

Diabetes en zwangerschap.....	1
Rosiglitazon niet langer aanbevolen door diabetesverenigingen	3
Antitrombotische behandeling: enkele recente publicaties.....	3
De JUPITER-studie over het gebruik van rosuvastatine in primaire preventie.....	8
Verhoging van het risico van osteoporotische fracturen door bepaalde geneesmiddelen.....	10
De ACCOMPLISH-studie over behandeling van hypertensie bij een hoogrisicopopulatie	10
Recente informatie	11

Diabetes en zwangerschap

Abstract

Diabetes tijdens de zwangerschap houdt een aantal risico's in voor moeder en kind, en strikte controle van de glykemie vóór de conceptie en gedurende de zwangerschap laat toe het risico van complicaties te verminderen. Wanneer tijdens de zwangerschap een hypoglykemiërende behandeling noodzakelijk is, blijft insuline gewoonlijk de eerste keuze; orale hypoglykemiërende middelen zijn in principe gecontra-indiceerd. Volgens de laatste NICE-aanbevelingen kunnen, tijdens de zwangerschap, metformine en glibenclamide gebruikt worden als alternatief voor insuline. Dit gebruik blijft evenwel onderwerp van discussie, en dient bedachtzaam te gebeuren, in afwachting van langetermijngegevens.

Diabetes tijdens de zwangerschap houdt een aantal risico's in voor moeder en kind, zoals miskraam, pre-eclampsie, vroeggeboorte, macrosomie, schouderdystocie en verhoogde perinatale mortaliteit. Er dient een onderscheid gemaakt te worden tussen diabetes (type 1 of type 2) die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is, en zwangerschapsdiabetes (d.w.z. glucose-intolerantie die tijdens de zwangerschap optreedt en na de zwangerschap dikwijls verdwijnt). Dit artikel berust o.a. op de aanbevelingen van het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) over de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap [via www.nice.org.uk/CG063].

Diabetes die reeds vóór de zwangerschap aanwezig is

Vrouwen met diabetes moeten geïnformeerd worden over de mogelijke gevolgen van diabetes op de zwangerschap, evenals over de effecten van de zwangerschap op diabetes en de complicaties ervan. Een strikte controle van de glykemie vóór de conceptie en gedurende de zwangerschap vermindert (maar elimineert niet volledig) het risico van complicaties. Men dient dus, in de mate van het mogelijke, ervoor te zorgen dat een zwangerschap bij een vrouw met diabetes zo optimaal mogelijk kan verlopen, en dat de vrouw gevolgd wordt door een pluridisciplinair team in een diabetesconventie-centrum. Een zwangerschap zou in principe alleen mogen overwogen worden indien het HbA1c-gehalte de normaalwaarden benadert (bij voorkeur < 6,5 %). In de NICE-aanbevelingen wordt inname van foliumzuur in hoge doses (5 mg per dag) ook aangeraden tot de 12^{de} zwangerschapsweek ter preventie van neuraalbuisdefecten [n.v.d.r.: een specialiteit op basis van 4 mg foliumzuur (Folavit ®) is in België beschikbaar voor de preventie van neuraalbuisdefecten bij hoogrisicopatiënten].

In verband met de hypoglykemiërende behandeling wordt klassiek aanbevolen om vóór de conceptie over te schakelen op insuline. Bepaalde gegevens wijzen er echter op dat bij vrouwen met type 2-diabetes de voordelen van metformine in termen van glykemiecontrole opwegen tegen de risico's van gebruik tijdens de zwangerschap, en volgens de NICE-aanbevelingen kan metformine gebruikt worden in associatie met insuline of als alternatief voor insuline gedurende de periode vóór de conceptie en gedurende de ganse duur van de zwangerschap [n.v.d.r.: in de huidige bijsluiters van de specialiteiten op basis van metformine wordt zwangerschap vermeld als contra-indicatie]. Alle andere orale hypoglykemiërende middelen moeten vóór de zwangerschap gestopt en vervangen worden door insuline.

Metformine wordt eveneens gebruikt voor de behandeling van het polycystisch ovarium syndroom bij niet-diabetische vrouwen, o.a. om de fertiliteit te verhogen. In deze indicatie wordt de behandeling met metformine voortgezet tot wanneer de patiënte zwanger wordt.

Zwangerschapsdiabetes

De resultaten van een recente studie [HAPO-studie: [N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002](#)] bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes tonen dat het risico van complicaties direct evenredig is met de glykemie bij de moeder, ook wanneer de glykemiewaarden lager zijn dan de diagnostische criteria van zwangerschapsdiabetes. Dit betekent dat er geen glykemiedrempelwaarde is onder dewelke het risico niet-significant wordt.

Naast de complicaties ten gevolge van diabetes (zie hoger), hebben vrouwen die zwangerschapsdiabetes ontwikkelen, ook een verhoogd risico om later type 2-diabetes te ontwikkelen. In een recente observationele studie werd dit risico geschat op ongeveer 20 % na 9 jaar [[CMAJ 2008; 179: 229-34](#)].

Opsporen van zwangerschapsdiabetes is aanbevolen wanneer minstens een van volgende risicofactoren aanwezig is: leeftijd > 25 jaar, obesitas (BMI > 25 kg/m²), meerlingzwangerschap, antecedenten van zwangerschapsdiabetes, een macrosome baby (geboortegewicht 4,5 kg of meer) in het verleden, familiale antecedenten van diabetes. Dit opsporen gebeurt door middel van een glucosetolerantietest, gewoonlijk tussen de 24^{ste} en 28^{ste} zwangerschapsweek, of tussen de 16^{de} en 18^{de} zwangerschapsweek bij antecedenten van zwangerschapsdiabetes. De test is positief als de glykemie, gemeten 60 minuten na inname van 50 g glucose, ≥ 140 mg/dl bedraagt. In dat geval dient de diagnose van zwangerschapsdiabetes door OGTT (*oral glucose tolerance test*) bevestigd te worden.

Bij zwangerschapsdiabetes zijn dieetmaatregelen meestal voldoende om de glykemie te controleren. Bij onvoldoende controle van de glykemie wordt aangeraden om snel een hypoglykemiërende behandeling te associëren. Volgens de NICE-aanbevelingen kan deze behandeling bestaan uit de toediening van insuline en/of metformine of glibenclamide [n.v.d.r.: in de huidige bijsluiters van de specialiteiten op basis van metformine of glibenclamide wordt zwangerschap vermeld als contra-indicatie].

Discussie

De NICE-aanbevelingen doen vragen rijzen in verband met het gebruik van metformine en glibenclamide tijdens de zwangerschap. Orale hypoglykemiërende middelen zijn immers in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en de hypoglykemiërende behandeling bij de zwangere vrouw berust vooral op aanpassingen van de levensstijl, eventueel geassocieerd aan een behandeling met insuline. Gebruik van insuline heeft echter belangrijke praktische implicaties, en gaat o.a. gepaard met een risico van hypoglykemie en gewichtstoename. Er werd daarom gesuggereerd dat bepaalde orale hypoglykemiërende middelen tijdens de zwangerschap voordelen zouden bieden, vergeleken met insuline.

De resultaten van een recente open gerandomiseerde studie bij 751 vrouwen met zwangerschapsdiabetes tussen de 20^{ste} en 33^{ste} zwangerschapsweek geven aan dat gebruik van metformine (alleen of in associatie met insuline) niet geassocieerd was aan een verhoogd risico van complicaties bij de moeder en het kind, vergeleken met vrouwen die alleen met insuline waren behandeld [[N Engl J Med 2008; 358: 2003-15](#) met editoriaal : [2061-3](#)].

De gegevens van een recent systematisch overzicht van de beschikbare studies (de meeste studies waren niet gerandomiseerd of waren observationele studies) wijzen niet op een

toename van de perinatale risico's bij kinderen waarvan de moeder behandeld werd met glibenclamide [[Ann Pharmacother 2008; 42: 483-90](#)].

Hoewel deze resultaten suggereren dat metformine en glibenclamide doeltreffende en veilige behandelingen kunnen zijn bij zwangerschapsdiabetes, blijft hun gebruik tijdens de zwangerschap op dit ogenblik nog onderwerp van discussie. Bijkomende gegevens zijn nodig om hun doeltreffendheid en onschadelijkheid op lange termijn te bepalen, en het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens de zwangerschap dient bedachtzaam te gebeuren. Op dit ogenblik zijn er geen studies waarin metformine en glibenclamide vergeleken werden bij de behandeling van zwangerschapsdiabetes.

Rosiglitazon niet langer aanbevolen door diabetesverenigingen

[Reeds verschenen in de rubriek "[Goed om te weten](#)" op onze website op 7/11/08]

"Rosiglitazone no longer recommended" is de titel van een recent verschenen editoriaal in [The Lancet \[2008; 372: 1520\]](#) naar aanleiding van de publicatie van een consensus van de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) over de aanpak van type 2-diabetes. Volgens de ADA en de EASD heeft rosiglitazon (Avandia ®; in associatie met metformine: Avandamed®) geen plaats meer bij de aanpak van type 2-diabetes gezien zijn ongunstige risico-batenverhouding en het bestaan van therapeutische alternatieven. Dit advies berust vooral op de resultaten van de ACCORD-studie waarin een verhoging van de mortaliteit gezien werd bij de patiënten onder zeer intensieve behandeling (ten opzichte van intensieve behandeling); 91 % van de patiënten onder zeer intensieve behandeling nam rosiglitazon [in verband met de ACCORD-studie, zie [Folia oktober 2008](#)].

Volgens dezelfde consensus zou pioglitazon (Actos ®), een ander glitazon, alleen nog als derde keuze mogen gebruikt worden.

Hoewel de beschikbare gegevens geen definitieve besluiten toelaten in verband met het risico van cardiovasculaire complicaties met de verschillende glitazonen, dient gebruik van glitazonen met de grootste terughoudendheid te gebeuren gezien het bewezen risico van zout- en waterretentie en hartfalen, en het risico van fracturen [zie [Folia juni 2004](#) en [juli 2008](#)].

Dit advies van de ADA en de EASD versterkt de terughoudendheid die meerdere malen in de Folia werd vermeld in verband met het gebruik van de glitazonen bij de aanpak van type 2-diabetes [zie [Folia april 2007](#) en [juli 2007](#)].

Antitrombotische behandeling: enkele recente publicaties

Abstract

De indicaties en praktische problemen van de antitrombotica waren reeds tweemaal het onderwerp van een themanummer van de Folia [februari 2004 en januari 2008]. In dit artikel wordt, op basis van recente publicaties, een update gegeven van bepaalde onderwerpen met betrekking tot de antitrombotische behandeling.

Primaire preventie van diepe veneuze trombose

De plaats van de primaire preventie van diepe veneuze trombose is duidelijk bepaald [voor de indicaties, zie [Folia februari 2004](#) en [januari 2008](#)].

Uit een observationele studie uitgevoerd in de Verenigde Staten blijkt dat de meeste gevallen van veneuze trombose (73,7%) gediagnosticeerd werden in de ambulante praktijk, en dat daarvan minstens de helft van de patiënten in de loop van de drie voorgaande maanden gehospitaliseerd waren of een chirurgische ingreep hadden ondergaan. De auteurs besluiten dat een aantal patiënten met risicofactoren voor trombo-embolie geen profylactische behandeling hadden gekregen, of niet lang genoeg, en dat de incidentie van trombo-embolie in de ambulante praktijk zou kunnen verminderen door een betere preventie in hospitaalmilieu. Gezien de hospitalisatieduur steeds korter wordt, dient men er echter eveneens op toe te zien dat na hospitalisatie de profylactische behandeling bij de risicopatiënten correct wordt voortgezet [[Arch Intern Med 2007 ; 167 : 1471-5](#), met editoriaal : [1451-2](#)].

Uit een patiënt-controlestudie blijkt dat mineure trauma's (bv. spier- of ligamentruptuur), vooral ter hoogte van de onderste ledematen, eveneens geassocieerd zijn aan een verhoogd risico van veneuze trombose [odds-verhouding 5,1; 95 %-betrouwbaarheidsinterval van 3,9 tot 6,7] [[Arch Intern Med 2008 ; 168 : 21-6](#)].

[N.v.d.r.: deze gegevens wijzigen de indicaties van primaire preventie van trombo-embolie niet, maar zetten aan tot alertheid voor de mogelijkheid van optreden van veneuze trombose, ook na een mineur trauma].

Antitrombotische behandeling in geval van klepprothese

Bij patiënten met een klepprothese is de keuze van de antitrombotische behandeling afhankelijk van het type prothese (mechanisch of biologisch), de positie ervan en de risicofactoren van de patiënt.

- ⇒ Bij patiënten met een mechanische prothese dient een anticoagulerende behandeling levenslang te worden gegeven. Er wordt aanbevolen om in geval van een weinig trombogene aortaklepprothese en in afwezigheid van andere trombo-embolische risicofactoren te streven naar een INR rond 2,5 (tussen 2,0 en 3,0); in alle andere situaties is een INR rond 3,0 (tussen 2,5 en 3,5) aanbevolen. Er wordt afgeraden te streven naar een INR hoger dan 3,5 [n.v.d.r.: deze streefwaarde is lager dan de waarde van "3 à 4" die vermeld werd in de [Folia van februari 2004](#)].
- ⇒ Voor de meeste biologische prothesen is een anticoagulerende behandeling vereist gedurende 3 maanden (INR 2,5), gevolgd door levenslange behandeling met acetylsalicylzuur. Bij bestaan van andere trombo-embolische risicofactoren moet de anticoagulerende behandeling levenslang worden voortgezet (INR 2,5). Gezien het risico van postoperatieve voorkamerfibrillatie worden anticoagulantia best systematisch voorgeschreven gedurende 3 maanden na elke ingreep ter hoogte van de mitralisklep (met inbegrip van reconstructie) [[Tijdschr voor Geneeskde 2007 ; 63 : 1151-8](#)].

Behandeling en secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten

Behandeling

Bij de aanpak van een cerebrovasculair accident is toediening van een heparine met laag moleculair gewicht, aan de dosis die algemeen gebruikt wordt ter preventie van diepe veneuze trombose, aanbevolen gedurende 14 dagen ter preventie van recidieven en veneuze trombo-embolische complicaties [zie [Folia februari 2004](#)]. De resultaten van een recente meta-analyse

[[Chest 2008 ; 133 : 149-55](#)] bevestigen dat een heparine met laag moleculair gewicht doeltreffender is dan niet-gefractioneerde heparine voor de preventie van trombo-embolische complicaties kort na een cerebrovasculair accident, en niet geassocieerd is met een verhoogd bloedingsrisico.

Secundaire preventie

Wat de anti-aggregerende behandeling betreft, toonden de ESPS2- en de ESPRIT-studies dat de associatie dipyridamol (met vertraagde vrijstelling, 400 mg p.d. in beide studies) + acetylsalicylzuur (50 mg p.d. in de ESPS2-studie, 30 à 325 mg p.d. in de ESPRIT-studie) iets doeltreffender was dan acetylsalicylzuur in monotherapie, in de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten. Er werd echter ook gewezen op het feit dat het geringe voordeel van deze associatie moet afgewogen worden tegen het risico van ongewenste effecten en de kostprijs van de behandeling [zie [Folia januari 2008](#)]. In verband met clopidogrel toonden de CAPRIE-studie en de CHARISMA-studie dat clopidogrel (75 mg p.d.), in monotherapie of in associatie met acetylsalicylzuur, niet doeltreffender is dan acetylsalicylzuur in monotherapie (75 à 162 mg p.d. in de CHARISMA-studie, 325 mg p.d. in de CAPRIE-studie) [zie [Folia februari 2004](#) en [Folia augustus 2006](#)].

In een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie (ProFESS) werd de associatie acetylsalicylzuur (50 mg p.d.) + dipyridamol (met vertraagde vrijstelling, 400 mg p.d.) vergeleken met clopidogrel (75 mg p.d.) in de secundaire preventie van cerebrovasculair accident: er werd geen significant verschil gevonden qua doeltreffendheid tussen de twee groepen. Het risico van majeure bloedingen was echter hoger in de groep behandeld met de associatie [[N Engl J Med 2008 ; 359 : 1238-51](#) met editoriaal : [1287-9](#)].

Deze resultaten laten niet toe te besluiten welke anti-aggregerende behandeling het meest doeltreffend is in de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten. Ze versterken wel de idee dat men bij de keuze van de anti-aggregerende behandeling rekening moet houden met criteria zoals het risico van ongewenste effecten of de kostprijs van de behandeling. Op basis hiervan blijft acetylsalicylzuur dan ook de eerste keuze bij de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten.

Acetylsalicylzuur in de primaire preventie

Terwijl acetylsalicylzuur, in een dosis van 75 à 100 mg per dag, duidelijk de eerste keuze is in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, is zijn plaats in de primaire preventie minder duidelijk. Er wordt algemeen aangenomen dat toediening van acetylsalicylzuur in de primaire preventie kan overwogen worden bij patiënten ouder dan 50 jaar met hoog risico van arteriële trombo-embolische aandoeningen (roken, hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie, familiale antecedenten van myocardinfarct, bepaalde patiënten met voorkamerfibrillatie).

De toediening van acetylsalicylzuur in de primaire preventie bij diabetici is momenteel onderwerp van discussie. De aanbevelingen beruisten tot hier toe vooral op de extrapolatie van gegevens uit andere risicogroepen. Recente gegevens uit studies die specifiek uitgevoerd werden bij type 2-diabetici, suggereren dat lage doses acetylsalicylzuur in primaire preventie het cardiovasculaire risico bij deze patiënten niet verminderen.

⇒ In de POPADAD-studie (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group), een gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde studie bij patiënten met type 2-diabetes met asymptomatische perifere arteriopathie – en zonder symptomatische cardiovasculaire aandoening – werd met acetylsalicylzuur (100 mg p.d.) en/of anti-oxidantia, na een gemiddelde follow-up van ongeveer 6,5 jaar, geen daling van het cardiovasculaire

risico of van de mortaliteit gezien [[Brit Med J 2008 ; 337 : a1840](#) met editoriaal : [a1806](#)].

⇒ In de JPAD-studie (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes*), een gerandomiseerde open studie bij patiënten met type 2-diabetes zonder antecedenten van een vasculaire aandoening, werd met acetylsalicylzuur (81 of 100 mg p.d.) evenmin een daling van het cardiovasculaire risico of van de mortaliteit gezien [[JAMA 2008 ; 300 : 2134-41](#) met editoriaal : [2180-1](#)].

Deze studies staan echter ter discussie, o.a. omwille van hun geringe statistische power. Deze studies alleen volstaan niet om de aanpak in primaire preventie te wijzigen, maar maken wel duidelijk dat verder onderzoek voor het duidelijk afbakenen van de risicogroepen, noodzakelijk is.

Resistentie tegen acetylsalicylzuur en cardiovasculaire morbiditeit

In de [Folia van januari 2008](#) werd onderscheid gemaakt tussen « biochemische resistentie » (d.w.z. bepaald door een laboratoriumtest) en « klinische resistentie » (d.w.z. optreden van een cardiovasculaire aandoening ondanks behandeling met acetylsalicylzuur), en er werd o.a. vermeld dat de klinische implicaties van de biochemische resistentie tegen acetylsalicylzuur niet duidelijk zijn.

Uit de resultaten van een systematisch overzicht en een meta-analyse [[Brit Med J 2008 ; 336 : 195-8](#)] blijkt dat bij patiënten met « biochemische resistentie » tegen acetylsalicylzuur (ongeacht de test die werd gebruikt om de resistentie te bepalen), het cardiovasculaire risico viermaal hoger is dan bij patiënten die biochemisch gezien "gevoelig" zijn voor acetylsalicylzuur. Deze studie bevat echter een aantal methodologische problemen; de studie geeft bijvoorbeeld geen informatie over eventuele comorbiditeit die de resistentie tegen acetylsalicylzuur kan beïnvloeden. Gezien er geen referentietest beschikbaar is om de patiënten "resistent" tegen acetylsalicylzuur te identificeren, en gezien het gebrek aan gegevens over eventuele therapeutische alternatieven, en de zeer hoge kostprijs van deze tests, is hun gebruik in de praktijk niet gerechtvaardigd.

Bepaalde gegevens suggereren ook dat ibuprofen, en misschien andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (COX-2 selectief of niet), het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen verminderen. Het gaat echter om soms tegenstrijdige gegevens uit farmacodynamische studies, patiënt-controlestudies of subgroep-analyses, die niet toelaten de klinische impact van deze farmacodynamische interactie te bepalen. In de praktijk kan, volgens de aanbevelingen van de FDA in de Verenigde Staten, aanbevolen worden aan patiënten behandeld met lage doses acetylsalicylzuur (in een preparaat met onmiddellijke vrijstelling) om ibuprofen minstens 30 minuten na acetylsalicylzuur te nemen, ofwel meer dan 8 uren vóór acetylsalicylzuur. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige behandeling met acetylsalicylzuur in een maagsapresistent preparaat en ibuprofen [www.fda.gov/cder/drug/infopage/ibuprofen/science_paper.htm].

Variabel antwoord op clopidogrel bij acute coronaire syndromen

Toediening van clopidogrel in associatie met acetylsalicylzuur is aanbevolen bij de aanpak van acute coronaire syndromen en bij coronaire angioplastie met plaatsen van een stent [zie [Folia januari 2008](#)]. In twee recente publicaties wordt de aandacht gevestigd op het feit dat genetische varianten, vooral ter hoogte van het gen dat codeert voor CYP2C19, het metabolisme van clopidogrel kunnen beïnvloeden en kunnen geassocieerd zijn aan een verhoogd risico van trombotische complicaties, vooral bij patiënten met acuut coronair syndroom [[N Engl J Med 2009 ; 360 : 354-62](#) en : [363-75](#)]. In een recent bericht vestigt de Amerikaanse FDA de aandacht op het feit dat bepaalde geneesmiddelen, o.a. de protonpompinhibitoren, eveneens de doeltreffendheid van clopidogrel zouden kunnen

verminderen, door inhibitie van het enzym verantwoordelijk voor de omzetting van clopidogrel naar zijn actieve vorm [www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm].

Variabel antwoord op vitamine K-antagonisten

In de [Folia van januari 2008](#) werd aandacht besteed aan verscheidene factoren die het antwoord op vitamine K-antagonisten kunnen beïnvloeden, zoals inname van bepaalde voedingsmiddelen en/of geneesmiddelen die kunnen interfereren met het metabolisme van vitamine K-antagonisten [zie tabel in hoofdstuk 1.9.2.5. van het Repertorium]. In dit verband blijkt uit een (kleinschalige) studie dat langdurig gebruik van hoge doses paracetamol (2 à 4 g per dag) bij patiënten die orale anticoagulantia nemen, kan leiden tot een statistisch significante verhoging van de INR, met verhoogd bloedingsrisico. Deze studie laat niet toe conclusies te trekken over het occasionele gebruik van paracetamol of het gebruik van lagere doses paracetamol [[Pharmacotherapy 2007 ; 27 : 675-83](#)]. Een recente studie bevestigt de mogelijke rol van genetische afwijkingen in de variabiliteit van de INR bij behandeling met vitamine K-antagonisten [[N Engl J Med 2008 ; 358 : 999-1008](#)].

Vitamine K-antagonisten in de peri-operatieve periode

Het gebruik van vitamine K-antagonisten in de peri-operatieve periode werd reeds besproken in de [Folia van februari 2004](#) . Bij een ingreep met een hoog bloedingsrisico werd aanbevolen om bij patiënten met een laag trombo-embolisch risico de vitamine K-antagonisten voort te zetten aan lagere doses (INR tussen 1,5 en 2,0), en bij patiënten met een hoog trombo-embolisch risico (bv. bij aanwezigheid van een mechanische hartklepprothese) de vitamine K-antagonisten tijdelijk te vervangen door heparine..

De resultaten van een cohortstudie wijzen erop dat bij de meeste patiënten met laag tot matig trombo-embolisch risico, een kortdurende onderbreking (≤ 5 dagen) van de behandeling met warfarine bij mineure chirurgie (bv. coloscopie, tand- of oogingreep) geassocieerd is aan een gering risico van trombo-embolie [0,7%; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,3 tot 1,4%]. De auteurs besluiten dat, zelfs voor een mineure ingreep in de ambulante praktijk, het risico van bloedingscomplicaties door het voortzetten van de behandeling, altijd moet afgewogen worden tegen het trombo-embolisch risico door het stoppen ervan [[Arch Intern Med 2008 ; 168 : 63-9](#)].

Associatie van antitrombotica

De antitrombotische behandeling heeft een belangrijke rol bij de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen, en het gebruik van antitrombotica, in monotherapie of in associatie (zie hoger bij secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten), is aanzienlijk toegenomen de laatste 10 jaar. Gelijktijdig gebruik van meerdere antitrombotica is echter geassocieerd aan een verhoogd bloedingsrisico. In een patiënt-controlestudie werd het risico van ernstige gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van antitrombotica, in monotherapie of in associatie, bestudeerd: er is een risico van gastro-intestinale bloeding met alle antitrombotica, maar het risico is het grootst met de associatie acetylsalicylzuur + clopidogrel (NNH = 124; d.w.z. dat per 124 patiënten behandeld gedurende één jaar met de associatie, er één bijkomend geval van ernstige gastro-intestinale bloeding optrad). Zoals de auteur van het bijbehorend editoriaal benadrukt, blijft het in de praktijk moeilijk om het verwachte voordeel van de behandeling af te wegen tegen de verhoging van het risico van gastro-intestinale bloeding. Andere factoren zoals antecedenten van gastro-intestinaal ulcus, het gebruik van NSAID's of een infectie met *H. pylori* beïnvloeden eveneens het risico van gastro-intestinale bloeding. Meerdere maatregelen zoals gebruik van een protonpompinhibitor en/of eradicatie van *H. pylori* kunnen voorgesteld worden om het risico van gastro-intestinale bloeding te verminderen bij patiënten bij wie inname van acetylsalicylzuur, in monotherapie of in associatie, noodzakelijk is. In elk geval dient behandeling met meerdere antitrombotica beperkt te blijven tot de indicaties waarvoor het voordeel duidelijk is aangetoond (bv. na coronaire angioplastie met plaatsen van

een stent), en dient gelijktijdig gebruik zo kort mogelijk te zijn [[Brit Med J 2006 ; 333 : 726-8](#) , met editoriaal : 412-3].

De JUPITER-studie over het gebruik van rosuvastatine in primaire preventie

[Reeds verschenen in de rubriek " [Goed om te weten](#) " op onze website op 21/11/08]

Abstract

De JUPITER-studie evalueerde het effect van rosuvastatine in de primaire preventie van cardiovasculaire incidenten. De belangrijkste inclusiecriteria waren: leeftijd > 50 jaar voor de mannen, > 60 jaar voor de vrouwen, geen antecedenten van cardiovasculair lijden, LDL-cholesterol < 130 mg/dl (3,4 mmol/dl), "high sensitivity C-reactive protein" (hsCRP)-spiegel \geq 0,2 mg/dl (2 mg/l). De studie werd vroegtijdig (na 1,9 jaar in plaats van na 4 jaar) gestopt: het risico van cardiovasculaire incidenten was in de groep die rosuvastatine had gekregen, gedaald met 44%. In absolute cijfers is de winst beperkt: 120 patiënten dienden gedurende 1,9 jaar te worden behandeld om één extra myocardinfarct, cerebrovasculair accident of overlijden omwille van een cardiovasculaire oorzaak te voorkómen. Dit voordeel moet afgewogen worden tegenover de hoge kostprijs en de mogelijke, nog onduidelijke risico's op lange termijn van onder andere zeer lage LDL-spiegels. De studie laat niet toe uit te maken in welke mate de daling van het LDL-cholesterol dan wel de daling van het hsCRP bijdroeg tot de resultaten. Volgens twee editoriaalen bij de studie is het in ieder geval te vroeg om bij de bepaling van het cardiovasculaire risico routinematig hsCRP te bepalen, en wijzigt de JUPITER-studie op dit ogenblik het beleid in primaire preventie van cardiovasculaire incidenten niet.

In de *New England Journal of Medicine* werden de resultaten gepubliceerd van de JUPITER-studie, een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie over het gebruik van het statine rosuvastatine (20 mg per dag, Crestor®) in de primaire preventie van cardiovasculaire incidenten [[N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207](#) , met editoriaal : [2280-2](#) ; een editoriaal verscheen ook in [Brit Med J 2008; 337:a: 2576](#)].

De belangrijkste inclusiecriteria waren: leeftijd > 50 jaar voor de mannen, > 60 jaar voor de vrouwen, geen antecedenten van cardiovasculair lijden, LDL-cholesterol < 130 mg/dl (3,4 mmol/dl), "high sensitivity C-reactive protein" (hsCRP)- spiegel \geq 0,2 mg/dl* (2,0 mg/l). O.a. patiënten met diabetes of met niet-gecontroleerde hypertensie werden uitgesloten.

* In België worden de CRP-waarden meestal uitgedrukt in mg/dl, met normaalwaarden tussen 0 en 1 mg/dl (overeenkomend met 0–10 mg/l)

Het gecombineerde primair eindpunt was optreden van myocardinfarct, cerebrovasculair accident, arteriële revascularisatie, hospitalisatie omwille van onstabiele angor, of overlijden omwille van een cardiovasculaire oorzaak.

Ongeveer 80% van de patiënten die werden gescreend voor deelname aan de studie, werden niet opgenomen in de studie, vooral omwille van een te hoog LDL of een niet-verhoogd hsCRP. De JUPITER-studie betreft dus een geselecteerde populatie.

De vooropgezette studieduur bedroeg 4 jaar, maar de studie werd vroegtijdig (na een mediane behandelingsduur van 1,9 jaar) stopgezet omwille van de gunstige effecten van rosuvastatine op het primair eindpunt.

⇒ De incidentie van het primair eindpunt na 1,9 jaar bedroeg 142/8.901 (1,6%) in de rosuvastatinegroep versus 251/8.901 (2,8%) in de placebogroep.

- ⇒ Het relatieve risico bedroeg 0,56 [95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,46 tot 0,69]; dit betekent dus een risicodaling van 44%.
- ⇒ De *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 82, d.w.z. dat 82 patiënten gedurende 1,9 jaar dienden te worden behandeld met rosuvastatine in plaats van met placebo om één bijkomend cardiovasculair incident te voorkómen.
- ⇒ In het editoriaal in de *New England Journal of Medicine* wordt als "hard" cardiaal eindpunt het "optreden van myocardinfarct, cerebrovasculair accident of overlijden omwille van een cardiovasculaire oorzaak" genomen. De NNT voor het optreden van één hard cardiaal eindpunt bedroeg 120 (1,9 jaar).

Het LDL-cholesterol daalde in de rosuvastatinegroep naar 55 mg/dl (1,4 mmol/l), en bleef in de placebogroep stabiel. De hsCRP-spiegels daalden naar 0,18 mg/dl (1,8 mg/l) in de rosuvastatinegroep en naar 0,33 mg/dl (3,3 mg/l) in de placebogroep.

Enkele opmerkingen, o.a. op basis van de editorialen in de *New England Journal of Medicine* en de *British Medical Journal*

- ⇒ De JUPITER-studie is de eerste studie waarin voor rosuvastatine een voordeel op klinisch belangrijke eindpunten wordt aangetoond. Door het vroegtijdig stoppen van de studie gaat echter bepaalde informatie verloren. Zo kan men bijvoorbeeld niet weten of het gunstig effect van rosuvastatine aanhoudt op langere termijn.
- ⇒ Met andere statines (simvastatine, pravastatine, atorvastatine) zijn al studies uitgevoerd in primaire preventie, met evidentie van een gunstig effect op morbiditeit en soms op cardiovasculaire mortaliteit. In absolute cijfers is de winst in primaire preventie lager dan in secundaire preventie (d.w.z. bij patiënten met antecedenten van cardiovasculair lijden): er moeten immers veel meer patiënten worden behandeld om één cardiovasculair incident te voorkomen. Bij de beslissing een behandeling met een statine in primaire preventie te starten, zijn factoren als veiligheid op lange termijn en kostprijs dan ook zeer belangrijk.
- ⇒ In de JUPITER-studie was een verhoogde hsCRP-spiegel een belangrijk inclusie criterium. In epidemiologische studies is een verband gezien tussen verhoogde hsCRP-spiegels en cardiovasculaire incidenten, maar de samenhang is onduidelijk. Ook van het effect van statines op de hsCRP-spiegel (een zogenaamd "pleiotroop" effect) is de betekenis nog niet helemaal duidelijk, en men weet niet of dit een klasse-effect is. In hoeverre dit "pleiotroop" effect bijdraagt tot de vermindering van het risico van cardiovasculaire incidenten is evenmin duidelijk. Ook de JUPITER-studie brengt de oplossing niet: de studie laat immers niet toe te bepalen in welke mate de daling van het hsCRP dan wel de daling van het LDL-cholesterol bijdroeg tot de daling van het cardiovasculaire risico. Volgens de auteurs van de editorialen wijzigt deze studie dan ook de huidige aanbeveling niet dat bepaling van de hsCRP-spiegels in het kader van cardiovasculaire risicobepaling selectief en uitzonderlijk, en niet routinematig dient te gebeuren.
- ⇒ Het vroegtijdig stoppen van de JUPITER-studie beperkt sterk de mogelijkheid om informatie te verzamelen over de veiligheid op langere termijn. De incidentie van "de novo" diabetes was hoger in de rosuvastatinegroep dan in de placebogroep; dit is een signaal dat verder moet worden onderzocht. Ook blijft een mogelijk verband tussen zeer lage cholesterolspiegels en optreden van kanker een controverse.
- ⇒ We hebben op basis van de *Number Needed to Treat* (120 voor 1,9 jaar behandeling) berekend wat in België de kostprijs zou zijn om één extra myocardinfarct, cerebrovasculair accident of overlijden omwille van een cardiovasculaire oorzaak te voorkómen bij gebruik van rosuvastatine (Crestor® verpakking van 98 x 20 mg). De kostprijs voor een behandeling gedurende 1,9 jaar van 120 patiënten bedraagt ongeveer € 112.600 (dus, ongeveer € 940 per patiënt). Binnen een populatie patiënten die vergelijkbaar is met de patiënten geïnccludeerd in de JUPITER-studie, zullen er een aantal een voldoende hoog cardiovasculair risicoprofiel hebben om in aanmerking te komen voor terugbetaling (categorie b).
- ⇒ Een gezonde levensstijl is belangrijk. Maatregelen zoals stoppen met roken, voldoende lichaamsbeweging, een dieet arm aan verzadigde vetzuren, en rijk aan fruit, groenten en vis,

en beperking van de alcoholinname, dienen steeds te worden aangemoedigd ter preventie van cardiovasculair lijden, maar ook ter preventie van andere aandoeningen zoals diabetes of osteoporose. Rookstop bijvoorbeeld leidt tot een minstens even grote risicodaling als een behandeling met statines. Het starten van een medicamenteuze behandeling, bv. met statines, mag deze maatregelen niet doen vergeten.

Verhoging van het risico van osteoporotische fracturen door bepaalde geneesmiddelen

Er is de laatste tijd veel aandacht voor het verhoogde risico van osteoporotische fracturen door inname van bepaalde geneesmiddelen, vooral de glitazonen en protonpompinhibitoren.

Het risico van fracturen door **glitazonen** werd reeds besproken in de [Folia van juli 2008](#). De resultaten van een recente meta-analyse [[CMAJ 2009; 180: 32-9](#)] wijzen erop dat bij langdurig gebruik van glitazonen (>1 jaar) het risico van fracturen bij vrouwen met type 2-diabetes verdubbeld wordt [OR* 2,23; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,65-3,01]; het risico van fracturen was niet verhoogd bij mannen met diabetes [OR* 1,00; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,73-1,39].

Uit een patiënt-controlestudie blijkt ook dat langdurig gebruik (≥ 7 jaar) van **protonpompinhibitoren** geassocieerd is aan een verhoogd risico van osteoporotische fracturen [[CMAJ 2008; 179: 319-26](#) met commentaar : 306-7]. In deze studie werden een matige verhoging van het risico van osteoporotische fracturen [OR* 1,92; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,16- 3,18] en een meer uitgesproken verhoging van het risico van heupfractuur [OR* 4,55; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,68-12,29] gezien na 7 jaar continu gebruik van protonpompinhibitoren. De resultaten van deze studie komen overeen met deze van twee andere patiënt-controlestudies waarin eveneens een verband (afhankelijk van de dosis en de gebruiksduur) gezien werd tussen het gebruik van protonpompinhibitoren en osteoporotische fracturen. De toename van het risico zou kunnen te wijten zijn aan malabsorptie van calcium ten gevolge van hypochloorhydrie. Hoewel de resultaten van patiënt-controlestudies geen definitieve conclusies toelaten, moeten ze ertoe aanzetten een mogelijk fractuurrisico in rekening te brengen bij het afwegen van de risico-batenverhouding van een langetermijnbehandeling met een protonpompinhibitor. Of een preventieve behandeling van osteoporose dit risico kan verminderen, is niet duidelijk.

Bij langdurige behandeling met geneesmiddelen die het risico van fracturen kunnen verhogen, dient men zeker oplettend te zijn voor het eventuele gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die eveneens het risico van fracturen kunnen verhogen, bv. sederende middelen zoals de benzodiazepines en aanverwante middelen, de antidepressiva, de antiparkinsonmiddelen, de narcotische analgetica.

* OR: Odds-ratio= Odds-verhouding (schatting van het relatief risico).

De ACCOMPLISH-studie over behandeling van hypertensie bij een hoogrisicopopulatie

[Reeds verschenen in de rubriek " [Goed om te weten](#) " op onze website op 15/12/08]

In de *New England Journal of Medicine* van 4 december 2008 [[N Engl J Med 2008; 359: 2417-28](#)] verschenen de resultaten van de ACCOMPLISH-studie, een gerandomiseerde studie over de behandeling van hypertensie bij een hoogrisicopopulatie (gemiddelde leeftijd 68 jaar; alle patiënten hadden antecedenten van ischemisch hartlijden, perifere vaatlijden, cerebrovasculair accident, linkerventrikelhypertrofie of diabetes; ongeveer 40% van de patiënten werd vóór randomisatie behandeld met 3 of meer antihypertensiva).

Volgende antihypertensieve behandelingen werden vergeleken.

- ⇒ De associatie benazepril (20 mg p.d.) + amlodipine (5 mg p.d.).
- ⇒ De associatie benazepril (20 mg p.d.) + hydrochloorthiazide (12,5 mg p.d.).

Het primair eindpunt was een gecombineerd eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, cerebrovasculair accident, hospitalisatie omwille van onstabiele angor, coronaire revascularisatie, reanimatie na plotse hartstilstand, of sterfte door een cardiovasculaire oorzaak. De studie werd vroeger gestopt dan vooropgesteld, na een gemiddelde follow-up van 3 jaar, omwille van het voordeel op het primair eindpunt van de combinatie benazepril + amlodipine. De incidentie van het primair eindpunt bedroeg 9,6% in de groep benazepril + amlodipine versus 11,8% in de groep benazepril + hydrochloorthiazide. Dit betekent een absolute risicoreductie van 2,2%, en een relatieve risicoreductie van ongeveer 20%.

Volgens de auteur van het bijbehorend editoriaal [[N Engl J Med 2008; 359: 2485-7](#) , met als titel "Does it matter how hypertension is controlled?"] is deze studie een bijkomend argument om meer flexibiliteit toe te laten in de keuze van antihypertensivum. Elke geneesmiddelenklasse met bewezen gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit (diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten en – volgens de auteur van het editoriaal in mindere mate - bèta-blokkers) is een goede eerste keuze. Hoewel bepaalde geneesmiddelen, in monotherapie of in combinatie, in specifieke situaties voordelen kunnen bieden, benadrukt de auteur dat bij de behandeling van hypertensie de bloeddrukdaling waarschijnlijk belangrijker is dan de eigenschappen van het (de) geneesmiddel(en) waarmee dit wordt bereikt. Dit komt overeen met wat in de *Folia* [[Folia april 2004](#) , [augustus 2007](#) , [augustus 2008](#)] en het Repertorium wordt geschreven.

Recente informatie

- ⇒ Hoofdstuk 6.7.1.1. Sinds 1 februari 2009 wordt de specialiteit **Sumatriptan Mylan**® (comprimés aan 50 en 100 mg) terugbetaald in categorie b volgens hoofdstuk IV (d.w.z. na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, dus "a priori"-controle)*, en dit voor ernstige en invaliderende migraine-crisissen die niet voldoende reageren op andere behandelingen. Het is op dit ogenblik de enige specialiteit op basis van een triptaan voor orale toediening die wordt terugbetaald; voor sumatriptan in inspuiting is de specialiteit Imitrex® spuitamp. s.c. reeds langer terugbetaald.
- ⇒ Hoofdstuk 7.4.6.2. **Vildagliptine (Galvus**®▼, beschikbaar sinds februari 2009) is, zoals sitagliptine, een DPP-4-inhibitor. Vildagliptine wordt oraal toegediend en wordt gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes, in associatie met metformine, een hypoglykemierend sulfamide of een glitazon wanneer de glykemie onvoldoende wordt gecontroleerd met een van deze middelen in monotherapie aan de maximaal verdragen dosis. Vildagliptine heeft dezelfde ongewenste effecten en contra-indicaties als sitagliptine; daarenboven zijn met vildagliptine leverstoornissen, met inbegrip van hepatitis, gerapporteerd, en controle van de leverfunctie, voor en tijdens de behandeling, is noodzakelijk. Bij optreden van leverstoornissen is het aanbevolen de behandeling te stoppen. De plaats van DPP-4-inhibitoren in de aanpak van type 2-diabetes is nog niet duidelijk, en hun effect op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend [zie ook [Folia februari 2008](#) en

- [april 2008](#)]. De DPP-4-inhibitoren worden terugbetaald in categorie a volgens hoofdstuk IV (d.w.z. na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, dus "a priori"-controle), en dit enkel wanneer gebruikt in associatie met metformine*.
- ⇒ Hoofdstuk 7.4.8. Een **vaste associatie vildagliptine + metformine** (**Eucreas** ®▼) is eveneens beschikbaar sinds februari 2009. De contra-indicaties, ongewenste effecten en voorzorgen zijn deze van beide actieve bestanddelen. Zoals hoger vermeld, is de plaats van vildagliptine, en dus ook van deze associatie, niet duidelijk. Deze associatie wordt terugbetaald in categorie a volgens hoofdstuk IV (d.w.z. na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, dus "a priori"-controle)*.
 - ⇒ Hoofdstuk 14.14. **Ambrisentan** (**Volibris** ®▼, beschikbaar sinds februari 2009) is, zoals bosentan en sitaxentan, een antagonist van de endothelinereceptoren, gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van arteriele pulmonale hypertensie. Het gaat om een weesgeneesmiddel.
 - ⇒ Hoofdstuk 14.16. Door schrapping van de specialiteit **Salagen** ® bestaat er geen specialiteit meer op basis van **pilocarpine voor systemisch gebruik** . Pilocarpine kan magistraal worden voorgeschreven (pilocarpinehydrochloride 5 mg per gelule); terugbetaling is voorzien bij het syndroom van Sjögren en bij radiotherapie ter hoogte van hoofd en nek. Voor de terugbetalingsvoorwaarden, zie paragraaf 15 in
 - ⇒ www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/magisterial-preparations/pdf/annexe024.pdf
- * Voor de terugbetalingscriteria van de vergoedbare specialiteiten, zie www.bcfi.be (klik op de terugbetalingscategorie ter hoogte van de specialiteit) of via www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/index.htm (klik op "Farmaceutische specialiteiten" en selecteer de naam van de specialiteit).