

Preventie cardiovasculaire aandoeningen & het doelmatig gebruik van geneesmiddelen

Brussel, 14 mei 2009

Dr. G. Nijssens

De specialist GP - jaargang 5 – april, mei, juni 2009 - pg. 16-17

Op 14 mei 2009 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie met als thema 'Het efficiënt gebruik van geneesmiddelen in de preventie van cardiovasculaire ziekte. Dat er nood is aan een dergelijke consensusvergadering was voor het merendeel van de aanwezigen duidelijk: de medicamenteuze ondersteuning van gewichtsreductie is volop in het nieuws, er zijn nieuwe producten beschikbaar om de rookstop te bevorderen, sinds kort is aspirine als preventief middel terugbetaald, er zijn nieuwe adviezen om ACE-inhibitoren en angiotensine II antagonisten te gebruiken bij personen met pre-hypertensie en voor de behandeling van stoornissen in de vetstofwisseling zijn er een aantal producten (o.a. ezetimibe en nicotinezuur) waarvan de plaats niet duidelijk is.

Bepalen van het cardiovasculaire risico

Risicofactoren zoals hyperlipidemie, hypertensie, roken, leeftijd en geslacht hebben additieve effecten op het totale cardiovasculaire risico. Het is raadzaam om een schatting te maken van het totale cardiovasculaire risico van een persoon om aldus te bepalen hoe ver er moet gegaan worden bij het nemen van preventieve maatregelen. De Europese richtlijnen raden het gebruik aan van de SCORE modellen ¹ Voor België bestaat er een aangepast SCORE model dat zeer dicht aanleunt bij de bevolking waarvan men het risico wenst in te schatten. ² De elementen die gebruikt worden in het SCORE model zijn de totale cholesterolspiegel, de systolische bloeddruk, het rookgedrag, het geslacht en de leeftijd. Het SCORE model berekent het absolute risico om te sterven aan een cardiovasculaire aandoening in de komende tien jaar. Dit absolute risico is in de eerste plaats sterk leeftijdsafhankelijk. Het is belangrijk te benadrukken dat men dus enkel mensen met een 'hoogrisico' score zal krijgen, als deze ook effectief op korte termijn (10 jaar) een risico hebben op een cardiovasculair overlijden. Deze hoge absolute score zal zeer zelden bereikt worden bij personen onder de 50 jaar. Wanneer jongere mensen diverse cardiovasculaire risicofactoren combineren (vb. roken en hypertensie en hoog totaal cholesterol) zal het absolute risico nog steeds niet 'hoog' zijn, maar in deze gevallen is er wel sprake van een hoog relatief cardiovasculair risico. Het is raadzaam om ook deze personen preventief op te sporen en niet-farmacologisch, en zo nodig farmacologisch, te behandelen.

De anti-aggregantia

Het profylactisch gebruik (primaire preventie) van een lage dosis aspirine is volgens de meeste richtlijnen voornamelijk aangewezen bij personen met een sterk verhoogd cardiovasculair risico. Alle belangrijke richtlijnen bevelen daarentegen heel duidelijk aspirine (75 tot 150 mg/dag) aan als eerste keuze antiplaatjes behandeling voor de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

Uit een meta-analyse uitgevoerd door de 'Antithrombotic Trialists Collaboration' bij 212.000 patiënten in secundaire preventie (myocardinfarct, CVA, stabiele en onstabiele angor, coronaire interventie,

coronaire bypassingreep) bleek dat een behandeling met acetylsalicylzuur geassocieerd was met een significante daling met ongeveer 25% van het risico op een ernstige vasculaire complicatie.³

Het gebruik van clopidogrel is enkel aangewezen in combinatie met aspirine. In de Cochrane review omtrent clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen worden twee klinische studies weerhouden (de CHARISMA- en de CURE-studie). Het besluit van de Cochrane review is dat de combinatie clopidogrel plus aspirine in vergelijking met aspirine in monotherapie alleen geassocieerd is met een daling van de cardiovasculaire complicaties bij patiënten met een coronair syndroom met een non-ST-segment elevatie.⁴

Anti-oxidantia, foliumzuur, omega-3 vetzuren en hulp bij gewichtsverlies

Wat anti-oxidantia en vitamine supplementen betreft, was de aanbeveling van de consensusvergadering heel duidelijk: deze producten hebben - indien er een evenwichtig dieet genuttigd wordt dat rijk is aan fruit en groenten - geen plaats in de preventieve strijd tegen cardiovasculaire aandoeningen. Het is reeds geruime tijd geweten dat gestegen homocysteïne spiegels geassocieerd zijn met een verhoogd cardiovasculair risico. Hyperhomocysteinemie gaat immers gepaard met een pro-inflammatoir effect, endotheeldisfunctie en oxidatieve stress. Verhoogde homocysteïneconcentraties kunnen op een significante wijze dalen door de inname van vitamine B (B6, B12 en B2), maar vooral door de inname van foliumzuur. Tot op heden zijn er echter geen duidelijke richtlijnen voor de toediening van foliumzuur in het kader van de preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

De '4th Joint European Task Force on CVD Prevention' stelt dat het eten van vette vis en het gebruik van omega-3 vetzuren geassocieerd kan zijn met een reductie van fatale cardiovasculaire complicaties.⁵ In de GISSI-PREVENTIONE-studie (secundaire preventie) werd aangetoond dat een supplement met n-3 PUFA het primaire gecombineerde eindpunt en de totale cardiovasculaire mortaliteit reduceerde. Iedereen is zich bewust van de epidemie van obesitas en alle onderzoekers zijn het erover eens dat obesitas een belangrijke risicofactor is voor cardiovasculaire aandoeningen. Momenteel zijn er twee middelen op de Belgische markt die kunnen ingezet worden als hulp bij gewichtsverlies: orlistat en sibutramine.

Hoewel het belang van gewichtsreductie als preventieve maatregel voor cardiovasculaire aandoeningen goed gedocumenteerd is, bestaan er met orlistat en sibutramine nog geen resultaten van gerandomiseerde klinische studies met harde eindpunten.

De hypolipemiërende middelen

De waarde van statines bij de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire complicaties werd al uitgebreid bestudeerd in diverse grootschalige klinische studies.

Tijdens de consensusvergadering werd duidelijk gesteld dat een hogere dosis van een statine aanbevolen is bij patiënten met een aanzienlijk verhoogd risico en bij patiënten waarbij de therapeutische streefwaarde (LDL cholesterol of totaal cholesterol) niet bereikt wordt met een normale dosis.

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor het gebruik van statines bij patiënten met hartfalen. Er werd gesuggereerd dat de pleiotrope effecten van statines nuttig zouden zijn bij patiënten met hartfalen, maar tot op heden werd dit niet in gerandomiseerd onderzoek bevestigd.

Fibraten kunnen worden gecombineerd met LDL-verlagende geneesmiddelen (vb. statines) voor de correctie van gemengde dyslipidemie. De 4th Joint European Task Force on CVD Prevention'

suggereert dat fibraten kunnen overwogen worden bij personen met diabetes en persisterend laag HDL.⁵ De FIELD-studie met fenofibraat bij patiënten met type 2 diabetes haalde het primaire eindpunt niet, maar reduceerde wel het totaal aantal cardiovasculaire verwikkelingen.⁶

Een sub-analyse van FIELD, bij diabetes type II patiënten met een atherogeen lipidenprofiel (TG meer dan 200 en HDL < 40 mg/dL) toont een daling van 27% op CVD aan in de groep van fenofibraat, met een NNT van 23.

Wat ezetimibe betreft werd tijdens de consensusvergadering gesteld dat er meer gegevens over de veiligheid op lange termijn nodig zijn. "Het is nu nog niet mogelijk de doeltreffendheid en de veiligheid van ezetimibe op het vlak van de cardiovasculaire preventie precies in te schatten," aldus professor Erik Muls.

Figuur 2. Rookverslaving wordt beschouwd als een chronische aandoening. ►

Hulp bij rookverslaving

Roken kan beschouwd worden als een chronische aandoening. Vaak proberen rokers meerdere malen te stoppen met roken. Momenteel zijn er verschillende geneesmiddelen op de markt die het stoppen met roken kunnen bevorderen: nicotine substitutietherapie (pleisters, kauwgom, inhaler, zuigtabletten), bupropion en varenicline.

Uit diverse studies blijkt dat deze middelen een bewezen doeltreffendheid hebben en het succes op een langdurige rookstop bevorderen.⁷⁻⁸ Het is wel belangrijk dat het gebruik van deze rookstopmiddelen gepaard gaat met een specifieke begeleiding van de patiënt.



De sartanen en ACE-inhibitoren

Angiotensine II speelt een belangrijke rol in het ontstaan en de ontwikkeling van atherosclerose en atherotrombose. Uit verschillende grote klinische studies met ACE-inhibitoren (o.a. de HOPE-studie)⁹ blijkt dat een daling van de angiotensine II concentratie door de inhibitie van het angiotensine convertende enzym met behulp van een ACE-inhibitor, geassocieerd is met een significante daling van de incidentie van ernstige cardiovasculaire verwikkelingen bij hoogrisico patiënten. In de ONTARGET-studie werd aangetoond dat de angiotensine II antagonist telmisartan een vergelijkbaar effect bezit.¹⁰

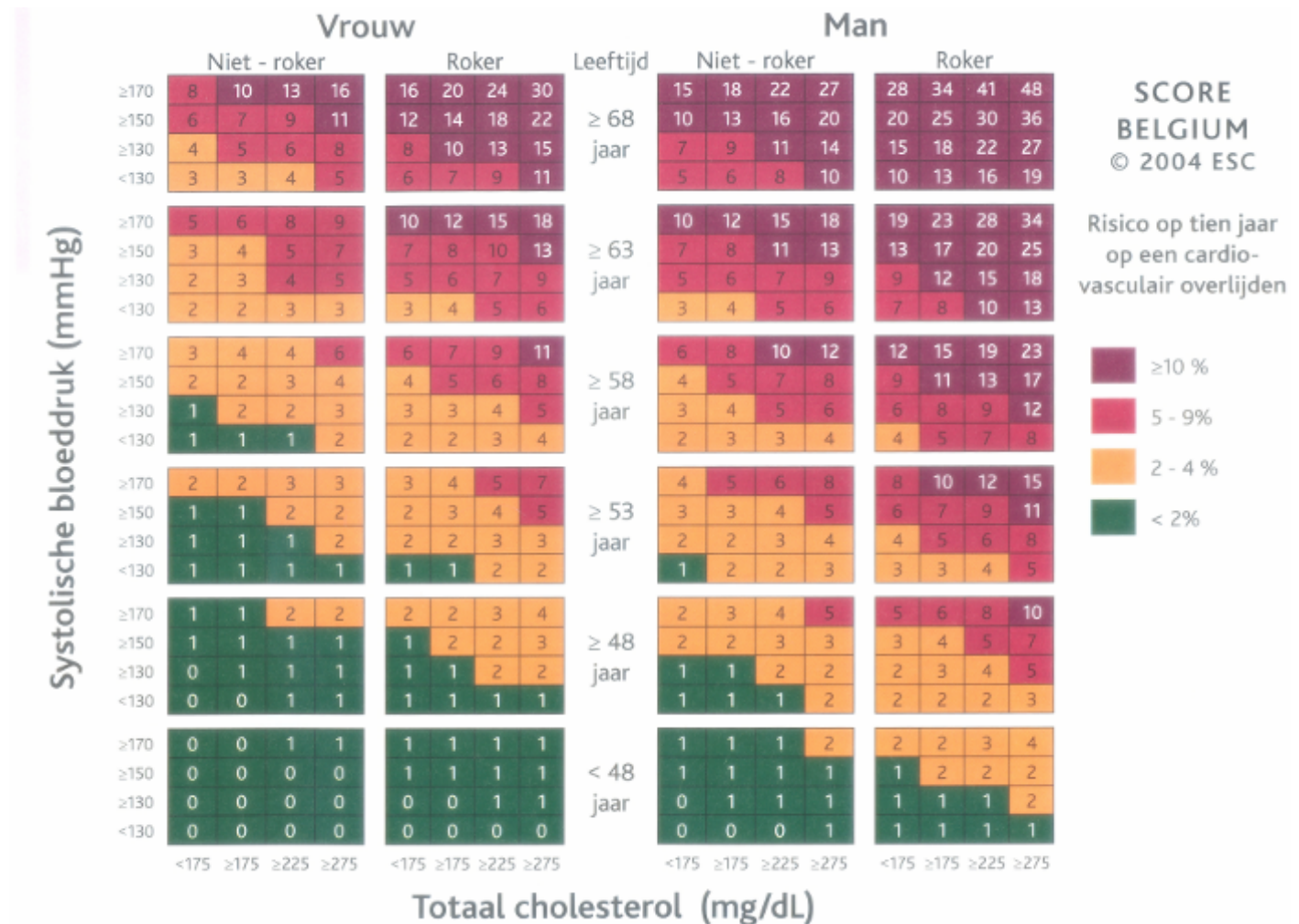
Klassiek worden ACE-inhibitoren - los van de zuivere indicatie hypertensie - aanbevolen bij patiënten met symptomen en/of tekenen van hartfalen of linkerkamerdisfunctie, bij patiënten met stabiele angor (perindopril in de EUROPA-studie)¹¹ en bij asymptomatische, hoogrisico patiënten. Sartanen of angiotensine II antagonisten hebben dezelfde indicaties als ACE-inhibitoren, maar worden voornamelijk aanbevolen bij patiënten die ACE-inhibitoren niet tolereren.

Professor Walter Van Mieghem brak een lans om vooral de moleculen te gebruiken die daadwerkelijk hun effecten in gerandomiseerde klinische studies hebben bewezen: "Men mag niet te snel van een klasseneffect spreken. Zo is er maar één studie met een angiotensine II antagonist die zijn doeltreffendheid bij hoogrisico patiënten heeft bewezen en verschillende ACE-inhibitoren hebben in vergelijking met placebo in de secundaire preventie van cardiovasculair lijden geen verschil kunnen optekenen. Daarom lijkt het me aangewezen om enkel ramipril (HOPE-studie), perindopril (EUROPA-

studie) of telmisartan (ONTARGET-studie) in de bestudeerde dosering voor te schrijven voor de preventie van cardiovasculaire complicaties bij hoogrisico patiënten.”

Deze samenvatting geeft enkel een gedeeltelijk beeld van de globale inhoud van de consensusvergadering. Zodra beschikbaar, zal het juryrapport van de consensusvergadering “Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen” kunnen geraadpleegd worden op de website van het RIZIV of http://www.michielvandamme.be/BronnenFolia/cv_hartfalen.pdf

Figuur 1. De SCORE tabel voor België.



Referenties

1. Conroy RM, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987-1003.
2. De Bacquer D, et al. Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality. *Int. J. Cardiol.* 2009. Epub ahead of
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
4. Keller TT, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
5. Graham I, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007; 14 Suppl 2: E1-40.
6. Keech A, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
7. Eisenberg Mi et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179 (2): 135-144.
8. Wu P, et al. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; 6: 300.
9. Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145-153.
10. ONTARGET Investigators et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547-1559.
11. Fox KM, et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.