

**1. Nieuwslin farmacotherapie, nieuwe geneesmiddelen en actualisatie van gekende preparaten**

*VALUE-studie („Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation”)*

In deze dubbelblinde, gerandomiseerde studie werd amlodipine (Amlor<sup>®</sup>) vergeleken met valsartan (Diovane<sup>®</sup>) voor de behandeling van hypertensie. In totaal werden 15 245 patiënten aselect verdeeld. De populatie bestond uit mannen en vrouwen van 50 jaar en ouder met essentiële systolische hypertensie en/of diastolische arteriële hypertensie met een hoog cardiovasculair risicoprofiel. De follow-up was 4-6 jaar. De in de studie opgenomen patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd, waarbij de ene groep werd behandeld met 80 mg valsartan en de andere met 5 mg amlodipine. De dosering kon na 4 weken op geleide van de bloeddruk worden verhoogd naar respectievelijk 160 en 10 mg. Na achtereenvolgens 4 en 8 weken kon aan deze medicatie 12,5 mg en 25 mg hydrochloorthiazide worden toegevoegd. Als vijfde stap kon een derde antihypertensivum worden toegevoegd. Het primaire eindpunt van de studie was een samengestelde cardiale morbiditeit en mortaliteit: plotse dood, acuut myocardinfarct (AMI), trombolysen om een AMI te voorkomen, overlijden tijdens PTCA of CABG, en dood door decompensatio cordis. Secundaire eindpunten waren niet-acuut myocardinfarct, hartfalen en CVA. Gestreefd werd naar een bloeddruk lager dan 140/90 mmHg.

De hypothese van deze studie was dat valsartan bij een gelijke bloeddrukdaling effectiever zou zijn in het reduceren van de cardiale mortaliteit en de morbiditeit. De bloeddrukdaling was gemiddeld iets groter in de amlodipinegroep dan in de valsartangroep. Er waren meer fatale en niet-fatale AMI's in de valsartangroep dan in de amlodipinegroep. Dit verschil in primair eindpunt kon echter verklaard worden door de

grotere bloeddrukdaling in de amlodipinegroep. Er waren geen verschillen voor CVA, hartfalen en „all cause deaths”.

De VALUE-studie kon geen superioriteit aantonen van de angiotensinereceptorblokker valsartan ten opzichte van de calciumantagonist amlodipine in het voorkomen van cardiale morbiditeit en mortaliteit. De studie duidt tevens op het belang van een goede bloeddrukdaling, ook van de systolische bloeddruk. Het belang van een goede bloeddrukdaling werd recent ook onderstreept door de DIABHYCAR-studie.

*DIABHYCAR-studie („Type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril”)*

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd nagegaan of een lage dosis van de ACE-remmer ramipril (1,25 mg) het cardiovasculair en renaal risico bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en microalbuminurie of proteïnurie vermindert. In deze studie werden 4 912 patiënten ouder dan 50 jaar met diabetes mellitus en persisterende microalbuminurie of proteïnurie onder behandeling met orale antidiabetica opgenomen. Het primair eindpunt was een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, CVA, hartfalen met hospitalisatie tot gevolg, en terminale nierinsufficiëntie.

De resultaten hebben geen reductie van het primair eindpunt kunnen aantonen. Een lage dosis ramipril (1,25 mg) heeft geen effect op de cardiovasculaire en renale eindpunten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en albuminurie, ondanks een lichte daling van de bloeddruk en van de albuminurie.

*SENIORS-studie (Congresverslag)*

Deze studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III-trial van nebivolol bij patiënten ouder dan 70 jaar met hartfalen. Het primaire eindpunt van de studie was een totale mortaliteit en hospitalisaties om cardiovasculaire redenen. De preliminaire resultaten tonen een reductie van 14% van het primair eindpunt na drie jaar behandeling. Een definitieve publicatie dient te worden afgewacht.

<sup>1</sup> Vereniging der Geneesheren, Oud-Studenten der Universiteit te Gent, werkgroep „Farmacotherapeutisch Bijblijven” o.l.v. M. Bogaert, P. De Paepe, M. Petrovic) – verslag van de vergadering van 14.09.2004).

### *Antihypertensiva en diabetes*

Een meta-analyse van 7 studies met in totaal 58 010 patiënten heeft aangetoond dat ACE-remmers, antagonisten van angiotensine-II-receptoren (ARB's) en calciumantagonisten (CCB's) in mindere mate tot het ontstaan van nieuwe diabetes mellitus leiden dan diuretica en bètablokkers. Het is niet zeker of de ACE-remmers, ARB's en CCB's diabetes tegengaan of de diuretica en bètablokkers de incidentie van diabetes doen toenemen. Er werd, in vergelijking met placebo, aangetoond dat de ACE-remmer ramipril en de ARB candesartan de incidentie van nieuwe diabetes mellitus verminderen. De ACE-remmer en ARB verminderen de incidentie van nieuwe diabetes met 20% en de CCB's met 16%. Deze producten verminderen de insulineresistentie. Het dient te worden vermeld dat de definitie van diabetes mellitus in de verschillende studies niet altijd dezelfde was en soms beperkt bleef tot een verhoogde nuchtere glykemie. Verder werd deze meta-analyse uitgevoerd op studies met ook oudere, minder selectieve bètablokkers en met hogere dosissen diuretica. Het is dus niet zeker of selectieve bètablokkers en lage dosissen diuretica dezelfde resultaten zullen geven. Ook indirecte effecten, zoals gewichtstoename tijdens bètablokkade, kunnen een rol spelen.

Alhoewel deze studie niet volledig overtuigend is, blijft voorzichtigheid wel geboden. Het valt aan te raden om tijdens antihypertensieve therapie (en in het bijzonder tijdens een behandeling met bètablokkers) gewichtstoename te vermijden, gebruik te maken van langwerkende hoogselectieve bètablokkers en bij diureticagebruik de dosering laag te houden.

### *Memantine (Ebixa®)*

Memantine is een niet-competitieve N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonist. Memantine herstelt de verstoorde neurotransmissie door de concentratie van glutamaat te beïnvloeden. Als indicatiegebied geldt de matig ernstige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer. Memantine is verkrijgbaar in tabletvorm en als druppels. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hallucinaties, verwardheid, duizeligheid, hoofdpijn en vermoeidheid. Om de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk te houden, wordt aanbevolen de dosering gedurende de eerste drie weken geleidelijk te verhogen tot een dosering is bereikt van tweemaal

per dag 10 mg. Er werden interacties beschreven met de volgende geneesmiddelen: andere NMDA-antagonisten zoals dextromethorfan (antitussivum), amantadine (Amantan®), ketamine (Ketalar®), L-dopa, dopamineagonisten, antipsychotica, barbituraten, baclofen (Lioresal®), dantroleen (Dantrium®), hydrocloorthiazide, cimetidine, ranitidine en kinine. Memantine is tegenaangewezen bij epilepsie, arteriële hypertensie, hartfalen en nierinsufficiëntie.

Er bestaan grote twijfels over de waarde van dit product. De cholinesteraseremmers blijven bij de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Alzheimer de eerste keuze. Het dient benadrukt dat de diagnostiek en de behandeling van de ziekte van Alzheimer complex is en door een ervaren specialist dient te gebeuren.

### *Ezetimibe (Ezetrol®)*

Ezetimibe is een cholesterolresorptieremmer. Het remt via de dunne darm selectief de opname van cholesterol en aanverwante plantsterolen afkomstig van de voeding of uit de gal. Het verlaagt de totale-cholesterol- en de LDL-cholesterolspiegels in het plasma. Tevens wordt het triglyceridegehalte enigszins verlaagd en de HDL-cholesterolspiegel enigszins verhoogd. De werking treedt in binnen 1 week en is maximaal na 2 tot 4 weken. Indicaties: aanvulling op het dieet bij primaire hypercholesterolemie, indien een cholesterolremmer alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt; in combinatie met een cholesterol-syntheseremmer als aanvulling op het dieet bij homozygote familiale hypercholesterolemie. Contra-indicaties zijn actieve leverziekte en onverklaarde persisterende verhoging van de serumtransaminasen. Bijwerkingen in geval van monotherapie zijn hoofdpijn, buikpijn en diarree, en in combinatie met een cholesterol-syntheseremmer hoofdpijn, vermoeidheid, buikpijn, obstipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid en myalgie. De dosering bedraagt 10 mg per dag. Interacties: galzuurbinders (colestyramine (Questran®) en colestipol (Colestid®)) verlagen de AUC van ezetimibe. De veiligheid en de werkzaamheid van ezetimibe in combinatie met fibraten zijn onbekend. Bij de instelling van ezetimibe naast een therapie met ciclosporine is voorzichtigheid geboden, omdat ciclosporine de gemiddelde AUC van ezetimibe kan verhogen.

Ezetimibe is geen eerstekeuspreparaat bij de medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie. Hierbij hebben de cholesterolsyntheseremmers de voorkeur, vanwege hun bewezen gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit.

*L. Van Bortel,  
Vakgroep Farmacologie,  
Universiteit Gent*

#### LITERATUUR

1. STAESSEN JA, THIJIS L, BIRKENHAGER WH. VALUE: analysis of results. *Lancet* 2004; 364: 931.
2. <http://www.cardiology.nl/cardiology/pages/nieuws/nieuws294.php>
3. MARRE M, LIEVRE M, CHATELLIER G, MANN J, PASSA P, MÉNARD J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). DIABHYCAR Study Investigators. *BMJ* 2004; 328: 495.
4. OPIE LH, SCHALL R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-1458.
5. <http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/>
6. [http://www.nyrddtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_55.pdf](http://www.nyrddtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_55.pdf)
7. Transparantiefiche geneesmiddelen bij dementie. BCFI, maart 2003.