

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
November 2012  
Volume 39  
Nummer 10

---

Verlenging van het QT-interval  
en *torsades de pointes* door  
geneesmiddelen

> **blz. 82**

---

Recente informatie oktober 2012

> **blz. 86**

---

Bericht voor de apothekers

> **blz. 87**

---

Statines in primaire preventie:  
een stand van zaken

> **blz. 88**

---

Geneesmiddelenbewaking: over  
misbruik van methylfenidaat en over  
het fenomeen van Raynaud door  
centrale stimulantia

> **blz. 90**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Het bewaken van de patiëntveiligheid bij het voorschrijven of afleveren van geneesmiddelen is geen gemakkelijke taak. Zo is het interpreteren van de klinische betekenis van een waarschuwing dat een geneesmiddel het QT-interval kan verlengen, met risico van optreden van *torsades de pointes*, niet mogelijk zonder een basiskennis over dit ongewenst effect. Daarom wordt in deze Folia dieper ingegaan op de oorzaken en de risico's van verlenging van het QT-interval door geneesmiddelen en hoe men daar in de praktijk best mee omgaat.

De meest recente top 25 van de actieve bestanddelen in de RIZIV-uitgaven van de ambulante sector in 2011 toont nog maar eens de prominente plaats van de statines in het voorschrijven: op plaatsen 1, 3 en 12 staan statines. Het is de vraag of al deze voorschriften even goed te verantwoorden zijn. Het is duidelijk dat verhoogde cholesterolwaarden op zich niet moeten behandeld worden, maar dat de aanpak van een verhoogd cholesterol moet gezien worden binnen de globale aanpak van het cardiovasculaire risico. Dit geldt zowel bij patiënten in secundaire preventie (d.w.z. patiënten met voorgeschiedenis van een cardiovasculaire event) als bij patiënten in primaire preventie (d.w.z. patiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculair event). In deze Folia wordt, aan de hand van een recente meta-analyse, de plaats van de statines in de primaire preventie op de weegschaal gelegd.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping  
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be)

##### Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen  
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping  
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

[specialiteiten@bcfi.be](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)  
[informatica@bcfi.be](mailto:informatica@bcfi.be) (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

#### REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

---

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

---

Verantwoordelijke uitgever:  
J.M. MALOTEAUX  
Chaussée de Bruxelles, 633  
6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

## VERLENGING VAN HET QT-INTERVAL EN TORSADES DE POINTES DOOR GENEESMIDDELEN

*Torsades de pointes* is een mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardie, meestal geassocieerd aan een lange QT-tijd op electrocardiogram (ECG). Omwille daarvan is er veel aandacht voor de QT-verlenging door geneesmiddelen. Of de QT-verlenging op ECG aanleiding geeft tot aritmie is echter een complex proces en aritmie treedt meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren. Het verband tussen QT-verlenging en optreden van *torsades de pointes* is meest duidelijk voor de antiaritmica van klasse IA (disopyramide, kinidine) en voor sotalol; amiodaron daarentegen veroorzaakt, niettegenstaande de duidelijke QT-verlenging, zelden *torsades de pointes*. Ook sommige niet-cardiale geneesmiddelen kunnen het QT-interval verlengen; *torsades de pointes* treden met deze middelen echter zelden op en meestal enkel in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren (bv. congenitaal lang QT-syndroom, hartlijden, hypokaliëmie, farmacokinetische interacties of inname van meerdere geneesmiddelen met QT-verlengend effect). In dit artikel wordt aandacht besteed aan (1) het ontstaan van QT-verlenging en het verband met *torsades de pointes*, (2) de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes*, (3) de geneesmiddelen die QT-verlenging en kunnen veroorzaken, en (4) de voorzorgsmaatregelen om het risico van *torsades de pointes* te reduceren.

### Ontstaan van QT-verlenging en verband met *torsades de pointes*

Het QT-interval is de electrocardiografische weergave van de ventriculaire depolarisatie en de daaropvolgende repolarisatie. Gezien de repolarisatieduur afhankelijk is van de hartfrequentie, moet het QT-interval gecorrigeerd worden voor de hartfrequentie (gecorrigeerd QT = QT<sub>c</sub>). Bij vrouwen is de normaalwaarde QT<sub>c</sub> < 450 msec, bij mannen < 440 msec.

Verlenging van het QT-interval op ECG is meestal het gevolg van een vertraagde repolarisatie van de myocardiocellen, meest frequent veroorzaakt door een inadequate uitstroom van K<sup>+</sup>-ionen (bv. door een congenitaal defect ter hoogte van de K<sup>+</sup>-kanalen of door blokkering van de K<sup>+</sup>-kanalen door geneesmiddelen). De vertraagde repolarisatie kan aanleiding geven tot

vroegtijdige depolarisaties en extrasystolen. Dit proces speelt zich niet homogeen af in de verschillende cellagen van het myocard; wanneer de regionale verschillen groot zijn, kunnen de extrasystolen leiden tot *torsades de pointes*, een polymorfe ventrikeltachycardie die zich klinisch uit als duizeligheid, syncope en convulsies. *Torsades de pointes* zijn meestal zelflimiterend maar kunnen evolueren tot ventrikelfibrillatie en plotse dood. Of de QT-verlenging uiteindelijk aanleiding geeft tot aritmie, is een complex proces waarbij meestal een combinatie van ongunstige factoren noodzakelijk is.

Men neemt aan dat er een significant risico van *torsades de pointes* bestaat wanneer het QT<sub>c</sub>-interval > 500 msec. bedraagt; toch is er geen grenswaarde voor het QT<sub>c</sub>-interval waaronder er geen risico is.

## Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en torsades de pointes

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes* zijn de volgende.

- Leeftijd > 65 jaar.
- Vrouwelijk geslacht.
- Hartlijden: hartfalen, ischemie, myocardhypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok.
- Elektrolytenstoornissen (vooral hypokaliëmie en hypomagnesiëmie).

Er bestaat ook een congenitaal lang QT-syndroom waarvan de prevalentie geschat wordt op 1 op 2.000 à 2.500 levend geboren kinderen. Er zijn meerdere vormen van congenitaal lang QT-syndroom die verschillen in het type genetisch defect en risico van overlijden. Men vermoedt daarenboven dat patiënten die *torsades de pointes* ontwikkelen op QT-verlengende geneesmiddelen, eveneens een of andere genetische predispositie hebben en dat zij mogelijk heterozygote drager zijn van dezelfde mutaties die bij homozygote patiënten leiden tot congenitaal lang QT-syndroom.

Deze risicofactoren kunnen “spontaan” aanleiding geven tot problemen, maar verhogen vooral het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* door geneesmiddelen.

## Welke geneesmiddelen?

- Voor meerdere geneesmiddelen zijn er argumenten voor QT-verlenging. In de tabel op bladzijde 85 is een selectie gemaakt van de geneesmiddelen waarvoor het risico van QT-verlenging goed bekend is.

- Voor de *antiaritmica* is de verlenging van het QT-interval gebonden aan hun werkingsmechanisme. De QT-verlenging is meest uitgesproken voor de *antiaritmica* van de Vaughan Williams klasse IA (disopyramide, kinidine) en klasse III (sotalol, amiodaron), en is minder groot voor de *antiaritmica* van

klasse IC (bv. flecaïnide). Er is voor de meeste *antiaritmica* een duidelijk verband tussen de mate van QT-verlenging en het optreden van *torsades de pointes*. De incidentie van *torsades de pointes* bij therapeutische doses wordt voor meerdere *antiaritmica* geschat op meer dan 1%. Uitzondering is amiodaron dat het QT-interval duidelijk verlengt, maar slechts zeer zelden *torsades de pointes* veroorzaakt.

- De meeste *niet-cardiale geneesmiddelen* die QT-verlenging kunnen geven, veroorzaken slechts zelden *torsades de pointes*, en men neemt aan dat de incidentie van *torsades de pointes* veel lager ligt dan voor de *antiaritmica*. *Torsades de pointes* treden in principe slechts op bij een combinatie van risicofactoren. Toch kan de impact van een zeldzaam ongewenst effect belangrijk zijn wanneer het gaat om een frequent gebruikt geneesmiddel.

- Het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* is in principe dosisafhankelijk; met de klasse IA-*antiaritmica* (disopyramide, kinidine) zijn *torsades de pointes* beschreven bij lage doses.

- Polyfarmacie kan het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* verder verhogen. Dit is het geval wanneer meerdere QT-verlengende geneesmiddelen samen worden genomen, of wanneer een QT-verlengend geneesmiddel samen genomen wordt met een geneesmiddel dat diens metabolisme inhibeert en zo diens plasmaconcentraties verhoogt. Voor de interacties verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium; in deze context is het toch nuttig te herinneren aan het inhiberend effect van pompelmoessap op CYP3A4, het enzym dat tussenkomt in de afbraak van meerdere geneesmiddelen met QT-verlengend effect (o.a. clarithromycine, disopyramide, domperidon, erythromycine, kinidine). Ook inname samen met geneesmiddelen die elektrolytenstoornissen kunnen veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica) of samen met bradycardiserende ge-

neesmiddelen (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren zoals bijvoorbeeld gebruikt bij alzheimerdementie) kan het risico verder verhogen. De  $\beta$ -blokkers (uitgezonderd sotalol) en de bradycardiserende calciumantagonisten diltiazem en verapamil stellen, niettegenstaande hun bradycardiserend effect, waarschijnlijk geen probleem omdat ze ook een inhiberend effect hebben op het optreden van extrasystolen.

- Meerdere geneesmiddelen zijn de voorbije jaren uit de handel genomen omwille van verlenging van het QT-interval en optreden van *torsades de pointes*: o.a. de  $H_1$ -antihistaminica terfenadine en astemizol, het antipsychoticum thioridazine en het gastroprokineticum cisapride.

### Voorzorgsmaatregelen

Een aantal voorzorgsmaatregelen helpen om het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* zo laag mogelijk te houden.

- Bij patiënten met een congenitaal lang QT-syndroom en bij patiënten met antecedenten van QT-verlenging door medicamenteuze behandeling, dienen QT-verlengende geneesmiddelen vermeden te worden; bij bepaalde vormen van congenitaal lang QT-syndroom maken  $\beta$ -blokkers (maar niet sotalol!) deel uit van de behandeling.

- Bij eerstegraadsverwanten van mensen bij wie op jonge leeftijd (< 40 jaar) plotse dood is opgetreden, is het aanbevolen om een ECG uit te voeren alvorens een QT-verlengend geneesmiddel voor te schrijven en, voor antiaritmica, het ECG enkele dagen na het starten te herhalen.

- Systematische ECG-monitoring bij starten van een QT-verlengend geneesmiddel is niet realistisch. Wel is het belangrijk na te gaan of er onderliggende risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes* (zie hoger) aanwezig zijn. Volgende risicosi-

tuaties vragen extra aandacht: combinaties van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen, combinatie van een QT-verlengend geneesmiddel met een middel dat diens metabolisme inhibeert, combinatie van een QT-verlengend geneesmiddel met een kaliumverliezend diureticum.

- Wat de antiaritmica betreft, zeker deze van klasse IA (disopyramide, kinidine) en sotalol, is volgens sommigen het risico van *torsades de pointes* dermate belangrijk dat, zeker bij patiënten met de hogervermelde risicofactoren, het starten van het antiaritmicum best gebeurt onder cardiale monitoring in hospitaalmilieu. Volgens anderen kunnen de antiaritmica wel ambulantly worden opgestart, maar dit moet gebeuren na zorgvuldige interpretatie van het ECG en evaluatie van risicofactoren. Voor sotalol dient daarenboven de dosis te worden aangepast volgens de nierfunctie.

- Zeker vanaf een QTc-interval > 500 msec. dient de noodzaak voor het voortzetten van de behandeling kritisch te worden geëvalueerd, en wordt het verdachte geneesmiddel best gestopt. Er dient te worden gezocht naar onderliggende factoren zoals hypokaliëmie of geneesmiddeleninteracties.

- Een patiënt die een QT-verlengend geneesmiddel neemt, moet worden gewaarschuwd voor symptomen die kunnen wijzen op hartritme stoornissen (palpatie, duizeligheid, syncope). Bij optreden van dergelijke symptomen moet het verdachte geneesmiddel worden gestopt, het ECG moet worden gecontroleerd en eventuele onderliggende factoren (hypokaliëmie, bradycardie) moeten worden gecorrigeerd.

### Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

## Geneesmiddelen waarvoor het risico van QT-verlenging goed bekend is

Antiaritmica: <ul style="list-style-type: none"><li>- Vooral klasse IA-antiarritmica (disopyramide, kinidine) en klasse III-antiarritmica (amiodaron, sotalol) [amiodaron geeft slechts zelden aanleiding tot <i>torsades de pointes</i>]</li><li>- Minder frequent klasse IC-antiarritmica (bv. flecaïneide)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Het anti-emeticum domperidon (zie ook Folia november 2011; voorzichtigheid bij doses &gt; 30 mg per dag)</li><li>- Het anti-emeticum ondansetron (vooral in hoge intraveneuze doses; de gezondheidsinstanties in o.a. het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten beslisten onlangs dat de eenmalig toegediende intraveneuze dosis vóór chemotherapie maximaal 16 mg mag bedragen, via <a href="http://www.mhra.gov.uk">www.mhra.gov.uk</a>, bericht van 02/08/12)</li></ul>
De selectieve oestrogeenreceptormodulator toremifen
Het narcotisch analgeticum methadon
<ul style="list-style-type: none"><li>- Antipsychotica (waarschijnlijk vooral droperidol, pimozide, sertindol en hoge doses haloperidol)</li><li>- Antidepressiva<ul style="list-style-type: none"><li>• Tricyclische antidepressiva (vooral bij overdosering)</li><li>• Citalopram en escitalopram<ul style="list-style-type: none"><li>- Voor citalopram besliste het EMA onlangs om de maximale dosis te verlagen tot 40 mg per dag bij volwassenen tot 65 jaar, en tot 20 mg per dag bij patiënten ouder dan 65 jaar</li><li>- Voor escitalopram besliste het EMA onlangs om de maximale dosis bij volwassenen tot 65 jaar (20 mg per dag) te behouden, maar de maximale dosis bij volwassenen ouder dan 65 jaar te verlagen tot 10 mg per dag.</li></ul></li></ul></li><li>- Het centrale stimulans atomoxetine</li></ul>
Anti-infectieuze middelen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Erythromycine (vooral i.v.), clarithromycine, telithromycine, azithromycine (met azithromycine is recent risico van plotse dood beschreven; zie bericht in de rubriek “Goed om te weten” op onze website van 24/05/12)</li><li>- Moxifloxacin (in mindere mate ook levofloxacin en ofloxacin)</li><li>- Amfotericine B (vooral bij hoge doses en snelle infusie)</li><li>- Chloroquine</li><li>- Artemether + lumefantrine en artemisinolol + piperaquine</li><li>- Pentamidin</li><li>- Sommige protease-inhibitoren (atazanavir, lopinavir, saquinavir)</li></ul>
Antitumorale middelen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Arseen-trioxide</li><li>- De tyrosinekinase-inhibitoren (dasatinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib)</li></ul>

Voor de “Recente Informatie” van november 2012, zie de rubriek “Goed om te weten” op onze website en de Folia van december 2012.

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Racecadotril (Tiorfix®▼)**; hoofdstuk 3.6.4.) is een antidiarreeïcum dat in het buitenland gecommmercialiseerd is sinds 1993; het gaat om een inhibitor van de enkefalinasen (enzymen verantwoordelijk voor de afbraak van bepaalde endogene opioïden, de enkefalines), vooral ter hoogte van de darmmucosa. Racecadotril heeft een perifere werking met vermindering van de intestinale hypersecretie. De posologie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) is bij volwassenen 100 mg, gevolgd door 100 mg 3 maal per dag, en bij het kind ouder dan 3 maanden 1,5 mg/kg, 3 maal per dag. De voornaamste ongewenste effecten zijn secundaire obstipatie en hoofdpijn. Racecadotril is gecontra-indiceerd bij aanwezigheid van koorts en bloederige of slijmerige ontlasting (acute dysenterie). De veiligheid van racecadotril bij lever- of nierinsufficiëntie staat niet vast. In de studies (uitgevoerd in hospitaalmilieu) werd een gering en louter symptomatisch effect gezien met racecadotril, maar er moet benadrukt worden dat racecadotril in deze studies altijd toegediend werd ter aanvulling van orale rehydratie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een eventueel effect van racecadotril op de mortaliteit of de kans op hospitalisatie. In de vergelijkende studies met loperamide (een opiaatderivaat en remmer van de intestinale peristaltiek) hadden beide behandelingen

een gelijkaardige doeltreffendheid, waarbij de diarree-episodes slechts met een paar uur verkortte. Men moet voor ogen houden dat de aanpak van acute diarree vooral gebaseerd is op rehydratiemaatregelen, en dat antidiarreeïca slechts een zeer beperkte plaats hebben, vooral bij jonge kinderen. De vormen met racecadotril voor gebruik bij kinderen zijn voorschrijfplichtig. In verband met de aanpak van acute diarree bij het kind, zie Folia juli 2009. [*Clinical Evidence*, zoekdatum januari 2010; *La Revue Prescrire* 2001; 21: 504-5 et 2009; 29: 348]

- **Xiapex®▼** (hoofdstuk 9.6.) is een gelyofiliseerd product op basis van **collagenasen** geëxtraheerd uit *Clostridium histolyticum*, dat voorgesteld wordt als lokale injectie voor de behandeling van de ziekte van Dupuytren bij patiënten met een palpabele streng veroorzaakt door contractuur van de palmaire fascia. De voornaamste ongewenste effecten zijn lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats; peesruptuur werd eveneens beschreven. In de studies leidde de behandeling met collagenasen (1 à 3 injecties met 1 maand interval) in ongeveer de helft van de gevallen tot een bijna volledige reductie van de contractuur van de vingers één maand na de laatste injectie, met een geschatte recidieffrequentie van 25 % na één jaar. De werkingsduur en de risico-batenverhouding op lange termijn zijn echter niet bekend. De lokale injectie van collagenasen zou dus een alternatief

kunnen zijn voor chirurgische behandeling. Deze behandeling is voorbehouden voor hospitaalgebruik. [*La Revue Prescrire* 2011;32:648-50]

- **Ozurdex®** (hoofdstuk 16.9.) is een intravitreaal implantaat op basis van **dexamethason**, voorgesteld voor de behandeling van macula-oedeem ten gevolge van veneuze occlusie en uveïtis van het achterste oogsegment.

- De **suppo's voor zuigelingen op basis van domperidon 10 mg (Motilium®)** zijn van de markt teruggetrokken. In verband met het gebruik van domperidon

bij jonge kinderen werd in de Folia van augustus 2011 gewezen op het vermoeden van verlenging van het QT-interval bij jonge kinderen.

- Het **vaccin tegen influenza Agrippal®** wordt dit seizoen niet op de markt gebracht en is dus niet beschikbaar voor de vaccinatie tegen seizoensgebonden influenza 2012-2013, in tegenstelling tot wat in de Folia van juli 2012 vermeld was.

- De specialiteit **Wartec®** op basis van **podofyllotoxine**, die gebruikt werd bij de behandeling van *condylomata acuminata*, is van de markt teruggetrokken.

---

## BERICHT VOOR DE APOTHEKERS

Vanaf januari 2013 zal het BCFI voor de zending via de post van de publicaties van het BCFI (Folia Pharmacotherapeutica, Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, Transparantiefiches) aan de apothekers, gebruik maken van het maandelijks bijgewerkte adressenbestand van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

Dit adressenbestand is gebaseerd op uw registratie bij de Provinciale Geneeskundige Commissie (PGC). De apothekers die geregistreerd zijn bij de PGC moeten dus hun adreswijzigingen niet meer doorgeven aan het BCFI.

**De apothekers die niet geregistreerd zijn bij de PGC maar die de publicaties van het BCFI nog wensen te**

**ontvangen, kunnen zich vanaf heden inschrijven via het online-formulier via [www.bcfi.be/form](http://www.bcfi.be/form); enkel deze apothekers dienen bij elke adreswijziging een nieuw online-formulier in te vullen.**

Daarnaast informeren wij u dat de gedrukte publicaties van het BCFI voortaan uitsluitend zullen worden opgestuurd naar het adres van de wettelijke woonplaats.

Het kan zijn dat door het gebruik van dit nieuw adressenbestand sommige apothekers die gevraagd hadden om geen gedrukte publicaties van het BCFI meer te krijgen, deze opnieuw ontvangen. Indien u deze publicaties niet meer wenst te ontvangen, gelieve een bericht te sturen naar [administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be)



## STATINES IN PRIMAIRE PREVENTIE: EEN STAND VAN ZAKEN

De behandeling van hypercholesterolemie moet gesitueerd worden binnen een globale aanpak van het cardiovasculaire risico. Niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop, gezonde voeding en lichaamsbeweging vormen de basis van de cardiovasculaire preventie. In primaire preventie kan op basis van de cardiovasculaire risicoscore van de patiënt, beslist worden al dan niet een behandeling met een statine op te starten.

Dat statines werkzaam zijn bij personen met voorgeschiedenis van een cardiovasculair incident (secundaire preventie), lijkt geen twijfel. Dit valt dan ook buiten het bestek van dit artikel. De gegevens over het nut van statines in primaire preventie, d.w.z. bij personen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire events, zijn echter minder eenduidig: hoe lager het cardiovasculair risico voor de behandeling is, hoe geringer het te verwachten effect.

### Resultaten van de recente meta-analyses

Onlangs verscheen in *The Lancet* een meta-analyse over statines in de cardiovasculaire preventie op basis van individuele patiëntengegevens. [*The Lancet* 2012;380:581-90 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5) met editoriaal 545-7 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60694-1)]. Deze meta-analyse van 27 gerandomiseerde studies werd uitgevoerd door de *Cholesterol Treatment Trialists's Collaborators*, een consortium van voornamelijk auteurs van de oorspronkelijke, meestal industrie-gesponsorde studies met statines. Doordat de individuele patiëntengegevens beschikbaar waren, konden de auteurs de patiënten indelen in verschillende groepen qua cardiovasculair risico en voor elk van deze groepen het effect van behandeling met een statine berekenen. Zowel de groep met een eerder cardiovasculair event, als de groep zonder eerdere events, werd op basis van eventueel bijkomende risicofactoren

zoals bv. diabetes, nog verder opgedeeld in subgroepen van laag naar hoog risico. De auteurs besluiten dat statines werkzaam zijn in de preventie van majeure vasculaire events, ongeacht leeftijd of geslacht, maar ook ongeacht de cholesterolspiegel bij aanvang van de behandeling of antecedenten van cardiovasculair lijden. Zowel bij patiënten met het hoogste cardiovasculaire risico (vnl. met voorgeschiedenis van cardiovasculaire incidenten) als bij patiënten met het laagste cardiovasculaire risico (geen eerdere events en laag cardiovasculair risico) zijn statines werkzaam en volgens de auteurs wegen hun voordelen op tegen hun nadelen.

In de huidige meta-analyse werd dus een statistisch significant effect gevonden van statines in de primaire preventie van cardiovasculaire events bij personen met laag cardiovasculair risico: men vond 39% verlaging van het relatieve risico van majeure cardiovasculaire events per 1 mmol/l (1 mmol/l = 40 mg/dl) reductie van het LDL-cholesterol. Maar aangezien bij deze populatie het basisrisico heel laag is, is de absolute winst zeer klein: zo moet men in de groep met het laagste risico 167 personen 5 jaar behandelen om 1 extra majeur cardiovasculair event te vermijden. Er wordt geen significant effect gevonden op de mortaliteit in deze populatie met laag risico.

De voorbije jaren verschenen meerdere meta-analyses over statines in primaire preventie

[zie Folia februari en maart 2011] waarvan de resultaten op het eerste zicht misschien tegenstrijdig lijken. Wanneer men echter deze meta-analyses vergelijkt, inclusief de meest recente in *The Lancet*, wordt duidelijk dat de resultaten grotendeels gelijklopend zijn; de interpretatie en de conclusies die de auteurs eraan verbinden, verschillen echter [*BMJ* 2009;338:b2376 (doi: 10.1136/bmj.b2376), *Arch Int Med* 2010;170:1024-31, *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1. Art. No.: CD004816 (doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4), *CMAJ* 2011;183:E1189-1202. doi:10.1503/cmaj.101280, *Lancet* 2010;376:1670-81 (doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5)].

- Wat betreft de primaire preventie van *majeure cardiovasculaire incidenten* wordt in alle meta-analyses een statistisch significant voordeel gevonden van behandeling met een statine; de absolute winst is echter klein.
- Wat vasculaire en niet-vasculaire *mortaliteit* betreft, zijn de resultaten van de verschillende meta-analyses niet eenduidig; het betreft hier echter zeer kleine verschillen waarbij net wel of net niet de grens van de statistische significantie bereikt wordt. De absolute winst blijkt zeer klein: in primaire preventie zouden ongeveer 1.000 personen gedurende een jaar moeten behandeld worden om één extra overlijden te voorkomen.

### **Implicaties voor de praktijk**

- De behandeling van hypercholesterolemie dient gesitueerd te worden binnen een globale aanpak van het cardiovasculaire risico. Verhoogd cholesterol is hier maar een deelaspect van, en toenemende leeftijd of roken hebben een veel grotere invloed op het cardiovasculaire risico dan

verhoogde cholesterolspiegels. Niet de lipidenspiegel, maar het cardiovasculaire risico moet behandeld worden.

- De cardiovasculaire risicoscore van de patiënt kan berekend worden aan de hand van de SCORE-risicotabellen aangepast aan de Belgische situatie. Deze risicotabellen kunnen worden gedownload via de website van het RIZIV [[http://www.riziv.be/drug/nl/drugs/recommendation/pdf/table\\_statines.pdf](http://www.riziv.be/drug/nl/drugs/recommendation/pdf/table_statines.pdf)].
- Niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop, gezonde voeding en lichaamsbeweging moeten de basis vormen van de cardiovasculaire preventie. Rookstop bijvoorbeeld leidt tot een grotere risicodaling dan een behandeling met statines. Het starten van een medicamenteuze behandeling, bv. met statines, mag deze maatregelen niet doen vergeten.
- Hoewel een beperkt voordeel van statines is aangetoond in primaire preventie, zijn er momenteel geen argumenten om deze systematisch voor te schrijven, zeker niet bij de laagrisicopatiënten in deze groep gezien de absolute winst zo gering is. In primaire preventie is de mogelijke winst het grootst bij personen met het hoogste cardiovasculaire risico zoals patiënten met diabetes, met chronische nierinsufficiëntie, familiaal vroegtijdig cardiovasculair lijden of met een duidelijk verhoogd globaal cardiovasculair risico, ingeschat met het SCORE-model.
- De met statines te behalen winst moet individueel afgewogen worden tegenover de mogelijke ongewenste effecten op lange termijn zoals myopathie of het ontwikkelen van type 2-diabetes, de kostprijs en het risico van medicalisering van een 'gezonde' populatie.

## OVER MISBRUIK VAN METHYLFENIDAAT EN OVER HET FENOMEEN VAN RAYNAUD DOOR CENTRALE STIMULANTIA

- In *La Revue Prescrire* [2012;32:428] wordt erop gewezen dat **misbruik van methylfenidaat** de laatste jaren in Frankrijk toeneemt. Vooral adolescenten en jonge volwassenen nemen hun toevlucht tot methylfenidaat, o.a. in de hoop op verbetering van concentratie en schoolprestaties, als vermageringsmiddel of voor recreatief gebruik. De indicaties van methylfenidaat zijn volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP): “ADHD” (Concerta®, Rilatine® en Rilatine Modified Release®) en “narcolepsie” (Rilatine®). Ook in België is het off-labelgebruik van methylfenidaat (bv. tijdens de examenperiodes of als recreatief gebruik) zorgwekkend. Allerlei centrale en psychische ongewenste effecten (bv. emotionele instabiliteit), gaande tot psychotische episodes en convulsies (vooral bij overdosering), en cardiale ongewenste effecten kunnen optreden, en er kan tolerantie en afhankelijkheid ontstaan.

- Een arts stelde een **fenomeen van Raynaud** vast bij meerdere kinderen behandeld met methylfenidaat omwille van ADHD, en vroeg ons of dit een bekend ongewenst effect is van centrale stimulantia. In de

literatuur vindt men inderdaad verwijzingen naar dit probleem bij kinderen en adolescenten. De gegevens zijn echter beperkt en observationeel van aard: een kleinschalig patiënt-controle onderzoek, een publicatie van enkele cases over methylfenidaat en dexamfetamine, spontane meldingen aan geneesmiddelenbewakingscentra met atomoxetine en methylfenidaat. In een recent overzichtsartikel wordt vermeld dat amfetamines en sympathicomimetica de symptomen van het fenomeen van Raynaud kunnen uitlokken of verergeren [*Brit Med J* 2012;344:e289 (doi:10.1136/bmj.e289)]. In de Belgische SKP van de specialiteiten op basis van atomoxetine (Strattera®) en methylfenidaat (Concerta®, Rilatine®) wordt fenomeen van Raynaud vermeld bij de “zeldzame ongewenste effecten”. Hoewel de gegevens onvoldoende zijn om een causaal verband aan te tonen, moet men deze geneesmiddelen als mogelijke oorzaak in overweging nemen wanneer een fenomeen van Raynaud optreedt tijdens behandeling met atomoxetine of methylfenidaat. [I.v.m. centrale stimulantia, zie ook Folia april 2012 en mei 2012, en Transparantiefiche “Aanpak van ADHD”]

