

ANTITROMBOTISCHE BEHANDELING: ENKELE RECENTE PUBLICATIES

De indicaties en praktische problemen van de antitrombotica waren reeds tweemaal het onderwerp van een themanummer van de Folia [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 kleprothese

Bij patiënten met een kleprothese 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 aortakleprothese 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. Geneeskd* 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 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 berusten 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 [BMJ 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 [BMJ 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 protonpomp-inhibitoren, 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 be-

steed 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 tromboembolie [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 [BMJ 2006;333:726-8, met editoriaal 412-3].

Recente informatie

- Hoofdstuk 8.1.5.1. De **comprimés op basis van fusidinezuur** werden van de markt teruggetrokken in januari 2009. Er bestaan bijgevolg geen specialiteiten meer op basis van fusidinezuur voor systemische toediening. Fusidinezuur is nog steeds beschikbaar voor de lokale behandeling van besmette dermatosen.
- Hoofdstuk 13.2.1. **Gadoversetamide (Optimark®▼)**, beschikbaar sedert

januari 2009) is een nieuw gadolinium-derivaat, gebruikt als contrastmiddel voor magnetische resonantie.

- Hoofdstuk 14.11. **Galsulfase (Naglazyme®▼)**, beschikbaar sedert januari 2009) is een recombinant enzym voor de behandeling van type IV-mucopolysaccharidose (tekort aan N-acetylgalactosamine 4-sulfatase). Het gaat om een weesgeneesmiddel.