

Recente literatuur

mei 2022

Thierry Christiaens

Klinische Farmacologie

Heymans Instituut voor Farmacologie UGent

- Niet gerandomiseerde studies
 - Farmacovigilantie over Valproaat tijdens de zwangerschap
 - Farmacovigilantie over COVID-19 vaccins bij zwangeren
 - Meta-analyse van observationele studies over antidoten van DOACs
- Gerandomiseerde studies
 - Edoxaban bij VKF bij older elderly
 - Vitamine D en mortaliteit
 - Ketamine bij suicidaliteit
- Systematic Review
 - Verband LDL-cholesterol en effect van statines

- Niet gerandomiseerde studies
 - Farmacovigilantie over Valproaat tijdens de zwangerschap
 - Farmacovigilantie over COVID-19 vaccins bij zwangeren
 - Meta-analyse van observationele studies over antidiabetica van DOACs
- Gerandomiseerde studies
 - Edoxaban bij VKF bij older elderly
 - Vitamine D en mortaliteit
 - Ketamine bij suicidaliteit
- Systematic Review
 - Verband LDL-cholesterol en effect van statines

Sodium valproate continues to be prescribed in hundreds of pregnancies, data show

BMJ 2022; 377:o1013

- Context:
valproaat en valproïnezuur (Depakine® e.a.) sterk teratogeen:
“Valproate Syndroom” oa neuraalbuisdefecten + hematologische en
hepatische stoornissen (11% risico)
maar ook “*behavioural teratology*” (5 maal groter risico op autisme
spectrum disorder en 30-40% risico op stoornissen in
neuropsychologische ontwikkeling).
- UK : 247 voorschriften bij zwangeren tussen 2018 en 2021 (wel daling
over jaren)

Sodium valproate continues to be prescribed in hundreds of pregnancies, data show

BMJ 2022; 377:o1013

- Ondanks EMA campagne + verplichte extra patiënteninfo
- België: EMA maatregelen + symbool:
- ? Belgische data over gebruik bij zwangeren



Association of SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy With Pregnancy Outcomes

JAMA 2022; 327:1469-77

- **Design, Setting, and Participants** This registry-based retrospective cohort study included 157 521 singleton pregnancies ending after 22 gestational weeks from January 1, 2021, until January 12, 2022 (Sweden), or January 15, 2022 (Norway). ... 76,6% mRNA vaccin
- **Results** Among the 157 521 singleton births included in the study (103 409 in Sweden and 54 112 in Norway), the mean maternal age at the time of delivery was 31 years, and 28 506 (18%) were vaccinated...
- Vaccination against SARS-CoV-2 was not significantly associated with
 - increased risk of preterm birth (6.2 vs 4.9 per 10 000 pregnancy days; adjusted hazard ratio [aHR], 0.98 [95% CI, 0.91 to 1.05]; ,
 - stillbirth (2.1 vs 2.4 per 100 000 pregnancy days; aHR, 0.86 [95% CI, 0.63 to 1.17]),
 - small for gestational age (7.8% vs 8.5%; adjusted OR [aOR], 0.97 [95% CI, 0.90 to 1.04]),
 - low Apgar score (1.5% vs 1.6%; aOR, 0.97 [95% CI, 0.87 to 1.08]),
 - neonatal care admission (8.5% vs 8.5%; aOR, 0.97 [95% CI, 0.86 to 1.10]).

Association of SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy With Pregnancy Outcomes

JAMA 2022; 327:1469-77

Commentaar (in tijden van potentiële verplichte vaccinatie zorgpersoneel)

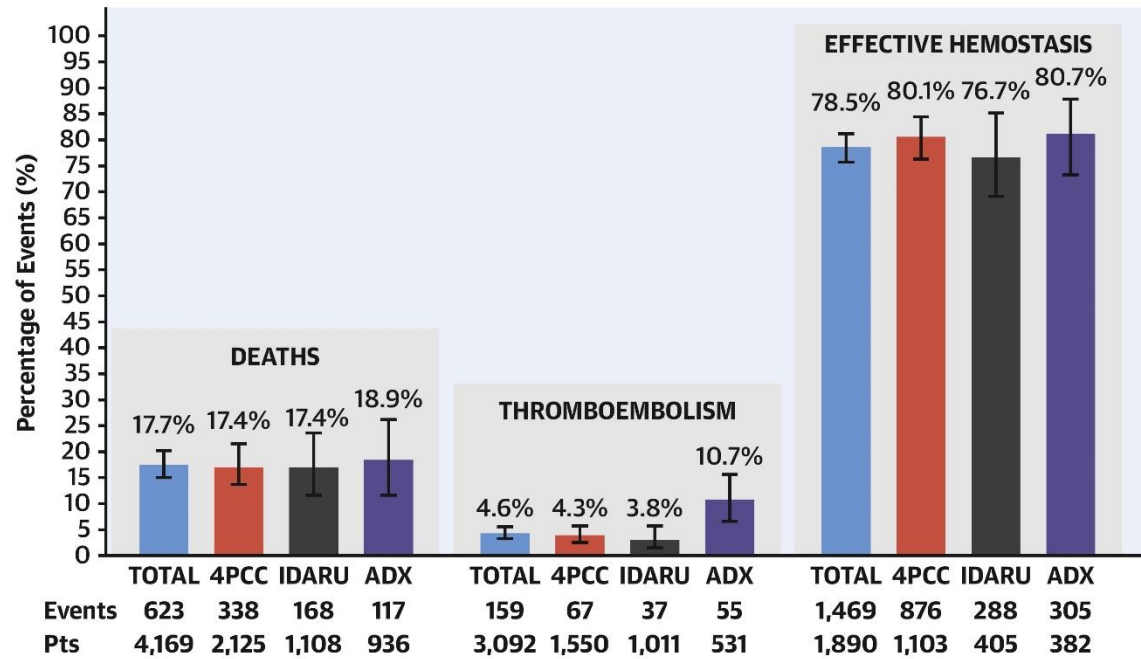
- Tot nu toe altijd fragmentarische studies
 - Zeer groot cohort, jan 2021- jan 2022
 - Zweden en Noorwegen hebben volledige dekking
 - Zeer geruststellende gegeven
- maar
- Onvoldoende gevaccineerden met niet mRNA om zich uit te spreken
 - Gevaccineerden iets ouder, iets meer zwangerschappen, meer chronische ziekte EN hoger opgeleid, hoger inkomen, geboren in Z/N dan niet gevaccineerden. Correcties geen invloed op resultaten.

Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants

JACC 2121;77:2987-3001

- DOACs gebruik ↑↑, dus ook bloedingen onder DOACs ↑↑ (**2-3,5% majeure bloeding per jaar**); van bij start probleem eerst geen antidoten, nu beperkt (B alleen Idarucizumab voor dabigatran en aspecifiek prothrombine complex concentraten + in VS andexanet)
- MA 60 observationele studies (zonder controlegroep)
- Hemostase-succes 78,5%
- Thrombose-risico 4,6% vooral bij andexanat 10,7%
- Hersenbloedingen 13,2%
- → **Sterfte 17,7%** → RR 3,63 (95%CI 2,56-5,16)

CENTRAL ILLUSTRATION: Deaths, Thromboembolism, and Effective Hemostasis, Total and by Reversal Agent



Gómez-Outes, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):2987-3001.

Conclusions

The risk of death after severe DOAC-related bleeding remains significant despite a high rate of effective hemostasis with reversal agents. Failure to achieve effective hemostasis strongly correlated with a fatal outcome. Thromboembolism rates are particularly high with andexanet. *Comparative clinical trials are needed.*

- Niet gerandomiseerde studies
 - Farmacovigilantie over Valproaat tijdens de zwangerschap
 - Farmacovigilantie over COVID-19 vaccins bij zwangeren
 - Meta-analyse van observationele studies over antidiabetica van DOACs
- Gerandomiseerde studies
 - Edoxaban bij VKF bij older elderly
 - Vitamine D en mortaliteit
 - Ketamine bij suicidaliteit
- Systematic Review
 - Verband LDL-cholesterol en effect van statines

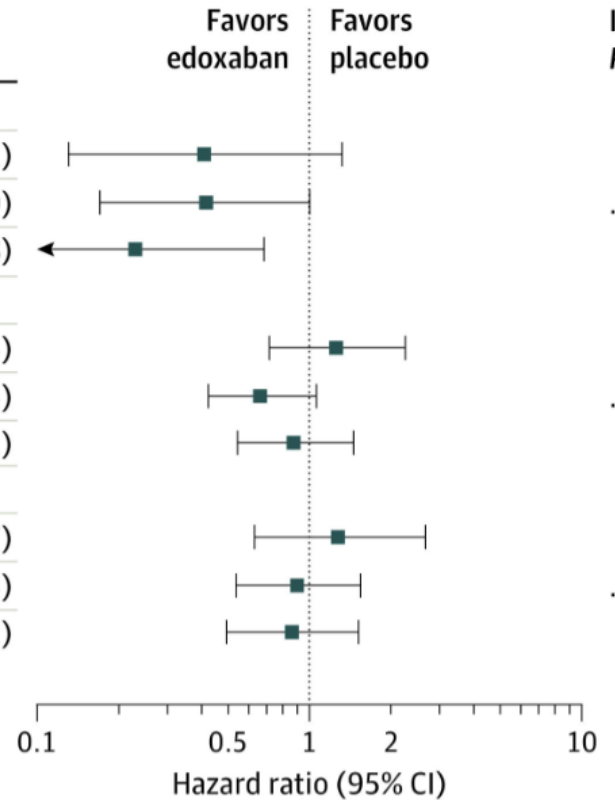
Effect of 15-mg Edoxaban on Clinical Outcomes in 3 Age Strata in Older Patients With Atrial Fibrillation:

A Prespecified Subanalysis of the ELDERCARE-AF RCT JAMA Cardiology 2022;e220480

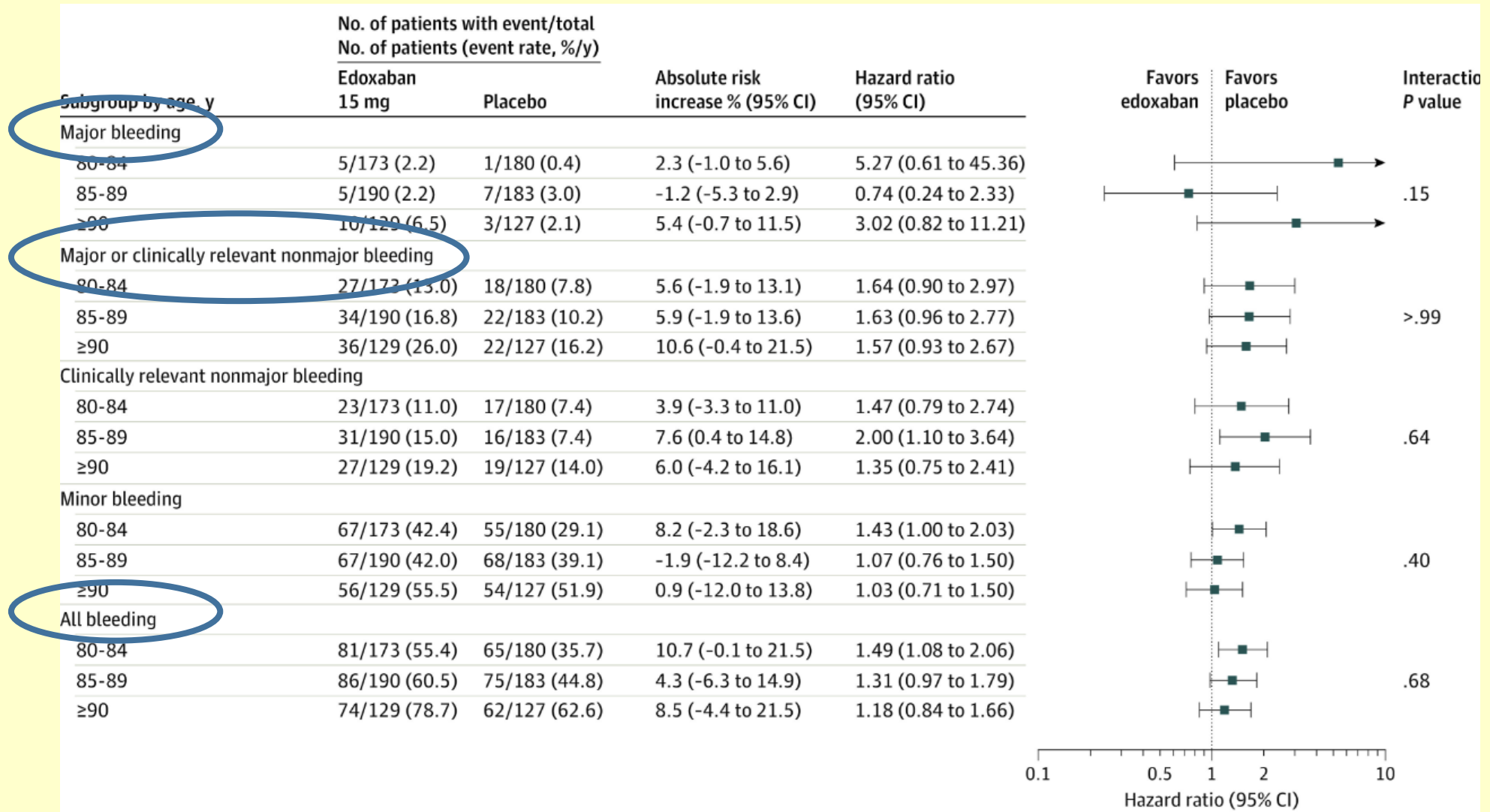
- Context: DOACs bij VKF: blijvende onzekerheid bij “oldest old” (>80j)
- ELDERCARE-AF (NEJM 2020; 383: 1735-45): RCT in Japan; **15 mg** edoxaban vs placebo bij 984 ptn 80+ *met contra-indicatie voor vit K antag* wegens Cr. klaring < 30ml/min, G < 45kg, bloeding, NSAID of anti-sludge gebruik
- Globaal resultaat dubbelzinnig:
 - Jaar-frekwentie CVA of systemisch embolus: 2.3% in de edoxaban groep en 6.7% in de placebo groep (hazard ratio, 0.34; 95% confidence interval [CI], 0.19 to 0.61; P < 0.001),
 - Jaarfrequentie majeure bloedingen: 3.3% in de edoxaban groep en 1.8% in de placebo groep (hazard ratio, 1.87; 95% CI, 0.90 to 3.89; P = 0.09).
 - Dood: 9,9% in placebo groep, 10,2 % in edoxaban groep
- **Hier** vooraf bepaalde subgroepanalyse bij 3 strata 354 ptn 80-84j, 374 ptn 85-89j en 256 ptn >90j)

Effect of 15-mg Edoxaban on Clinical Outcomes in 3 Age Strata in Older Patients With Atrial Fibrillation

Subgroup by age, y	No. of patients with event/total No. of patients (event rate, %/y)		Absolute risk reduction % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	Interaction P value
	Edoxaban 15 mg	Placebo			
Stroke or systemic embolism					
80-84	4/173 (1.6)	10/181 (3.9)	3.2 (-1.4 to 7.8)	0.41 (0.13 to 1.31)	.65
85-89	7/190 (2.8)	18/184 (7.3)	6.1 (0.5 to 11.7)	0.42 (0.17 to 0.99)	
≥90	4/129 (2.4)	16/127 (10.1)	9.5 (2.2 to 16.8)	0.23 (0.08 to 0.68)	
Net clinical outcome					
80-84	25/173 (10.5)	21/181 (8.2)	-2.8 (-10.4 to 4.7)	1.26 (0.71 to 2.25)	.23
85-89	30/190 (12.2)	47/184 (19.2)	9.8 (1.1 to 18.4)	0.66 (0.42 to 1.05)	
≥90	32/129 (19.6)	35/127 (22.1)	2.8 (-8.8 to 14.3)	0.88 (0.54 to 1.42)	
All-cause death					
80-84	16/173 (6.4)	13/181 (5.0)	-2.1 (-8.4 to 4.2)	1.28 (0.62 to 2.67)	.65
85-89	26/190 (10.3)	30/184 (11.8)	2.6 (-5.2 to 10.4)	0.91 (0.53 to 1.53)	
≥90	24/129 (14.2)	26/127 (16.2)	1.9 (-8.6 to 12.4)	0.86 (0.49 to 1.51)	



Effect of 15-mg Edoxaban on Clinical Outcomes in 3 Age Strata in Older Patients With Atrial Fibrillation:



Effect of 15-mg Edoxaban on Clinical Outcomes in 3 Age Strata in Older Patients With Atrial Fibrillation:

A Prespecified Subanalysis of the ELDERCARE-AF RCT JAMA Cardiology 2022;e220480

- Conclusie auteurs: “... a once-daily 15-mg dose of edoxaban was *superior to placebo in preventing stroke or systemic embolism consistently across all 3 age strata*, including those aged 90 years or older, albeit with a higher but nonstatistically significant incidence of bleeding.”
- Commentaar
 - Bravo voor studie!
 - Sterk geselecteerde hoogrisico groep
 - Dosis = helft van “gereduceerde dosis”
 - Groep 80-84j was het effect op stroke niet-significant (>< conclusie)
 - Globale Sterfte was gelijk
 - *Half-vol of halfleeg glas?*

The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality

Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 120–28

- Context: vanuit de basiswetenschappen werden heel veel (protectieve) effecten van vit D vastgesteld. In verschillende observationele studies worden hogere vitamine D spiegels geassocieerd met protectieve effecten op cardiovasculair vlak, kanker en globale overleving.
- Maar deze studies zijn gevoelig voor fouten (bv gezondheidsbewustere patiënten hebben hogere spiegels) en vormen zeker nog geen bewijs dat extra vitamine D gunstig is.
- RCT nodig, grootste tot nu (VITAL) gaf geen winst cardiovasculair of op invasieve kanker, noch op totale mortaliteit als secundair eindpunt

The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality

Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 120–28

- Methode: grootschalige (21.310 ptn) gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie van 5 jaar, waarbij de behandelgroep (gezonde mensen > 60 jaar) maandelijks 60.000 IU vitamine D3 kreeg
- Resultaten:
 - 21,310 ptn, 54% mannen , gemiddelde leeftijd 89,3 jaar, compliance >80%
 - Risico op **totale sterfte** (primair eindpunt) bij behandeling met vitamine D3 was **1,04 (95%-BI van 0,93 tot 1,18)**.
 - Risico op *cardiovasculaire mortaliteit* bij behandeling met vitamine D3 was *0,96 (95%-BI van 0,72 tot 1,28)*.
 - Risico op *kankermortaliteit* was *1,15 (95%-BI van 0,96 tot 1,39)*.
- Conclusie: “Administering vitamin D3 monthly to unscreened older people did not reduce all-cause mortality.”

The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality

Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 120–28

- Commentaar
 - + Rigoureuze RCT, zeer goede compliance, onafhankelijke funding
 - - Hoge dosis in studie, eenmaal per maand
- Vitamine D blijft belangrijk!! In geval van tekorten en bij risicogroepen (ouderen in WZC, babies, kleuters en zwangeren met donkere huid)
- Opnieuw belang geïllustreerd van RCT methodologie om echte causaliteit na te gaan (*indien haalbaar*)

Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial *BMJ* 2022; 376: 2022;376:e067194

- Context (Es)Ketamine (bekend anestheticum); gebruikt bij therapieresistente depressieve en “psychiatrische noodsituatie”
→ Folia juli 2021 nasal esketamine: “*De hypothese dat **esketamine** het suïcidale gedrag zou verminderen, werd niet door studies onderbouwd.*”
- Nu dubbelblinde RCT in 7 Franse psych ZH; ketamine IV 2x infuus
- Inclusie: 156 suïcidale ptn > 18 jaar ; 2/3 V (excl psychose, abus, CI)
- Resultaten: volledig verdwijnen suïcidale ideaties op dag 3: 31,6% versus 63% → vooral bij bipolariteit OR 14 (!) >< depressie OR 1,3 (Niet Signif.)
- Week 6 69,5% versus 56,3% ; OR 0.8 (0.3-2.5), p=0.7 → NS
- Conclusie: “Conclusions The findings indicate that ketamine is rapid, safe in the short term, and has persistent benefits for acute care in suicidal patients.”
- Commentaar → Interessant! ... bij bipolaire patiënten alvast.

- Niet gerandomiseerde studies
 - Farmacovigilantie over Valproaat tijdens de zwangerschap
 - Farmacovigilantie over COVID-19 vaccins bij zwangeren
 - Meta-analyse van observationele studies over antidoten van DOACs
- Gerandomiseerde studies
 - Edoxaban bij VKF bij older elderly
 - Vitamine D en mortaliteit
 - Ketamine bij suicidaliteit
- Systematic Review
 - Verband LDL-cholesterol en effect van statines

Casus vooraf (verslagbrief maart 2022)

- Patiënt 67 jaar goed gezond, sportief; geen diabetes, geen hypertensie, geen roken, cholesterolwaarden Totaal Ch 210, verhouding HDL/TC=3,5
- Laatste 10 jaar verschillende malen drukkend thoracaal gevoel, altijd in periodes zware stress (zelfstandige); in die periode 4 x investigaties fietsproef en echocardio perfect normaal
- Analoge episode thoracaal ongemak januari 2022, consultatie bij jonge cardioloog

➔ Fietsproef en echocardio: perfect

➔ Voorstel toch coronarografie

➔ Coronarografie: “beperkte plaques conform leeftijd “

➔ Conclusie en beleid :

“Gezien randverhoogde cholesterolwaarden en bevindingen, start Lipitor® 40 mg met streefwaarden LDL-C 70 mg/dl” ...

Evaluating the Association Between Low Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment. A Systematic Review and Meta-analysis
JAMA Intern Med. 2022;182(5):474-481.

- **Context:**

- Statines zijn de hoeksteen van de aanpak van hypercholesterolemie; ze reduceren de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar dat is vooral zo in secundaire preventie (reeds 'event' gehad)
- Cardiologische richtlijnen hanteren het "the lower the better" principe ivm cholesterol en stimuleren het nastreven van LDL-C spiegels van 100 mg/dl (tot zelfs 70 mg/dl bij hoogrisicopatiënten) wat soms veel geneesmiddelen vergt.
- Alle studies in primaire preventie en quasi alle studies in secundaire preventie werken echter NIET met streefdoelen; enkel statine versus placebo werden vergeleken. "The lower the better" voor LDL-C is vooral gebaseerd op observationeel onderzoek.
- "Winst" wordt heel vaak in Relatieve winst gegeven, zelden in Absolute waarden

Evaluating the Association Between LDL-C Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment.

- Onderzoeksvraag: wat is de associatie tussen LDL-C daling en absolute en relatieve klinische uitkomsten (sterfte, MI, CVA)?
- Methode : Meta-analyse van 21 RCTs in primaire en secundaire preventie. Enkel studies met statines met meer dan 1000 ptn, met harde eindpunten, langer dan 2 jaar liepen en LDL-C veranderingen rapporteerden*.
- (* volgens Cochrane methodologie
>< Cholesterol Treatment Trialists; baseren zich op niet openbare, en dus niet-controleerbare, gegevens van ptn in gesponsorde studies)

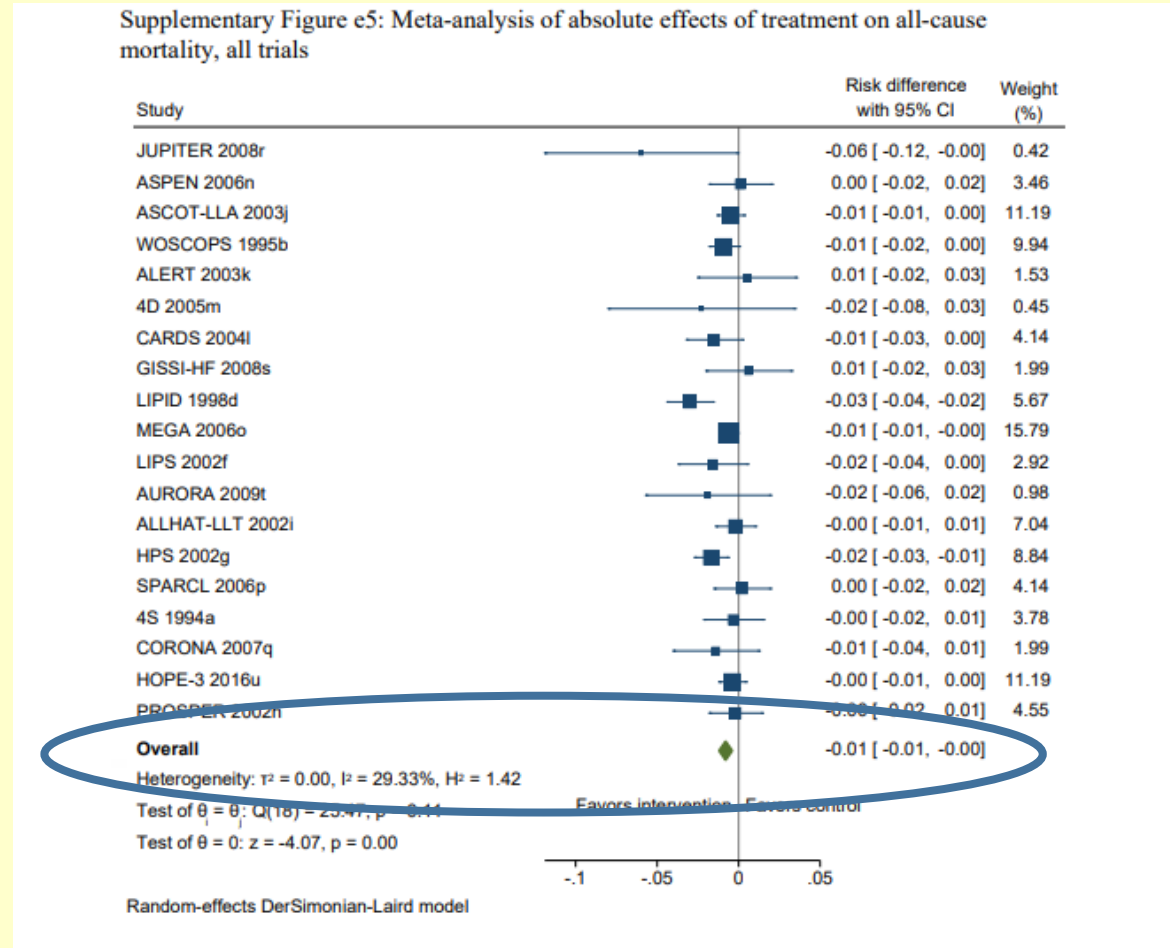
Evaluating the Association Between LDL-C Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment.

- **Resultaat:**

- Absolute winst in totale mortaliteit 0,8%, voor MI 1,3% en voor CVA 0,4%. In Relatieve Risk Reduction is dat resp. 9%, 29% en 14%.*
- Primary prevention was ARR 0.6% voor all-cause mortality, 0.7% voor MI, en 0.3% voor CVA stroke (RRR was 13% mortaliteit, 38% for MI, en 24% CVA)
Secundaire preventie was ARR 0.9% sterfte, 2.2% MI, en 0.7% CVA (RRR mortaliteit 14%, 27% MI en 13% CVA)
- Een associatie tussen LDL-C daling en sterfte, MI of CVA kon niet aangetoond worden (meta-regressie).
- * “For example, in our analysis, the RRR for MI was 29%, whereas the ARR was 1.3%.
In other words, 77 participants would need to be treated with a statin for roughly 4.4 years on average to prevent 1 MI.”

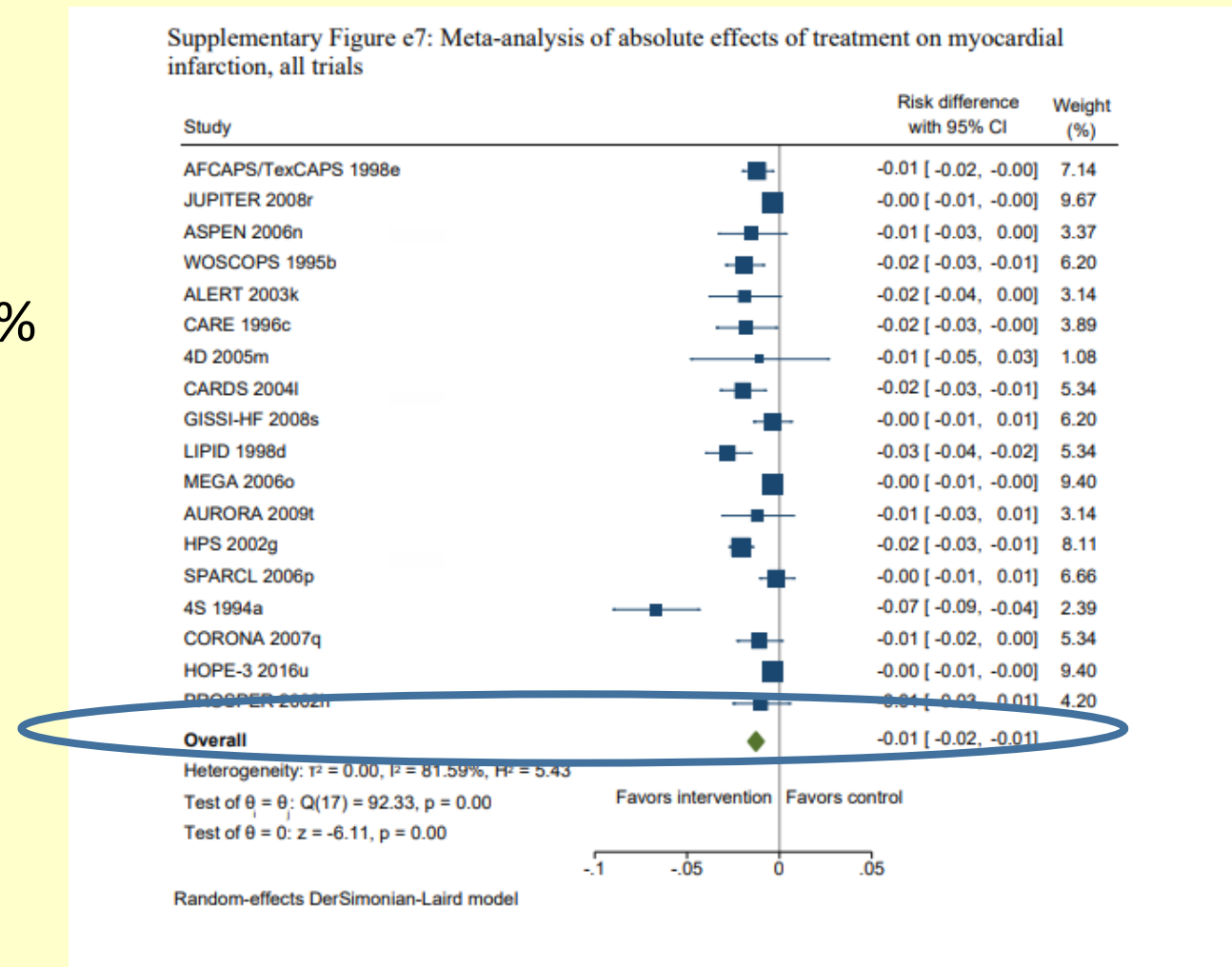
Evaluating the Association Between LDL-C Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment.

Totale sterfte:
Absoluut Risico: NS



Evaluating the Association Between LDL-C Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment.

Myocardinfarct
Absoluut risico: daling 1%



Evaluating the Association Between LDL-C Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment.

- **Conclusie auteurs:**
- “The results of this meta-analysis suggest that the absolute risk reductions of treatment with statins in terms of all-cause mortality, myocardial infarction, and stroke are modest compared with the relative risk reductions, and the presence of significant heterogeneity reduces the certainty of the evidence.
- A conclusive association between absolute reductions in LDL-C levels and individual clinical outcomes was not established, and
- these findings underscore the importance of discussing absolute risk reductions when making informed clinical decisions with individual patients.

Bedenkingen

- Statines blijven nuttig, zeker in secundaire preventie en binnen globaal CVR
- De winst is kleiner dan we meestal zelf denken
- Vooral hardnekkig naar zeer lage LDL-C is in vraag te stellen

Dank u
Vragen?