie is de Ge-Bu Plaatsbepaling geformuleerd.

Tabel 1. Aantal gebruikers van rivaroxaban in Nederland.*

	2012	2013	2014	2015	2016
Rivaroxaban	10.608	12.718	20.620	34.751	56.914

* Kennisbank Geneesmiddeleninformatieproject (www.gipdatabank.nl) van Zorginstituut Nederland.

Trombusvorming

De initiatie van trombotenaggregatie (aan de vaatwand vastplakken en samenklonteren van trombocyten), trombocytenactivatie (synthese en activeren van stollingsfactoren) en de uiteindelijke bloedstolling (waaronder trombusvorming) gebeurt onder alle omstandigheden door middel van de expositie van weefselfactor ('tissue factor', tromboplastine) aan bloed (trombocyten) (*Gebu 2016;50(3):28-34, Gebu 2005;39(3):25-32*). Weefselfactor bevindt zich onder het oppervlak van het endotheel, in monocyten en macrofagen. Het komt in geval van vaatwandbeschadiging of bijvoorbeeld bij rupturen van een atherosclerotische plaque (vol met monocyten en macrofagen) in contact met bloed. Weefselfactor bindt zich aan in het bloed aanwezige stollingsfactor VII (één van de aangrijpingspunten van cumarinederivaten), dat hierdoor activeert tot factor VIIa. Het weefselfactor-factor-VIIa-complex kan daarna stollingsfactor X activeren tot factor Xa (aangrijpingspunt rivaroxaban, apixaban, edoxaban) dat protrombine (stollingsfactor II) omzet (één van de aangrijpingspunten cumarine-derivaten) in het actieve trombine (factor IIa). Trombine (aangrijpingspunt dabigatran) is het eindenzym van de stollingscascade en zet fibrinogeen om in het onoplosbare fibrine (waardoor aggregatie). Zie ook het figuur in *Gebu 2016;50(3):28-34*.

Trombine versterkt de eigen werking onder andere door de bloedplaatjes aan te zetten tot de afgifte van adenosine-difosfaat (ADP). Extracellulair (actief) ADP, dat normaal snel intracellulair opgenomen wordt (aangrijpingspunt dipyridamol), stimuleert de zogenaamde P2Y₁/P2Y₁₂ receptoren. Deze receptoren zorgen ervoor (aangrijpingspunt clopidogrel) dat fibrinogeen bindende receptoren aan het celoppervlak van de trombocyt meer tot expressie komen met onderlinge hechting van bloedplaatjes als gevolg. Ook activeren zij het enzym cyclo-oxygensae-1 (COX-1) (aangrijpingspunt acetylsalicylzuur) waardoor tromboxaan A₂ (TxA₂) gevormd wordt. TxA₂ heeft een trombocytenaggregatie en -activatie verhogend effect.^{2,3}

Behalve door een vaatwandletsel of scheuring van een atherosclerotische plaque kan de vorming van een trombus ook uitgelokt worden door een verandering in de bloedstroom (bijvoorbeeld bij atriumfibrilleren of in de aderen van de benen bij langdurige immobiliteit) of een abnormale coagulatie van het bloed (bijvoorbeeld in de latere stadia van de zwangerschap of tijdens de bevalling).²

Afhankelijk van de locatie (en de stroomsnelheid van het bloed) heeft de trombus een andere samenstelling en zijn er verschillende gevolgen. Een arteriële trombus (bijvoorbeeld vastgeplakt op een beschadigde atherosclerotische vaatwand) bestaat voornamelijk uit erythrocyten in een fibrinenetwerk en kan bij arterieafsluiting stroomafwaarts weefselnecrose veroorzaken (infarct).² Bij een veneuze trombus (gewoonlijk onder omstandigheden van geringe bloedstroomsnelheid) is meestal een kleine hoeveelheid bloedplaatjes en een grote hoeveelheid fibrine betrokken, waar een

stolsel zich als een staart met de stroming mee vormt. Deze trombus kan de vene afsluiten en oedeemvorming vormen in de stroomopwaarts gelegen weefsels met de klinische kenmerken van een diepe veneuze trombose (DVT). Een trombus of een deel ervan kan losraken en stroomafwaarts een embolie vormen. Een veneuze embolie kan zich manifesteren in de longslagader (longembolie). Een trombus ontstaan in het linker gedeelte van het hart (bijvoorbeeld bij atriumfibrilleren) of halsslagader kan als losgeraakte embolie elk ander orgaan treffen en in het bijzonder de hersenen. Een embolie sluit een in het verloop steeds nauwer wordende arterie af met vitale consequenties (necrose of infarct) voor de stroomafwaarts gelegen weefsels of organen, met bijvoorbeeld een beroerte als gevolg.

Begrippen

Veneuze trombo-embolie (VTE): Veneuze trombo-embolie of veneus-trombotische embolie wordt gebruikt als overkoepelende term voor diep veneuze trombose (meestal in een been) en longembolie.⁴

Systemische embolie: Afsluiting van een perifere arterie, coronaire arterie of cerebrale arterie door een embolie.

Uitgelokte VTE: Bij een uitgelokte of secundaire VTE is er sprake van een duidelijke risicofactor, zoals een recente operatie, langdurige immobiliteit, zwangerschap en kraambed, trauma of maligniteit. Deze risicofactoren zijn meestal tijdelijk aanwezig en bij afwezigheid van deze risicofactor is de kans op recidief klein.⁴

Idiopathische VTE: Bij een idiopathische of primaire VTE is er geen sprake van eerder genoemde risicofactoren en is een aanleiding onbekend. Factoren die betrokken kunnen zijn bij een idiopathische VTE zijn hoge leeftijd, eerder doorgemaakte VTE of trombofilie. Het risico op recidief is bij de idiopathische VTE hoger.⁴

Grote bloeding: De 'International Society on Thrombosis and Hemostasis' (ISTH) heeft criteria opgesteld voor de grootte van bloedingen voor het gebruik in onderzoek. Een grote bloeding wordt daarin gedefinieerd als een fatale bloeding, een symptomatische bloeding in een kritiek gebied of orgaan (zoals intracranieel, intraspinaal, intra-oculair, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal, of intramusculair met het compartimentsyndroom) en/of bloeding die een daling van het hemoglobine van 2 gram per deciliter (1,24 mmol/L) of meer als gevolg heeft of waarvoor minimaal 2 eenheden transfusie van heel bloed of trombocyten nodig zijn.⁵

Klinisch relevante niet-grote bloedingen: Een klinisch relevante niet-grote bloeding wordt door het ISTH gedefinieerd als een symptoom of teken van bloeding, die niet voldoet aan de criteria voor een grote bloeding, die medische interventie vereist door een professional uit de gezondheidszorg, hospitalisatie of een verhoogd niveau van zorg nodig heeft en door middel van lichamelijk onderzoek geëvalueerd moet worden.⁶

Veneuze trombo-embolie

In een gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek werd de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban 1 maal per dag 10 mg en 1 maal per dag 20 mg onderling en met acetylsalicylzuur 1 maal per dag 100 mg vergeleken bij patiënten die, na een initiële behandeling met een cumarinederivaat of een DOAC voor een VTE, nog een extra jaar werden doorbehandeld om een recidief VTE te voorkomen (secundaire preventie). De primaire samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid was het optreden van 'een fatale VTE of een niet-fatale VTE of een onverklarde sterfte waarbij longembolie niet kon worden uitgesloten'. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was het aantal grote bloedingen, gedefinieerd volgens de ISTH-criteria (zie kader). De secundaire uitkomstmaten waren het aantal patiënten met een afzonderlijk fataal VTE, een afzonderlijk VTE, een myocardinfarct, ischemische beroerte of systemische embolie, en het optreden van een klinisch relevante niet-grote bloeding.⁷

Onderzoeksnaam: EINSTEIN CHOICE: acroniem niet uitgelegd

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Bayer Pharmaceuticals

Belangenverstrengeling: 20 van de 20 auteurs

Insluitingscriteria: ≥ 18 jaar, DVT of een longembolie (ongeacht de oorzaak en of het een recidief was of niet) en aansluitend behandeld met anticoagulantia gedurende 6 tot 12 maanden

Belangrijke uitsluitingscriteria: contra-indicatie voor continuering met anticoagulantia, indicatie voor plaatjesaggregatieremmers of anticoagulantia in therapeutische dosering

Powerberekening: het aantal verwachte gebeurtenissen bij acetylsalicylzuur was 5%. Om een relatieve risicoverlaging van respectievelijk 60 en 70% bij rivaroxaban 10 en 20 mg vast te kunnen stellen met een power van 90% werd berekend dat minimaal 2.850 patiënten nodig waren. Door een lagere incidentie van de primaire uitkomstmaat dan vooraf ingeschat, werd het aantal benodigde patiënten in de loop van het onderzoek vastgesteld op 3.300

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat'

Onderzoeksduur: 6 tot 12 maanden voor de interventie met aansluitend 30 dagen follow-up

Aantal patiënten: 3.365, waarvan 1.107 in de groep met rivaroxaban 20 mg, 1.127 in de groep met rivaroxaban 10 mg en 1.131 in de acetylsalicylzuurgroep

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 58,5 jaar, 55,4% mannen, 50,7% had een DVT, 33,5% had een longembolie, 15,3% had een DVT en longembolie, 58,7% van de VTE waren uitgelokt en in 17,5% was het een recidief

Trial registratie: NCT02064439

Uit de resultaten blijkt dat bij een vervolgbehandeling met rivaroxaban 20 mg of 10 mg significant minder vaak een fataal VTE of een niet-fataal VTE, of een onverklarde sterfte waarvoor longembolie niet kon worden uitgesloten, optreedt in vergelijking met acetylsalicylzuur (tabel 2). Het verschil tussen de twee rivaroxabangroepen was niet significant. De auteurs hebben berekend dat er 33 patiënten gedurende een mediane follow-up van ongeveer 1 jaar (NNT 33) met rivaroxaban 20 mg in plaats van met acetylsalicylzuur moeten worden behandeld om één geval van 'of fataal VTE of niet-fataal VTE of sterfgeval waarbij longembolie als oorzaak niet uitgesloten kon worden' te voorkomen. De NNT voor de behandeling met 10 mg rivaroxaban in vergelijking met acetylsalicylzuur was 30.

Het aantal ernstige bloedingen was niet significant verschillend tussen de groepen. Als alle bloedingen werden opgeteld (grote bloedingen en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen) kwamen deze ook niet vaker voor in de rivaroxaban 20 mg groep in vergelijking met acetylsalicylzuur. Ook de andere secundaire uitkomstmaten waren niet verschillend.⁷

Stabiel atherosclerotisch vaatlijden

Voor een onderzoek naar de werkzaamheid bij patiënten met stabiel atherosclerotisch vaatlijden werd rivaroxaban (2 maal per dag 5 mg) vergeleken met rivaroxaban (2 maal per dag 2,5 mg) toegevoegd aan acetylsalicylzuur (1 maal per dag 100 mg) en met acetylsalicylzuur (1 maal per dag 100 mg) ter voorkoming van een (nieuw) cardiovasculaire ziekte (secundaire preventie). De primaire samengestelde uitkomstmaat voor de effectiviteit was 'of overlijden door cardiovasculaire aandoeningen of het krijgen van een beroerte of het krijgen van een myocardinfarct'. De belangrijkste uitkomstmaat op veiligheid was het krijgen van een grote bloeding, waarbij de onderzoekers de definitie van de ISTH (zie kader) hadden verbreed. Naast de ISTH-criteria werden ook alle bloedingen die een bezoek aan de spoedeisende hulp vereisten als een grote bloeding gezien.⁸

Tabel 2. Resultaten aantal VTE en bloedingen.⁷

	Rivaroxaban 20 mg (n = 1107)	HR vs. ASA (95% BI)	HR vs. rivaroxaban 10 mg (95% BI)	Rivaroxaban 10 mg (n = 1127)	HR vs. ASA (95% BI)	ASA (n = 1131)
VTE	17 (1,5)	0,34 (0,20-0,59)	1,34 (0,65-2,75) NS	13 (1,2)	0,26 (0,14-0,47)	50 (4,4)
Grote bloeding	6 (0,5)	2,01 (0,50-8,04) NS	1,23 (0,37-4,03) NS	5 (0,4)	1,64 (0,39-6,84) NS	3 (0,3)
Grote bloeding en klinisch-relevante niet-grote bloeding	36 (3,3)	1,59 (0,94-2,69) NS	1,37 (0,83-2,26) NS	27 (2,4)	1,16 (0,67-2,03) NS	23 (2,0)

Getallen zijn aantallen patiënten (%), tenzij anders aangegeven. ASA = acetylsalicylzuur, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

Onderzoeksnaam: COMPASS Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Bayer Pharmaceuticals

Belangenverstrengeling: 37 van de 49 auteurs

Insluitingscriteria: volwassenen met stabiel atherosclerotisch vaatlijden, coronair en/of perifeer. Patiënten met enkel perifeer arterieel vaatlijden dienden ≥ 65 jaar te zijn of ≤ 65 jaar met bewezen atherosclerose in ten minste twee vaatbedden of ten minste twee additionele risicofactoren, zoals roken, diabetes mellitus of hartfalen

Belangrijke uitsluitingscriteria: hoog risico op bloedingen, een recent herseninfarct of hersenbloeding en hartfalen met ejection fractie $< 30\%$ of 'New York Heart Association' (NYHA) klasse III of IV

Powerberekening: het aantal verwachte gebeurtenissen was 3,3 per 100 persoonsjaren. Om een 20% lager risico vast te kunnen stellen met een power van 90% werd berekend dat minimaal 2.200 gebeurtenissen nodig waren

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat'

Onderzoeksduur: de gemiddelde follow-up was 23 maanden

Aantal patiënten: 27.395 patiënten zijn gerandomiseerd over de drie groepen: 9.117 in de groep met alleen rivaroxaban, 9.152 patiënten in de combinatiegroep en 9.126 met acetylsalicylzuur

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 68,2 jaar, 22,0% vrouwen, 75,3% had hypertensie, 37,8% had diabetes mellitus type 2, 3,8% had eerder een beroerte gehad, 62,2% had een myocardinfarct in het verleden en bij 21,5% was er sprake van hartfalen

Trial registratie: NCT01776424

1.448 patiënten werden 4 tot 14 dagen na een 'coronary artery bypass graft' (CABG) direct gerandomiseerd. De overige 28.275 patiënten startten met een run-in fase waarbij tweemaal daags placebo met eenmaal daags 100 mg

acetylsalicylzuur werd toegediend. Van deze groep werden 2.320 patiënten (8,2%) niet gerandomiseerd. Het doel van deze run-in fase was het identificeren van patiënten die zich niet konden houden aan het doseringsregime, die bijwerkingen hadden of die om andere redenen niet geschikt waren.⁸

De studie werd vroegtijdig gestopt na een geplande interim-analyse toen na optreden van 50% van de gebeurtenissen van de primaire uitkomstmaat een significant verschil werd gezien in het voordeel van de combinatie rivaroxaban met acetylsalicylzuur in vergelijking met acetylsalicylzuur alleen (tabel 3). De vergelijking resulteert in een NNT van 77, om één geval van 'of een cardiovasculaire sterfte of een beroerte of een myocardinfarct' te voorkomen moeten 77 patiënten behandeld worden met rivaroxaban 2,5 mg en acetylsalicylzuur, over een periode van 23 maanden, in plaats van met alleen acetylsalicylzuur. Van de afzonderlijke uitkomstmaten waren alleen cardiovasculaire sterfte en beroerte significant verschillend. Wanneer de beroerten werden onderverdeeld in ischemisch of van onbekende oorzaak en een hemorragische beroerte, bleek alleen de eerste categorie significant verschillend. De hemorragische beroerten traden vaker op in de groep die de combinatietherapie kreeg en in de groep die alleen rivaroxaban kreeg.⁸

Bloedingen kwamen in dezelfde periode significant vaker voor in de groep die behandeld werd met rivaroxaban en acetylsalicylzuur (NNH 83). Het verschil in grote bloedingen was ook significant verschillend tussen monotherapie met rivaroxaban in vergelijking met acetylsalicylzuur. De onderzoekers hebben daarnaast een analyse gedaan van het aantal bloedingen ingedeeld volgens de ISTH-criteria waaruit bleek dat ook deze bloedingen significant vaker optraden in de combinatiegroep en rivaroxabangroep in vergelijking met acetylsalicylzuur. Gastro-intestinale bloedingen kwamen het meest voor en traden significant vaker op in de groep met de combinatietherapie en de rivaroxabangroep ten opzichte van de acetylsalicylzuurgroep. Intracraniale bloedingen kwamen significant vaker voor in

Tabel 3. Aantal cardiovasculaire incidenten en bloedingen.⁸

	Rivaroxaban 2,5 mg en ASA 100 mg (n = 9.152)	HR vs. ASA (95% BI)	Rivaroxaban 5 mg (n = 9.117)	HR vs. ASA (95% BI)	ASA 100 mg (n = 9.126)
Cardiovasculaire sterfte of beroerte of myocardinfarct	379 (4,1)	0,76 (0,66-0,86)	448 (4,9)	0,90 (0,79-1,03) NS	496 (5,4)
Cardiovasculaire sterfte	160 (1,7)	0,78 (0,64-0,96)	195 (2,1)	0,96 (0,79-1,17) NS	203 (2,2)
Beroerte	83 (0,9)	0,58 (0,44-0,76)	117 (1,3)	0,82 (0,65-1,05)	143 (1,6)
Ischemisch/onbekende oorzaak	68 (0,7)	0,51 (0,38-0,68)	91 (1,0)	0,69 (0,53-0,90)	132 (1,4)
Hemorragisch	15 (0,2)	1,49 (0,67-3,31) NS	27 (0,3)	2,70 (1,31-5,58)	10 (0,1)
Myocardinfarct	178 (1,9)	0,86 (0,70-1,05) NS	182 (2,0)	0,89 (0,73-1,08) NS	205 (2,2)
Grote bloeding (brede definitie)	288 (3,1)	1,70 (1,40-2,05)	255 (2,8)	1,51 (1,25-1,84)	170 (1,9)
Grote bloeding (ISTH criteria)	206 (2,3)	1,78 (1,41-2,23)	175 (1,9)	1,52 (1,20-1,92)	116 (1,3)
Gastro-intestinale bloeding	140 (1,5)	2,15 (1,60-2,89)	91 (1,0)	1,40 (1,02-1,93)	65 (0,7)
Intracraniale bloeding	28 (0,3)	1,16 (0,67-2,00) NS	42 (0,5)	1,80 (1,09-2,96)	24 (0,3)

Getallen zijn aantallen patiënten (%), tenzij anders aangegeven. ASA = acetylsalicylzuur, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

de rivaroxabangroep ten opzichte van de acetylsalicylzuurgroep (tabel 3).⁸

Beroerte met onbekende oorzaak

De effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban 1 maal per dag 15 mg werd in dit gerandomiseerde dubbelblinde fase-III onderzoek vergeleken met acetylsalicylzuur 1 maal per dag 100 mg bij de secundaire preventie bij patiënten met een beroerte met onbekende oorzaak ('cryptogene' beroerte). Dit is bij ongeveer 20% van het totaal aantal beroerten. Omdat anticoagulantia voor de preventie van beroerten bij atriumfibrilleren effectiever zijn gebleken dan trombocytenaggregatieremmers, verwachtten de onderzoekers dat dit ook het geval zou zijn bij de preventie van embolische beroerten zonder bekende oorzaak. De primaire samengestelde uitkomstmaat voor de werkzaamheid was de tijd van randomisatie tot het optreden van 'of een beroerte of een systemische embolie'. De secundaire uitkomstmaten voor effectiviteit waren onder andere het aantal beroerten, ischemische beroerten, hemorrhagische beroerten en systemische embolie. De primaire uitkomstmaat voor de bijwerkingen was de tijd van randomisatie tot het optreden van een grote bloeding volgens de ISTH-criteria. De secundaire uitkomstmaten waren levensbedreigende of fatale bloeding, klinisch relevante niet-grote bloedingen, en intracraniale bloedingen.⁹

Onderzoeksnaam: 'NAVIGATE ESUS: Rivaroxaban versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source'

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Bayer en Johnson & Johnson's Janssen

Belangenverstrengeling: 25 van de 49 auteurs

Insluitingscriteria: ≥50 jaar, recente (tussen 7 dagen en 6 maanden) beroerte van onbekende oorzaak

Belangrijke uitsluitingscriteria: atriumfibrilleren of optreden van atriumfibrilleren gedurende ten minste 20 uur ritmecontrole direct na de beroerte, ernstige invaliderende beroerte, indicatie voor chronische behandeling met anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmers, actieve bloeding, hoog risico op bloedingen of ernstige bloeding in de afgelopen 6 maanden

Powerberekening: het aantal verwachte gebeurtenissen onder de acetylsalicylzuurgebruikers was 3,8% per jaar. Om een ≥30% lager risico vast te kunnen stellen voor rivaroxaban met een power van 90% werd berekend dat minimaal 7.000 deelnemers nodig waren

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat'

Onderzoeksduur: mediaan 11 maanden

Aantal patiënten: 7.214 patiënten waarvan 3.609 in de rivaroxabangroep en 3.604 in de acetylsalicylzuurgroep

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 66,9 jaar, 61,5% mannen, 77,5% had hypertensie, 25% had diabetes mellitus type 2, 17,5% heeft eerder een beroerte of TIA gehad

Trial registratie: NCT02313909

Tijdens de tweede interim-analyse in september 2017 werd besloten om de studie af te breken, omdat in de rivaroxabangroep een significant hoger bloedingsrisico werd gezien. Met betrekking tot de werkzaamheid bleek er geen voordeel te zijn van rivaroxaban ten opzichte van acetylsalicylzuur. Ten tijde van de stop van het onderzoek waren 332 (74%) van de geplande 450 gevallen van 'of een beroerte of systemische embolie' opgetreden. In totaal waren er 314 ischemische beroerten opgetreden, 15 intracerebrale bloedingen en 3 systemische embolieën. Van de 15 intracerebrale bloedingen traden er 13 op in de rivaroxabangroep en 2 in de acetylsalicylzuurgroep (tabel 4).⁹

Gewrichtsvervangende operaties

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek is de effectiviteit en veiligheid van acetylsalicylzuur (1 maal per dag 81 mg) vergeleken met rivaroxaban (1 maal per dag 10 mg) bij verlengde profylaxe voor de preventie van VTE na een initiële vijfdaagse behandeling met rivaroxaban bij knie- en heupvervangende operaties. Bij een knie- en heupvervangende operatie werden de patiënten gerandomiseerd om 9 dagen een verlengde profylaxe te ontvangen, bij een heupvervangende operatie 30 dagen. Patiënten die al acetylsalicylzuur gebruikten, in een dosering lager dan 1 maal per dag 100 mg, mochten deze behandeling blijven gebruiken. De primaire uitkomstmaat was het optreden van een VTE in de 90 dagen na randomisatie. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was het optreden van een grote bloedingen of een klinisch relevante niet-grote bloeding.¹⁰

Tabel 4. Resultaten aantal beroerten en systemische embolieën en bloedingen.⁹

	Rivaroxaban 15 mg (n = 3609)	ASA 100 mg (n = 3604)	HR (95% BI)
Beroerte of embolie	172 (5,1)	160 (4,8)	1,07 (0,87-1,33) NS
Ischemische beroerte	158 (4,7)	156 (4,7)	1,01 (0,81-1,26) NS
Intracerebrale bloeding	13 (0,4)	2 (0,1)	6,5 (1,47-28,8)
Systemische embolie	1 (<0,1)	2 (0,1)	0,50 (0,05-5,51) NS
Grote bloeding	62 (1,8)	23 (0,7)	2,72 (1,68-4,29)
Levensbedreigende bloeding	35 (1,0)	15 (0,4)	2,34 (1,28-4,29)
Intracraniale bloeding	20 (0,6)	5 (0,1)	4,02 (1,51-10,7)
Klinisch relevante niet-grote bloeding	118 (3,5)	79 (2,3)	1,51 (1,13-2,00)

Getallen zijn aantallen patiënten (% per jaar), tenzij anders aangegeven. ASA = acetylsalicylzuur, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

Onderzoeksnaam: 'EPCAT II: Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis Comparing Rivaroxaban to Aspirin Following Total Hip and Knee Arthroplasty'

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind onderzoek

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door 'Canadian Institutes of Health Research', een instituut gesponsord door de Canadese overheid

Belangenverstrengeling: 8 van de 27 auteurs

Insluitingscriteria: ≥ 18 jaar, het ondergaan van een totale heup- of knievervangende operatie

Belangrijke uitsluitingscriteria: heupfractuur of onderbeenfractuur in de afgelopen 3 maanden, gemetastaseerde kanker, indicatie voor chronische behandeling met anticoagulantia

Powerberekening: het aantal verwachte gebeurtenissen was gesteld op 1,0% in de rivaroxabangroep. Het minimale klinisch relevante verschil (non-inferioriteitsmarge) werd door Canadese trombose-experts en orthopedische chirurgen geschat op 1,0%. Om dit verschil met een power van 90% aan te kunnen tonen werd berekend dat er 3.392 patiënten nodig zouden zijn. Rekening houdend met uitval werd dit met 1% verhoogd naar 3.426 patiënten

Onderzoeksduur: 90 dagen

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat'

Aantal patiënten: 3.427 patiënten, waarvan 1.709 in de acetylsalicylzuurgroep en 1.718 in de rivaroxabangroep

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 62,8 jaar, 61,5% mannen

Trial registratie: NCT01776424

Bij de analyse bleek acetylsalicylzuur niet-inferieur aan rivaroxaban bij de preventie van DVT en longembolie. De resultaten werden gecorrigeerd voor type operatie, het onderzoekscentrum en het chronisch gebruik van acetylsalicylzuur in een dosering lager dan 100 mg per dag. Er was geen significant verschil in het optreden van VTE, ernstige bloedingen of bloedingen in het algemeen (tabel 5).¹⁰

Beschouwing

Dit artikel is tot stand gekomen naar aanleiding van vier recent verschenen studies naar de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban bij een aantal vooralsnog nieuwe behandelindicaties. De hierboven besproken studies worden hierna achtereenvolgens kort beschouwd om de voor-

en nadelen van deze DOAC als een soort update nog eens tegen het licht te houden.

Acetylsalicylzuur, een trombocytenuitstroomremmer, wordt in Nederlandse richtlijnen niet aanbevolen als behandeloptie bij de secundaire preventie van een VTE als een patiënt een (eerste) VTE doormaakt. Het is daarmee in het eerste besproken onderzoek een onvolwaardig vergelijkingsmiddel. Een ander antistollingsmiddel ter vergelijking was logischer geweest, bijvoorbeeld acenocoumarol (met INR-controle door de trombosediens). Daarmee wordt het lastig het gevonden verschil in werkzaamheid ten voordele van rivaroxaban te vertalen naar de medische praktijk. Daarnaast heeft circa 60% van de ingesloten patiënten (patiënten met een eerste uitgelokte VTE), volgens de Nederlandse richtlijnen, geen indicatie voor langdurige behandeling (langer dan 3 maanden) met middelen die veneuze trombusvorming of embolie zouden moeten voorkomen.⁴⁻¹¹ De gebruikte samengestelde uitkomstmaat is ook een beperking van het besproken onderzoek, niet alleen op onderzoeksmethodische gronden (*Gebu 2014;48(7):71-78*), maar ook op pathofysiologische gronden. Trombusvorming is iets anders dan het geheel of gedeeltelijk losraken van een trombus van de vaatwand die elders als embolie blijft vast zitten en klinische symptomen veroorzaakt, wel of niet de dood tot gevolg hebbend. Het besproken onderzoek is geen argument om de indicatie van rivaroxaban bij secundaire preventie van VTE verder te verruimen dan waarvoor het momenteel in Nederland al geregistreerd is of in de behandelrichtlijnen geadviseerd wordt. Zoals gezegd, was vergelijking met een ander antistollingsmiddel logischer geweest. Voor de Nederlandse situatie zou dan vergelijking met het veel gebruikte acenocoumarol met een adequate INR-controle door de trombosediens de eerste aan te bevelen optie zijn. Overigens bestaat er nauwelijks onderzoek waarbij DOAC's vergeleken werden met deze typisch Nederlandse antistollingszorg.

Het toepassen van een (direct werkend) antistollingsmiddel in het kader van secundaire preventie bij patiënten met stabiel atherosclerotisch vaatlijden wordt momenteel niet aangeraden in Nederland.¹² Rivaroxaban is daarvoor in Nederland ook niet geregistreerd. Het voorschrijven van rivaroxaban zou ook voor deze indicatie off label zijn. In het tweede besproken onderzoek lijkt rivaroxaban in combinatie met acetylsalicylzuur werkzamer dan acetylsalicylzuur alleen. Hierbij dient aangetekend te worden dat, als werkzaamheid voor één patiënt geldt, dat dan voor meer dan 76 patiënten weer niet geldt (NNT 77), terwijl allen wel bijna net zo'n grote kans hebben op bloedingen (NNH 83).⁸ Het gebruik van een samengestelde uitkomstmaat relateert verder de onderzoeksbevindingen. Rivaroxaban alleen bleek niet werkzamer dan acetylsalicylzuur. Uitbreiding van de indicatie van rivaroxaban naar het terrein van secundaire cardiovasculaire risicopreventie is daarmee niet rationeel.

Rivaroxaban heeft volgens de derde besproken studie geen voordeel boven acetylsalicylzuur om een recidiefberoerte te voorkomen na een beroerte met onbekende oorzaak. Monotherapie met acetylsalicylzuur zou volgens de richtlijn 'Herseneninfarct en hersenbloeding' van

Tabel 5. Resultaten aantal VTE en bloedingen.¹⁰

	Rivaroxaban 10 mg (n = 1.717)	ASA 81 mg (n = 1.707)	Risicovershil (95%BI) VTE
VTE	12 (0,70)	11 (0,64)	0,06 (-0,55-0,66) NS
Grote bloeding	5 (0,29)	8 (0,47)	0,18 (-0,65-0,29) NS
Grote en klinisch relevant niet-grote bloeding	17 (0,99)	22 (1,29)	0,30 (-1,07-0,47) NS

Getallen zijn aantallen patiënten (%), tenzij anders aangegeven. ASA = acetylsalicylzuur, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval.

de Nederlandse Vereniging voor Neurologie uit 2017 een derde keus behandeloptie zijn.¹³ Werkzaamheid van rivaroxaban in vergelijking met de eerste keus (clopidogrel) en de tweede keus (acetylsalicylzuur gecombineerd met dipyridamol) blijft onbekend. Daarmee is rivaroxaban geen optie als profylactisch middel na een beroerte zonder direct aanwijsbare oorzaak. Het voorschrijven van rivaroxaban bij een dergelijke beroerte is off label. Er is geen registratie voor en een richtlijnadvies ontbreekt. Dit onderzoek pleit tegen uitbreiding van het indicatiegebied van rivaroxaban met deze indicatie, zeker als men zich het ook in dit onderzoek opnieuw aangetoonde hogere risico op bloedingen realiseert. Hoewel het gebruik van een samengestelde uitkomstmaat (een in pathofysiologisch opzicht merkwaardige combinatie van beroerte en systemische embolie) ook een beperking genoemd zou kunnen worden van het besproken onderzoek lijkt dat in dit geval van minder belang. Systemische embolie kwam nauwelijks voor.

Na gewrichtsvervangende operaties wordt acetylsalicylzuur in Nederland niet geadviseerd als verlengde profylaxe ter voorkoming van een VTE (na een kortdurende initiële antistollingsbehandeling). Daarvoor wordt continueren van al gestarte antistolling aanbevolen met een behandelduur van 28 tot 35 dagen.¹¹ Het vierde besproken onderzoek lijkt aan te tonen dat stoppen met een in dat geval al gestarte rivaroxabanbehandeling en starten met acetylsalicylzuur even werkzaam en veilig is als doorgaan met rivaroxaban. Uit kostenoverwegingen is dit voor de medische praktijk mogelijk een interessante behandeloptie in plaats van doorgaan met DOAC's, zoals rivaroxaban.

Het is opvallend dat het aantal patiënten met bloedingen bij gebruik van rivaroxaban of acetylsalicylzuur niet verschilde bij de onderzoeken naar veneuze trombusvorming of embolie, terwijl de andere hier besproken onderzoeken wel een groter bloedingsrisico melden bij rivaroxabangebruik. Mogelijk hangt dit samen met de methode van onderzoek, verschillen in patiëntselectie of andere hematologische effecten in het geval van antistolling bij een veneuze trombusvorming (zonder specifieke cardiovasculaire belasting) versus bijvoorbeeld arteriële trombusvorming bij een patiënt met stabiel atherosclerotisch vaatlijden.

Rivaroxaban kent een ruime lijst van geregistreerde en aanbevolen indicaties. Op basis van de hier gepresenteerde onderzoeken is er geen reden deze lijst uit te breiden. Er is wel reden om in algemene zin terughoudend te blijven

met het voorschrijven van dit (dure) geneesmiddel, zeker als een medicamenteus alternatief voor handen is, zoals in de Nederlandse situatie, waarbij met trombosediensten therapietrouw en veiligheid structureel gecontroleerd kan worden. Bovendien, alhoewel minder van belang, is er in geval van overdosering of ernstige bloeding geen directe antagonist van rivaroxaban beschikbaar.

Literatuurreferenties

1. Rivaroxaban. (2018). KNMP Kennisbank. Opgeroepen op 05 12, 2018, via: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S3068.html.
2. Furie B, Furie BCC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med. 2008 Aug 359(9):938-49.
3. Goodman L, Gilman A. Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical 2014.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. 2018. Opgeroepen op 06 10, 2018, via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diepe-veneuze-trombose-en-longembolie>.
5. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005 Apr; 3(4): 692-4.
6. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. (). Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015 Nov; 13(11), 2119-26.
7. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous. N Engl J Med. 2017 Mar; 376(13): 1211-1222.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Oct; 377(14):1319-1330.
9. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2018 Jun; 378(23): 2191-2201.
10. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. N Engl J Med. 2018 Feb;378(8):699-707.
11. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2015. Utrecht: https://internisten.nl/files/Richtlijn%20Antitrombotisch%20beleid_def.pdf.
12. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement. 2012. Opgeroepen op 06 10, 2018, via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomangement#Medicamenteuzebehandeling>.
13. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Herseninfarct en hersenbloeding. Kennisinstituut van Medisch Specialisten. 2017. Via: <https://www.zorginzicht.nl/bibliotheek/acute-beroertezorg/RegisterKwaliteitsstandaardenDocumenten/Conceptversie%20Richtlijn%20Herseninfarct%20en%20hersenbloeding.pdf>.

Tabel 6. Prijzen van rivaroxaban en acetylsalicylzuur.

Geneesmiddel	Merksnaam	Dosering (mg)	Vergoedingsprijs/30 dagen (€)*
Rivaroxaban	Xarelto	2 dd 2,5	68,69
		1 dd 10	74,94-75,05
		1 dd 15	68,68-68,69
		1 dd 20	68,68-68,69
Acetylsalicylzuur	merkloos	1 dd 80	0,75-1,01

*Vergoedingsprijs G-Standaard augustus 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

NEGATIEVE CARDIOVASCULAIRE EFFECTEN BIJ PROTONPOMP REMMERS

Prof. dr O.M. Dekkers

Protonpompremmers worden veelvuldig voorgeschreven bij ulcuslijden, refluxklachten en als profylaxe bij chronisch gebruik van NSAID's en trombocytenaggregatieremmers. Uit een groot en zorgvuldig uitgevoerd cohortonderzoek blijkt een dosisafhankelijk verhoogd risico op CVA en myocardinfarct bij personen die ca. drie maanden een PPI gebruikten. Het onderzoek geeft geen causaal bewijs, maar is een extra argument de noodzaak van chronisch PPI-gebruik periodiek te blijven evalueren.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De vraag of PPI's daadwerkelijk de oorzaak van een toegenomen cardiaal risico zijn, kan op basis van dit onderzoek niet definitief worden beantwoord.**
- **Dit onderzoek laat zien dat er een verhoogd risico is op het optreden van CVA en myocardinfarct bij gebruik van PPI langer dan 84 dagen, binnen zes maanden na endoscopie.**
- **Dit onderzoek laat daarnaast een dosis gerelateerd effect zien; alleen het gebruik van gemiddelde en hoge doseringen is geassocieerd met een verhoogd risico op CVA en myocardinfarct.**
- **Het is rationeel terughoudend te zijn met het voorschrijven van PPI's langer dan drie maanden in hoge doseringen door het verhoogde risico op optreden van CVA en myocardinfarct.**
- **De associatie met het verhoogde risico is niet aangetoond voor H₂-antagonisten. Bij een noodzakelijke langdurige behandeling zouden H₂-antagonisten daarom voorkeur hebben.**
- **Als dit verhoogde risico in de toekomst reëel blijkt, valt veel schade te beperken door restrictief voor te schrijven.**
- **De relevantie van periodieke evaluatie van chronische medicatie, in dit geval PPI's, wordt door dergelijke onderzoeken opnieuw benadrukt.**

Inleiding

Protonpompremmers (PPI's) worden frequent voorgeschreven voor ulcuslijden, refluxklachten, en als profylaxe bij chronisch gebruik van NSAID's en trombocytenaggregatieremmers. In Nederland waren er in 2016 drie miljoen gebruikers.¹ Langdurig gebruik van PPI's werd eerder geassocieerd met chronische nierschade² en een verhoogd mortaliteitsrisico³ (*Gebu 2017;51(11):92-93*). In een recent observationeel onderzoek wordt de relatie tussen PPI-gebruik en cerebrovasculair accident (CVA) en myocardinfarct op basis van gegevens uit Deense databases

onderzocht.⁴ Als mogelijk causaal mechanisme wordt een negatief effect op de endotheelfunctie aangehaald.⁵

Methode

Het cohort bestond uit 214.998 Deense patiënten die een gastroscopie ondergingen in de periode tussen 1997 en 2012 zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis. De groep werd verdeeld in PPI-gebruikers (55,6%) en niet-gebruikers (45,4%). Onderzochte eindpunten waren het optreden van ischemisch CVA en myocardinfarct. De onderzoekers vergeleken de resultaten van PPI-gebruikers met niet-gebruikers en histamine 2-receptor-antagonisten (H₂-antagonisten)gebruikers, middelen met dezelfde indicatie, maar mogelijk een ander bijwerkingenprofiel.

Onderzoeksnaam: 'Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction'

Soort onderzoek: cohortonderzoek.

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door de 'Danish Heart Foundation'.

Insluutingscriteria: Denen die een geplande gastroscopie ondergingen tussen 1997 en 2012.

Uitsluitingscriteria: coronaire hartaandoening, myocardinfarct, beroerte of atherosclerose in extremiteiten en gebruikers van P2Y12-remmers of dipyridamol.

Onderzoeksduur: tot het optreden van de eindpunten, overlijden door andere oorzaak, emigratie of einde follow-upperiode.

Statistische correctie voor: leeftijd, kalenderjaar, geslacht, comorbiditeiten (hypertensie, diabetes, hartfalen, nieraandoeningen, atriumfibrilleren, reumatoïde artritis, diagnose alcoholmisbruik, maagzweer, maagbloeding, maag- of darmkanker en gastro-oesofageale reflux), sociaaleconomische status op basis van inkomen en gebruik van acetylsalicylzuur, anticoagulantia, statines of NSAID's.

In een additionele analyse werd het effect van de ontbrekende variabelen (roken, obesitas en lichaamsbeweging) op het gevonden effect onderzocht in een zogenaamde bias analyse.

Aantal patiënten: 214.998 patiënten: 97.799 niet-gebruikers, 60.875 korte termijngebruikers en 56.323 langetermijngebruikers.

Patiëntkenmerken: mediane leeftijd 55 jaar (IQR 44-66) en 43,3% mannelijk geslacht.

Resultaten

Gedurende een mediane follow-up van 5,8 jaar (IQR 2,6-9,5) traden er 7.916 CVA's op en 5.608 myocardinfarcten. Het gebruik van PPI's werd geassocieerd met een verhoogd risico op CVA met een hazard ratio van 1,13 (95% BI= 1,08-1,19) en op een hoger risico op myocardinfarct met een hazard ratio van 1,31 (1,23-1,39). Het risico was duidelijk gerelateerd aan de dosis: PPI-gebruikers met de hoogste dosering hadden een hoger risico op een CVA met hazard ratio van 1,31 (1,21-1,42) en op een myocardinfarct met een hazard ratio van 1,43 (1,30-1,57). De laagste dosering PPI was niet geassocieerd met een hoger risico op het optreden van CVA of

myocardinfarct. Het verhoogde risico werd geassocieerd met gebruik van de PPI's omeprazol, pantoprazol, lansoprazol en esomeprazol.

Tijdens een follow-up van zes maanden traden er 616 CVA's op en 443 myocardinfarcten. Binnen de zes maanden follow-up was alleen het gebruik van PPI langer dan 84 dagen significant geassocieerd met een 29% hoger risico op CVA (relatief risico 1,29 [95% BI=1,05-1,59]) en een 36% hoger absoluut risico op myocardinfarct (RR 1,36 [1,07-1,73]). De auteurs berekenen over deze zes maanden een 'Number Needed to Harm' (NNH) van 773, dus als 773 patiënten gedurende zes maanden worden behandeld, treedt bij één patiënt een CVA of myocardinfarct op. Voor H₂-antagonisten werd geen negatief effect op de genoemde uitkomsten gevonden.

Beschouwing

De auteurs concluderen dat patiënten die PPI's gebruiken ongeveer 30% hoger risico hebben op zowel een hartinfarct als een CVA's dan niet-gebruikers. Dit verhoogde risico wordt niet gezien bij gebruik van H₂-antagonisten. De vraag is hoe valide deze conclusie is en met hoeveel zekerheid er gezegd kan worden dat het gebruik van PPI's negatieve effecten op cardiovasculaire events heeft.

Vooropgesteld: het gaat hier niet om data uit gerandomiseerd onderzoek. Maar binnen het kader van observatiene data hebben de onderzoekers gepoogd het onderzoek zo optimaal mogelijk op te zetten en te analyseren. Er is sprake van een dosisresponsrelatie en de uitkomsten zijn consistent voor verschillende PPI's. Het verhoogde risico werd niet gevonden voor H₂-receptorantagonisten, een middel met vergelijkbaar indicatiegebied. De auteurs hebben daarnaast gepoogd het effect van missende data betreffende roken en BMI te verdisconteren. Ook in deze additionele analyse werd een verhoogd cardiovasculair risico bij PPI-gebruik gevonden.

Ook in andere observationele studies is PPI-gebruik geassocieerd met cardiovasculaire risico's. Daarnaast laten preklinische onderzoeken zien dat blootstelling aan PPI's resulteert in een verslechtering van de endotheelfunctie. Via verschillende mechanismes zouden PPI's kunnen zorgen voor een afname in nitriet-oxide (NO) en NO synthase, waardoor atherosclerose eerder zou kunnen optreden. Bewijst dit causaliteit? Niet definitief. Ongemeten confounding kan nog steeds een rol spelen. Maar het beschreven onderzoek is in zijn soort goed opgezet. Waarschijnlijk zijn dit soort data niet uit gerandomiseerde studies te krijgen en daarom zal beleid gebaseerd dienen te worden op onderzoeken zoals deze. Het lijkt redelijk om waar mogelijk voorlopig de H₂-antagonisten als eerste keus te gebruiken zolang niet is aangetoond dat PPI's wel veilig blijken zijn.

Literatuurreferenties

1. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Aantal gebruikers maagmedicatie stijgt naar ruim drie miljoen. Pharm Weekbl 2017; 152(39): 7. Via: www.sfk.nl/publicaties/PW/2017/gebruikers-maagmedicatie-stijgt-naar-ruim-3-miljoen.
2. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016 Feb;176(2):238-46.
3. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. BMJ Open. 2017 Jul 4;7(6):e015735.
4. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charlott MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. J Intern Med. 2018 Mar;283(3):268-281.
5. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebrey YT, Cooke JP. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. Circ Res. 2016 Jun 10;118(12):e36-42.



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

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | D Mitrovic, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

Aan de totstandkoming van het Geneesmiddelenbulletin werken verder mee:

Prof. dr F.M. Helmerhorst, gynaecoloog np | dr AJFA Kerst, internist np | dr PHTHJ Slee, internist np | KR van Deventer, apotheker | mw MM Verduijn, apotheker | mw dr P Zetstra, onderzoeker | mw. C Hooymans, ziekenhuisapotheker | A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0303-4629