

Combinatietherapie heeft een toegevoegde waarde bij vaatziekte

Laag-gedoseerd rivaroxaban naast acetylsalicylzuur heeft toegevoegde waarde bij patiënten met stabiel atherosclerotisch vaatlijden met een zeer hoog risico op atherotrombotische complicaties. Dat blijkt uit de zogeheten COMPASS-studie, waaraan ruim 27.000 patiënten deelnamen. Goede educatie en communicatie over de ziekte en het verhoogde bloedingsrisico van de behandeling zijn essentiële factoren voor het slagen ervan.



Auteurs **Hugo ten Cate, Bernard Elsmann, Wiek van Gilst, Lisa de Jong, Hans van Laarhoven, Anho Liem** en **Michiel Warlé**

De *Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies* (COMPASS) studie onderzocht gerandomiseerd het effect van rivaroxaban 5 mg (bid), ASA 100 mg en de combinatie van rivaroxaban 2,5 mg (bid) met ASA 100 mg in 27.395 patiënten met stabiel atherosclerotisch vaatlijden [1–4]. Stabiel atherosclerotisch vaatlijden bestaat uit stabiel coronair arterieel vaatlijden (*coronary artery disease*, CAD) en/of perifere arterieel vaatlijden (*peripheral artery disease*, PAD). Patiënten met CAD zijn voornamelijk patiënten met angina pectoris en/of een doorgemaakt myocardinfarct [5,6]. Patiënten met PAD zijn veelal patiënten met chronisch obstructief vaatlijden in de onderste extremiteiten (*low extremity arterial disease*, LEAD) en de halsslagader (carotis) [7–11].

Antitrombotische behandeling vormt een belangrijke pijler in de multidisciplinaire richtlijn CardioVasculair Risico Management (CVRM) om cardiovasculaire (CV) complicaties, zoals beroerte, myocardinfarct of CV sterfte, te voorkomen [12]. Figuur 1 geeft een samenvatting van de huidige antitrombotische behandeling van CAD, LEAD en PAD in de carotis, gebaseerd op de verschillende nationale en internationale richtlijnen [5–11].

Risico op bloedingen

De COMPASS-studie analyseerde twee grote subgroepen: patiënten met CAD (n = 24.824) en PAD (LEAD en PAD in de carotis [n = 7.470]) [2,3]. De primaire uitkomst was een combinatie van CV sterfte, beroerte en myocardinfarct (MACE), welke net als beroerte, sterfte en ernstig nadelige beencomplicaties, significant minder vaak werden waargenomen bij duale therapie met rivaroxaban 2,5 mg (bid) en

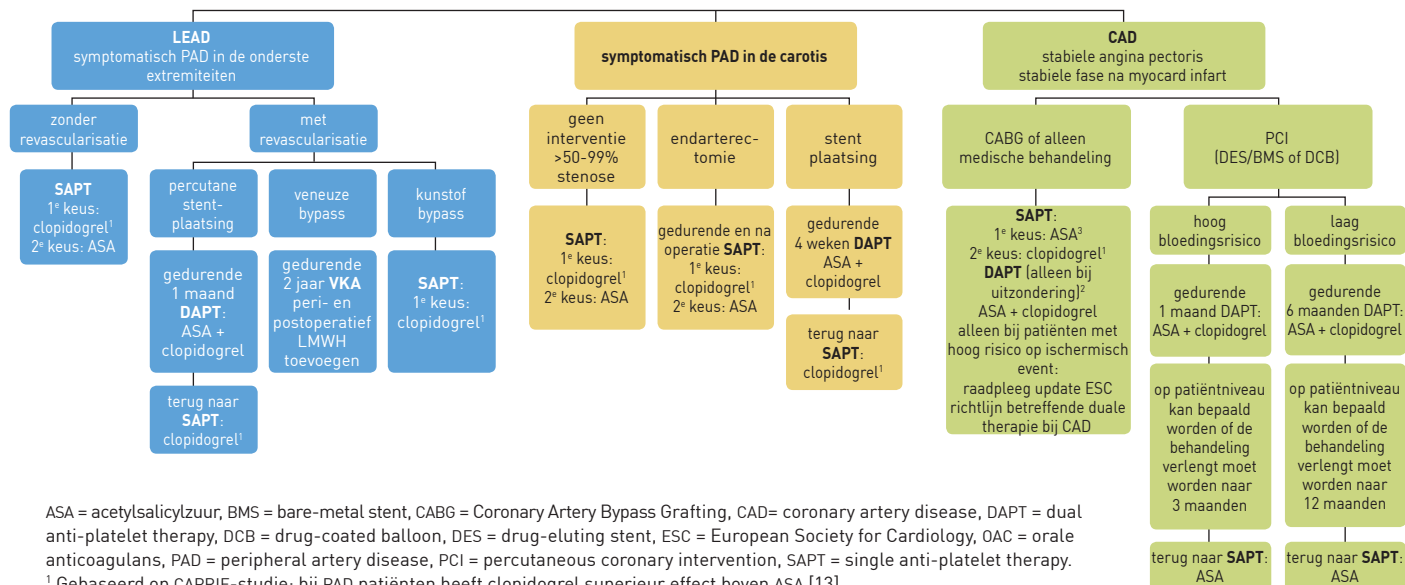
ASA ten opzichte van monotherapie met rivaroxaban 5 mg (bid) of ASA. Er was echter wel een significant verhoogd risico op bloedingen, maar geen significant hoger aantal fatale bloedingen met de combinatiebehandeling. Bij CAD en/of PAD patiënten met een sterk verhoogd atherotrombotisch risico kan het zinvol zijn om een tweede antitrombotische therapie toe te voegen als bescherming tegen trombotische complicaties. De keerzijde hiervan is een additioneel bloedingsrisico. Omdat de studies naar duale therapie tot nog toe geen lagere mortaliteit lieten zien ten opzichte van ASA monotherapie (CAPRIE-, DAPT-, en PEGASUS-studie) wordt volgens de huidige richtlijnen duale therapie niet aanbevolen, behoudens in een relatief korte periode na een vasculaire interventie bij PAD en bij hoog-risico patiënten met stabiel CAD [5,8,10,15–17]. De COMPASS-studie liet echter wel een lagere mortaliteit zien, zonder dat het aantal fatale bloedingen toenam.

Klinische relevantie

Wij concluderen dat de mortaliteitsreductie binnen de COMPASS-studie een belangrijke stap voorwaarts is in het bereiken van verdere risicoreductie bij CAD en/of PAD patiënten. Op basis van de combinatie van wetenschappelijke kennis, richtlijnen en dagelijkse praktijkervaring adviseren wij dat duale therapie met laag-gedoseerd rivaroxaban en ASA voorlopig gereserveerd zou moeten worden voor patiënten met een sterk verhoogd atherotrombotisch risico. Wij identificeren patiënten met zeer hoog risico als:

- Patiënten met minstens twee van de drie risicofactoren: meerdere complicaties in één vaatbed, complicaties in meerdere vaatgebieden (bijvoorbeeld patiënten met LEAD

Stabiel atherosclerotisch vaatlijden



ASA = acetylsalicylzuur, BMS = bare-metal stent, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting, CAD= coronary artery disease, DAPT = dual anti-platelet therapy, DCB = drug-coated balloon, DES = drug-eluting stent, ESC = European Society for Cardiology, OAC = orale anticoagulans, PAD = peripheral artery disease, PCI = percutaneous coronary intervention, SAPT = single anti-platelet therapy.

¹ Gebaseerd op CAPRIE-studie: bij PAD patiënten heeft clopidogrel superieur effect boven ASA [13]

² Gebaseerd op CHARISMA-studie: DAPT therapie geeft een significant verhoogd risico op majeure bloedingen en heeft daarom niet de voorkeur bij patiënten zonder revascularisatie/PCI [14]

³ Gebaseerd op CAPRIE-studie: bij CAD patiënten heeft clopidogrel geen superieur effect boven ASA [13]

FIGUUR 1. SCHEMATISCHE SAMENVATTING HUIDIGE BEHANDELING STABIEL ATHEROSCLEROTISCH VAATLIJDEN.

en een doorgemaakte CVA, of patiënten met een combinatie van (a)symptomatisch CAD en LEAD), of diabetes;

- Patiënten met kritische ischemie met of zonder amputatie (in het vooruitzicht);
- Patiënten met een symptomatische carotisstenose die geen operatie hiervoor ondergaan, maar wel een verhoogd atherotrombotisch risico hebben.

Patiëntrelevantie

Om het risico van patiënten met CAD en/of PAD te bepalen wordt gebruik gemaakt van risicoscore-tools, zoals de SMART-tool, welke beschikbaar is voor zowel arts als patiënt via de U-prevent website [18,19]. Omdat de combinatie van laag-gedoseerd rivaroxaban met clopidogrel niet is geëvalueerd, dient de behandeling bij patiënten met clopidogrel te worden omgezet naar laag-gedoseerd rivaroxaban met ASA. Op basis van de exclusiecriteria van de COMPASS-studie, komen patiënten die worden behandeld met DAPT of OAC niet in aanmerking. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten boven de zeventig jaar [12].

Vanuit het patiëntenperspectief heeft een preventieve behandeling een andere connotatie dan een therapeutische behandeling. Therapietrouw bij secundaire preventie blijft een uitdaging wanneer tweemaal daags laag-gedoseerd rivaroxaban aan de bestaande behandeling wordt toegevoegd [20]. Goede educatie en communicatie over de ziekte en de veiligheid (bloedingsrisico) van behandeling zijn essentiële factoren voor het slagen van de therapie. [21,22]. Naast

medicamenteuze behandeling blijft vanuit patiëntenperspectief ook aandacht voor gedragsverandering en leefstijlverandering essentieel. ■

Prof. Dr. Hugo ten Cate is internist-vasculair geneeskundige, MUMC, dr. Bernard Elsmann, vaatchirurg, Deventer Ziekenhuis, prof. dr. Wiek van Gilst is klinisch farmacoloog, UMCG/RUG, Hans van Laarhoven, beleidsadviseur, Harteraad, dr. Anho Liem, cardioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, dr. Michiel Warlé, vaatchirurg, Radboudumc en Lisa de Jong, PHD-kandidaat, Rijksuniversiteit Groningen.

Bernard Elsmann, Wiek van Gilst, Lisa de Jong, Hans van Laarhoven en Anho Liem hebben geen belangenverstrengeling in relatie tot het onderwerp. Hugo ten Cate meldt de volgende belangenverstrengelingen: ontvangt research grants van Bayer en Pfizer; adviesraden bij Bayer, Pfizer, Daiichi; stakeholder Coagulation Profile; en onbezoldigd voorzitter Federatie Nederlandse Trombosediensten (FNT). Michiel Warlé heeft research grants ontvangen van MSD en Grünenthal.

Deze expert opinion is op onafhankelijke wijze opgesteld onder leiding van de Stichting Global Experts. Expert opinions worden uitgevoerd zonder inhoudelijke en/of beleidsmatige inbreng van medisch-farmaceutische bedrijven als ook overheids- en andere belanghebbende instanties. Stichting Global Experts ontvangt gelden van bedrijven en/of instanties die de ontwikkeling van expert opinions ondersteunen. Voorwaarde voor ondersteuning is onderschrijving van de 'zero-policy' van de stichting: namelijk geen enkele invloed op de keuze van experts als wel op de inhoud en uitkomsten, welke altijd naar buiten worden gebracht. Voor deze expert opinion is een *unrestricted grant* ontvangen van Bayer B.V.

Zie voor literatuurreferenties pw.nl