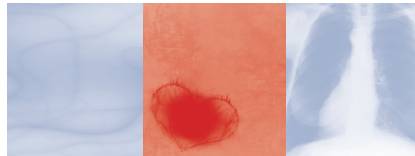


# BHL

BLOEDVATEN · HART · LONGEN



15 februari - 15 maart 2018  
Maandelijks  
Afgiftekantoor - Charleroi X  
P301159

Vol 23 | Nr 1 | 2018

[www.vcp-bhl.be](http://www.vcp-bhl.be)

## Oordeelkundig gebruik van cardiale CT in de klinische praktijk

Carlos Van Mieghem (Cardiovascular Center Aalst)

## Telomeren vroeg en laat in het leven

Dries S. Martens (Universiteit Hasselt), Tim S. Nawrot (Universiteit Hasselt; KU Leuven)

## Leeftijdsgebonden hypogonadisme: wat te verwachten van een behandeling met testosteron?

Maarten Albersen, Koenraad van Renterghem, Thierry Roumeguere, Claude Schulman, Bertrand Tombal

## Astma en obesitas

Violaine Somville, Emmanuelle Gueulette, Violaine Sevrin (Clinique et Maternité Sainte-Elisabeth Namur; CHU UCL Namur)

BHL ook op internet



CORUNO®  
molsidomine

THERABEL 

# Cholesfytol<sup>®</sup> plus



De referentie voor een goed cholesterolgehalte !

2 gepubliceerde klinische studies<sup>1,2</sup>  
Doeltreffendheid en tolerantie bewezen in België !

- ▶ **-18%**<sup>1</sup> totaal cholesterol (p<0.0001)
- ▶ **-24%**<sup>2</sup> LDL-cholesterol (p<0.001)
- ▶ **-23%**<sup>1</sup> Non-HDL-cholesterol (p<0.0001)
- ▶ **-9%**<sup>2</sup> triglyceriden (p<0.02)

& Systolische bloeddruk : **-10,4 mmHg**<sup>2</sup>  
Diastolische bloeddruk : **-7,6 mmHg**<sup>2</sup>

UNIEK

UITSTEKENDE TOLERANTIE

RGR van de 2<sup>de</sup> generatie  
**10 mg monacoline K**  
(hydroxy-zure vorm)

**OLIJF 10 mg hydroxytyrosol**

**ZONDER CITRININE**



84 tabletten ■ CNK 3192-903

Alleen beschikbaar in de apotheek

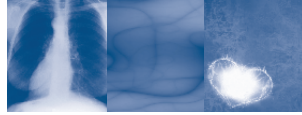
Document uitsluitend bestemd voor professionelen in de gezondheidssector.

<sup>1</sup> Tshongo Muhindo C et al. Efficacy and safety of a combination of red yeast rice and olive extract in hypercholesterolemic patients with and without statin-associated myalgia. Complement Ther Med. 2017;35:140-4.  
<sup>2</sup> Verhoeven V et al. Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome?: A double blind, placebo controlled randomized trial. BMC Complement Altern Med. 2015;15:52.



Gezond dankzij planten

www.tilman.be



WOORD VOORAF

Bloedvaten  
Hart  
Longen

10x per jaar  
(speciale uitgaven  
inbegrepen)

Bloedvaten, Hart, Longen is  
een tijdschrift  
uitgegeven voor  
specialisten in cardiologie,  
pneumologie, interne  
geneeskunde, intensieve  
zorgen en cardiovasculaire  
chirurgie

Oplage  
4.300 exemplaren

Redacteurs  
Dr. Philippe Maudlet  
Dr. Jean-Yves Hindlet  
Dr. Lieven De Norre  
Dr. Pierre-Emmanuel Dumortier  
Dr. Alex Van Nieuwenhove  
Dr. Jean-Claude Lemaire  
Dr. Dominique-Jean Bouilliez

Lay-out  
Sandrine Virliée

Eindredactie  
Orianne du Quesne

Publiciteit  
Catherine Motte  
c.motte@rmnet.be

Verantwoordelijke uitgever  
Dr Vincent Leclercq

Jaarlijks abonnement (België)  
abonnement@rmnet.be  
€120



Alle rechten voorbehouden,  
inclusief vertalingen,  
zelfs gedeeltelijk.  
Verschijnt eveneens  
in het Frans.



Copyright  
Reflexion Medical Network  
Varenslaan 6  
1950 Kraainem  
tel 02/785.07.20

# “Ik heb beslist om gelukkig te zijn, want dat is goed voor mijn gezondheid” (Voltaire)

We kijken elk jaar vol spanning uit naar de kersteditie van de *British Medical Journal*, want deze staat boordevol originele, ongewone en komische artikels (de 'origineelste' krijgen bovendien vaak een Ig Nobelprijs). Een van die artikels dateert dan misschien wel al van 2016, maar het springt er nog altijd bovenuit omdat het de filosoof in ons naar boven brengt. De onderzoekers vroegen zich af of er een verband bestaat tussen welzijn en levensduur (1).

Daarom analyseerden ze de gegevens van drie enquêtes, die zo'n 10.000 Britse mannen en vrouwen ouder dan 50 jaar in drie rondes hadden ingevuld (de eerste in 2002, de tweede in 2004 en de derde in 2006). Om in aanmerking te komen, moesten de respondenten aan de drie rondes deelnemen. De enquêtes peilden naar het algemene welzijn aan de hand van eenvoudige vragen (“*I enjoy the things that I do*”, “*I enjoy being in the company of others*”, “*On balance, I look back on my life with a sense of happiness*”, “*I feel full of energy these days*”).

Nadat ze deze gegevens hadden verzameld, volgden de onderzoekers de mortaliteit van de respondenten tussen 2006 en 2013. Uit deze analyse blijkt dat bijna een vierde van de deelnemers (n = 2.264, 24%) in geen enkele van de drie enquêtes een hoog niveau van 'levensgenot' meldden, terwijl een derde (n = 3.205, hetzij 34%) in elk van de enquêtes te kennen gaf erg van het leven te genieten.

De vrouwen meldden een hoger niveau van 'levensgenot' dan de mannen. Dit laatste geldt ook voor gehuwde mensen of mensen met een partner, evenals voor mensen met een hoge opleiding, in goede gezondheid, een jongere leeftijd en een job.

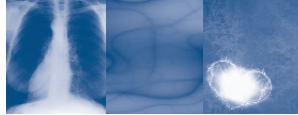
De gemiddelde opvolgtijd bedroeg 6,5 jaar. Op het einde hiervan waren 1.310 deelnemers overleden. Nadat ze een lange lijst van parameters, die met overleving kunnen worden geassocieerd (socio-economische situatie, opleiding, financiële middelen, leeftijd, geslacht, comorbiditeit enz.) in rekening hadden gebracht, bevestigden de onderzoekers wat iedereen intuïtief vermoedt: mortaliteit is sterk gebonden met het welzijn en de duur van dit welzijn. In vergelijking met de groep van personen die in geen enkele van de drie enquêtes aangaven van het leven te genieten, lag de kans op overlijden bij de respondenten die in minstens twee van de enquêtes een hoog niveau van 'levensgenot' aangaven, 17% (HR = 0,83) lager. Voor zij die in de drie enquêtes een hoog niveau van 'levensgenot' aangaven, lag dit percentage zelfs 24% lager. Stof tot nadenken...

Op een ander gebied hebben meerdere studies uitgewezen dat vrouwelijke artsen meer geneigd zijn de aanbevelingen en de op evidentie gebaseerde geneeskunde te volgen. Maar heeft dit enig effect op het genezingsproces van hun patiënten? Een Amerikaans onderzoek hierover omvatte een analyse van de mortaliteit en het aantal nieuwe ziekenhuisopnames binnen de 30 dagen van 65-plussers die tussen 2011 en 2014 om medische redenen (COPD, longontsteking, diabetes, kanker...) in het ziekenhuis werden opgenomen, rekening houdend met het geslacht van de arts die zich als eerste over de patiënten ontfermde (2). Het resultaat spreekt duidelijk in het voordeel van onze vrouwelijke artsen. Bij de patiënten die in eerste instantie bij een vrouw terechtkwamen, waren zowel de mortaliteit (11,07% vs. 11,49%) als het aantal nieuwe ziekenhuisopnames (15,02% vs. 15,57%) op 30 dagen beduidend lager. De resultaten liepen bovendien voor de meeste pathologieën in dezelfde lijn. De verschillen mogen dan wel heel klein lijken, maar de onderzoekers van de studie vertaalden ze in NNT (*number needed to treat*): een NNT van 233 om een overlijden te vermijden en een NTT van 182 om nieuwe ziekenhuisopnames te vermijden wanneer de patiënt in eerste instantie door een vrouw wordt behandeld. Stof tot nadenken...

Dominique-Jean Bouilliez

Referenties

1. Zaninotto P, Wardle J, Steptoe A. Sustained enjoyment of life and mortality at older ages: analysis of the English Longitudinal Study of Ageing. *BMJ* 2016;355:i6267.
2. Tsugawa Y, Jena AB, Figueroa JF, Orav EJ, Blumenthal DM, Jha AK. Comparison of Hospital Mortality and Readmission Rates for Medicare Patients Treated by Male vs Female Physicians. *JAMA Intern Med* 2017;177:206-13.



Maandelijks - 10x per jaar  
(Speciale uitgaven  
inbegrepen)

Bloedvaten, Hart, Longen  
is een tijdschrift uitgegeven  
voor specialisten in  
cardiologie, pneumologie,  
interne geneeskunde,  
intensieve zorgen en  
cardiovasculaire chirurgie

GASTREDACTEUR  
F Heller

## REDACTIERAAD

L Bossaert,  
E Coche,  
F Colardyn,  
P Damas,  
W De Backer,  
JP Degaute,  
L Delaunois,  
M Demedts,  
A de Meester,  
P Dendale,  
M De Pauw,  
W Desmet,  
D Duprez,  
O Gurné,  
C Hermans,  
S Janssens,  
R Sergysels,  
J Staessen,  
E Stevens,  
R Tavernier,  
F Van den Branden,  
JL Vanoverschelde,  
JL Vincent,  
W Vincken.

De uitgever kan niet  
verantwoordelijk worden  
gesteld voor de inhoud van  
de artikels, die onder de  
verantwoordelijkheid van de  
auteurs vallen.

Vanwege de snelle  
evolutie van de medische  
wetenschap, is het aan te  
bevelen de diagnostische  
richtlijnen en therapeutische  
aanbevelingen extern te  
verifiëren.

## WOORD VOORAF

- 3** “Ik heb beslist om gelukkig te zijn, want dat is goed  
voor mijn gezondheid” (Voltaire)  
Dominique-Jean Bouilliez

## CARDIOLOGIE

- 6** **Oordeelkundig gebruik van cardiale CT in de klinische  
praktijk**  
Carlos Van Mieghem (Cardiovascular Center Aalst)
- 12** **Opsporing van voorkamerfibrillatie: hoe en waarom?**  
Georges H. Mairesse (Cliniques du Sud Luxembourg, Aarlen)

## GENETICA

- 18** **Telomeren vroeg en laat in het leven**  
Dries S. Martens (Universiteit Hasselt),  
Tim S. Nawrot (Universiteit Hasselt; KU Leuven)

## METABOLISME

- 24** **Prevalentie van auto-immuniteit en schildklierdisfunctie  
bij zwangere vrouwen met ijzertekort**  
Flora Veltri, Sarah Decaillet, Pierre Kleynen, Lidia Grabczan, Julie Belhomme,  
Serge Rozenberg, Thierry Pepersack, Kris Poppe (UMC Sint-Pieter, Brussel)
- 31** **Leeftijdsgebonden hypogonadisme  
Wat te verwachten van een behandeling met testosteron?**  
Maarten Albersen, Koenraad van Renterghem, Thierry Roumeguere,  
Claude Schulman, Bertrand Tombal

## PNEUMOLOGIE

- 34** **Astma en obesitas**  
Violaine Somville, Emmanuelle Gueulette, Violaine Sevrin  
(Clinique et Maternité Sainte-Elisabeth Namur; CHU UCL Namur)
- 39** **Immunotherapie bij longkanker  
Het jaar 2017 in perspectief**  
Philippe Mauclet, naar een uiteenzetting van Johan Vansteenkiste (UZ KU Leuven)

**TEVA**, een hart voor  
*Cardiologie*

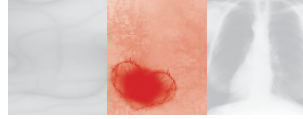
## Praktische aanpak van statine-geassocieerde spierklachten in de praktijk

**UNIEKE GIDS**

**NU BESCHIKBAAR\***

**\* VRAAG ERNAAR BIJ UW  
TEVA AFGEVAARDIGDE**

**TEVA**



# Oordeelkundig gebruik van cardiale CT in de klinische praktijk

Carlos Van Mieghem  
Cardiovascular Center Aalst

**C**ardiale CT is uitgegroeid tot een waardevolle diagnostische test in de klinische praktijk. De clinicus beschikt evenwel ook over andere niet-invasieve, met name functionele testen voor de beoordeling van patiënten met vermoeden van coronarialijden. Budgettaire beperkingen in de huidige economische situatie laten geen ongebreideld gebruik van diagnostische testen toe en maken gerichte keuzes noodzakelijk. Cardiale CT is ideaal geplaatst als gatekeeper vooraleer over te gaan tot een invasieve hartkatheterisatie.

## Inleiding

Ischemisch hartlijden als gevolg van coronaire pathologie blijft een van de belangrijkste oorzaken van mortaliteit en invaliditeit in de 21e eeuw (1). Deze aandoening manifesteert zich dikwijls met thoracale pijn maar kan fataal zijn reeds bij de eerste klinische presentatie en kan zich uiten zonder prodromen bij asymptomatische personen. Uitsluiten van klinisch relevant coronarialijden is een courante vraagstelling voor de clinicus en verklaart de recente belangrijke toename in het gebruik van allerlei diagnostische testen. Deze toename en de daaraan gekoppelde toename in het aantal revascularisaties heeft evenwel niet geleid tot een afname in het aantal hospitalisaties voor myocardinfarct (2).

De clinicus beschikt tegenwoordig over een heel arsenaal aan testen met de bedoeling coronaire pathologie te kunnen opsporen. In de huidige tijdsgeest waar besparingen in de gezondheidszorg zich opdringen, wordt een selectief en oordeelkundig gebruik van de beschikbare diagnostische testen meer dan ooit noodzakelijk. Kostenefficiëntie, binnen het kader van de patiënt met vermoeden van coronaire pathologie, kan worden bekomen door één bepaalde niet-invasieve diagnostische test te kiezen die rechtstreekse impact heeft op het beleid van de patiënt, waarbij er geen noodzaak is aan bijkomende diagnostische testen en met name hartkatheterisatie om met voldoende zekerheid het beleid te kunnen sturen (3). Het voorkomen van een

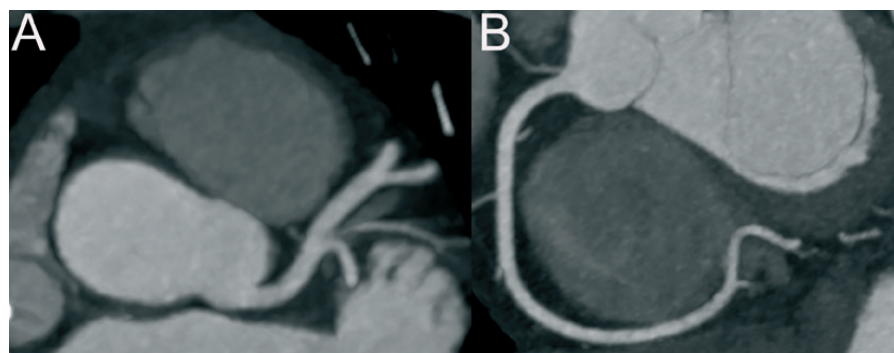
cumulatie van verschillende diagnostische testen en met name vermindering van de noodzaak een patiënt naar het *cath lab* te verwijzen, zou leiden tot een aanzienlijke kostenbesparing.

Voortgaande op de meest recente richtlijnen wordt de diagnostische work-up van een persoon met vermoeden van relevant coronarialijden met name gestuurd door de resultaten van niet-invasieve stresstesten (cyclo-ergometrie, stressechocardiografie, nucleaire myocardscintigrafie, stress-perfusie-MRI-scan) (4). De opkomst van cardiale CT is een revolutionaire ontdekking geweest, aangezien de vervolmaking van deze diagnostische test het mogelijk heeft gemaakt de coronaire anatomie op

een accurate en niet-invasieve manier te beoordelen. Deze techniek biedt een alternatief voor de traditionele work-up waarbij gebruikgemaakt wordt van niet-invasieve stresstesten en zou kunnen fungeren als preferentieel triagekanaal voor patiënten die nood hebben aan een duurdere test, zijnde invasieve hartkatheterisatie.

### **Figuur 1:**

Voorbeeld van een normale cardiale CT-scan, uitgevoerd bij een 44-jarige patiënte met atypische thoracale pijnklachten. Panel A, de linker coronaire arterie. Panel B, de rechter coronaire arterie. De stralingsdosis van dit onderzoek bedroeg slechts 1,8 millisievert.



### **Cardiale CT: een robuuste diagnostische en prognostische test**

De diagnostische performantie van cardiale CT in vergelijking met de gouden standaard, zijnde invasieve hartkatheterisatie, werd aangetoond in verschillende *single-center*-studies en drie prospectieve *multi-center*-studies (5-7). Cardiale CT vertoont een zeer hoge sensitiviteit, variërend tussen 94 en 99%, en een specificiteit die varieert tussen 64 en 83% en dit over het brede spectrum van patiënten, zowel deze met een lage en hoge voorafkans op coronarialijden als voor patiënten die zich presenteren met stabiele en acute klachten van thoracale pijn. De zeer hoge negatieve predictieve waarde van de test, variërend tussen 97 en 99%, betekent dat cardiale

CT effectief toelaat anatomisch significant coronarialijden uit te sluiten, hetgeen klassiek gedefinieerd wordt als de aanwezigheid van minstens 1 coronaire stenose met een diameterreductie van minstens 50%.

De prognostische waarde van cardiale CT werd eveneens in ruime mate bestudeerd (8). Personen met tekens van coronaire

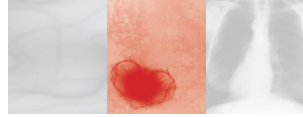
atheromatose (*coronary atherosclerotic disease, CAD*), ook in de vroegtijdige stadia, hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een cardiaal event, zijnde myocardinfarct of cardiale sterfte, dan personen die geen tekens vertonen van atheromatose. Personen zonder CAD vertonen een extreem lage cardiale *event rate* van 0,01% tot 0,24%, en dit gedurende een periode van minstens 5 jaar (Figuur 1) (9). Voor personen met tekens van CAD neemt het risico toe in functie van de uitgebreidheid van de atheromatose en dit ongeacht het feit of de atheromatose obstructief is of niet (8).

### **Niet-obstructieve coronaire atheromatose: herdefiniëring van de definitie van coronarialijden en de implicaties voor behandeling**

Voortgaande op de meest recente richt-

lijnen heeft cardiale CT zijn plaats als diagnostische test bij de evaluatie van symptomatische personen met een intermediaire voorafkans op relevant coronarialijden (4). Dit heeft tot gevolg dat CAD regelmatig gedetecteerd wordt in een vroegtijdig stadium bij 'gezonde' personen of personen met milde of atypische symptomen. De wereld van cardiale CT maakt gebruik van een eigen lexicon, met name spreekt men van obstructieve en niet-obstructieve plaque, en creëert de nood aan een gewijzigde aanpak in de klinische praktijk. Bijvoorbeeld is het zo dat personen met tekens van CAD maar zonder argumenten voor obstructie of myocardischemie, worden beschouwd als laag-risico voor het ontwikkelen van een cardiaal event en voortgaande op de meest recente richtlijnen verstoken zouden blijven van optimale preventieve maatregelen (Figuur 2) (10).

Het is evenwel aangetoond dat de diagnose van niet-obstructieve CAD door middel van cardiale CT zou leiden tot een doelmatiger gebruik van preventieve therapie zoals aspirine of statines. In een recente grote studie werd aangetoond dat enkel individuen met CAD voordeel bleken te hebben bij het gebruik van statines, individuen met normale bloedvaten op cardiale CT bleken er geen baat van te hebben (11). In twee recente grote gerandomiseerde *multi-center*-studies bleek het gebruik van cardiale CT als eerstelijns techniek gepaard te gaan met een trend tot lagere incidentie van myocardinfarct in vergelijking met de groep waar in eerste instantie functionele testen werden gebruikt (12, 13). Dit wordt toegeschreven aan een groter gebruik van preventieve maatregelen, waaronder voorschrijven van statines, als antwoord op de visualisatie met cardiale CT van meestal niet-obstructief coronarialijden.



## CARDIOLOGIE

Deze nieuwe inzichten maken het noodzakelijk om de criteria die worden gebruikt voor de diagnose van relevant coronarialijden te herdefiniëren. Deze criteria dateren van 50 jaar geleden, een tijdperk waar CAD *in vivo* enkel kon worden gedetecteerd met invasieve hartkatheterisatie (14). De oude criteria definieerden significant coronarialijden op basis van de aanwezigheid van een minstens 50% stenose, vastgesteld op invasieve hartkatheterisatie. Bij de nieuwe vooropgestelde criteria neemt het risico op cardiale events niet plots toe bij diagnose van een angiografisch significante stenose, maar hangt het risico samen met de uitgebreidheid van de CAD (15). Het risico op een myocardinfarct of cardiale sterfte is extreem laag bij personen waar geen atheromatose kan worden vastgesteld op cardiale CT (16). Bij personen met uitgebreide niet-obstructieve CAD is het risico op cardiale events vergelijkbaar

met individuen die obstructief 1-vats-coronarialijden vertonen.

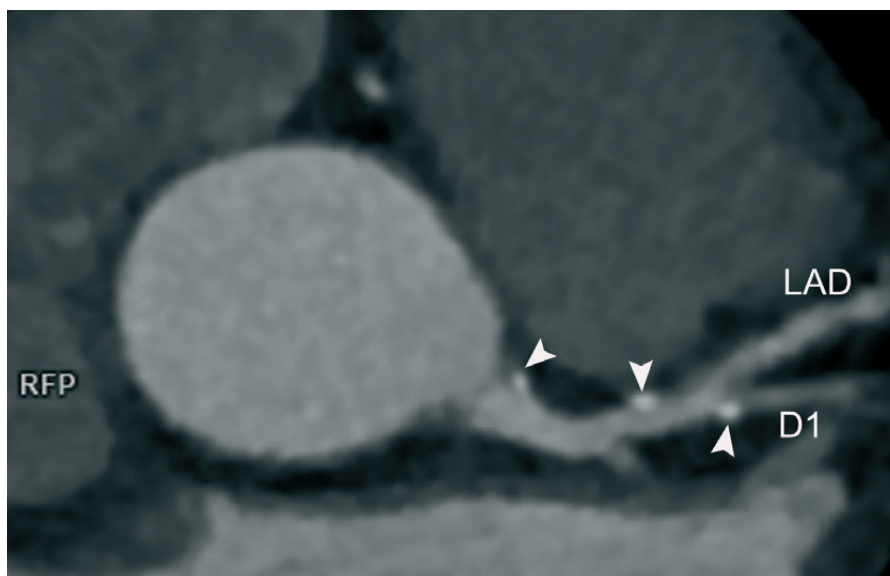
Op basis van de nieuwe criteria wordt de uitgebreidheid van CAD in stadia onderverdeeld: stadium 0, geen tekens van CAD; stadium 1, milde CAD; stadium 2, matige CAD gepaard gaande met 30-49% lumenvernauwing in 1 of 2 bloedvaten of milde atheromatose in 3 bloedvaten; stadium 3, ernstige CAD met  $\geq 50\%$  lumenvernauwing in 1 of 2 coronaire arteries of matige CAD in 3 bloedvaten; en ten slotte stadium 4, zeer ernstige CAD met  $\geq 50\%$  lumenvernauwing in de 3 coronaire arteries, of in 2 bloedvaten waaronder de proximale *left anterior descending coronary artery* (LAD) of hoofdstampathologie. Deze stadia van CAD geven accuraat het jaarlijkse risico op een myocardinfarct of cardiovasculaire dood weer: stadium 0, 0,1%; stadium 1, 0,1-0,9%; stadium 2, 1-1,9%; stadium 3, 2-4%; stadium 4,  $> 4\%$  (17).

### *Welke diagnostische test gebruiken in de klinische praktijk?*

Cardiale CT is algemeen aanvaard als een waardevolle diagnostische test in de klinische praktijk. De clinicus beschikt evenwel ook over verschillende andere niet-invasieve, met name functionele testen voor de evaluatie van dezelfde patiëntenpopulatie. In het huidige economische klimaat met beperkte budgettaire middelen wordt de kosteneffectiviteit een belangrijke maatstaf bij de keuze van een bepaalde diagnostische tests. Verschillende gerandomiseerde klinische studies hebben onderzocht of er een gezondheidsvoordeel is van een bepaalde diagnostische strategie, een CT-gebaseerde anatomische evaluatie versus een evaluatie die gebruikmaakt van functionele testen (12, 13, 18, 19). Het blijkt dat er geen gezondheidswinst is van de ene strategie ten opzichte van de andere.

### **Figuur 2:**

*Een 68-jarige man met hypercholesterolemie wenst het sporten te hervatten na enkele jaren inactiviteit. Hij was fysiek heel actief en liep in totaal 15 marathons tot enkele jaren geleden. Hij vertoont inspanningsdyspnoe en tijdens cyclo-ergometrie een geringe mate van ST-segmentdepressie (1mm, met upslope-patroon) bij maximale belasting (200 Watt). Op cardiale CT-scan vertoont hij niet-obstructieve coronaire atheromatose in de LAD en een stenose van ongeveer 50% op niveau van de oorsprong van de eerste diagonaaltak. Afgezien van een voorschrift voor statines werd een conservatief beleid aangehouden.*



Pooling van de data van deze 14.817 patiënten in een meta-analyse levert twee belangrijke vaststellingen op (20):

- eerste vaststelling, wanneer er gekozen wordt voor cardiale CT als initiële diagnostische test, blijken er minder myocardinfarcten op te treden in vergelijking met de groep die eerst een functionele test krijgt. Dit wordt toegeschreven aan een hoger gebruik van preventieve maatregelen in de groep waar CAD gevisualiseerd wordt met cardiale CT;
- tweede vaststelling, in de groep waar er voor cardiale CT als primaire test wordt gekozen, blijken er meer revascularisaties te worden verricht en een trend tot meer gebruik van invasieve hartkatheterisatie. Kosteneffectiviteit werd tot op heden onderzocht in één *multi-center*-gerandomiseerde studie:



cardiale CT blijkt even effectief te zijn als de traditionele diagnostische aanpak waarbij er gebruikgemaakt wordt van functionele testen. Na verloop van één jaar blijken er evenwel minder extra diagnostische testen nodig te zijn en dus minder kosten in de cardiale CT-groep (21).

Het gegeven dat een initiële strategie die gebruikmaakt van cardiale CT kan leiden tot meer invasieve hartkatheterisaties en revascularisaties, zou nadelige gevolgen kunnen hebben voor de individuele patiënt (risico op schade bij individuen met een laag risico) en voor de maatschappij (hogere financiële kosten), en vraagt een kritische beoordeling (22). Eén verklaring is dat de clinicus die een cardiale CT-scan aanvraagt nog onvoldoende vertrouwd is met de mogelijkheden en beperkingen van de techniek. De tweede en belangrijkste reden waarom een persoon met tekens van coronarialijden op cardiale CT te frequent wordt verwezen voor invasieve hartkatheterisatie, is inherent verbonden aan de neiging om de ernst van CAD te overschatten op cardiale CT, of met andere woorden haar lage positieve predictieve waarde (6). Bovendien is het zo dat bevestiging in het *cath lab* van relevant coronarialijden, initieel vastgesteld op cardiale CT, dikwijls onvoldoende is voor het voeren van een adequaat klinisch beleid (23).

Bij diagnose van anatomisch relevant coronarialijden op CT (of invasieve hartkatheterisatie) is het dikwijls noodzakelijk na te gaan of deze anatomische ziekte gepaard gaat met myocardischemie (24). Patiënten met anatomisch aangetoond coronarialijden maar geen evidentie voor myocardischemie, worden adequaat behandeld met enkel medicamenteuze therapie (waaronder gebruik van statines en

bloedplaatjesantiaggregantia). Patiënten met anatomische ziekte en evidentie van myocardischemie hebben meestal nood aan revascularisatie boven op medicamenteuze therapie (25). Bijgevolg is er in de klinische praktijk dikwijls nood aan een combinatie van anatomische en functionele informatie.

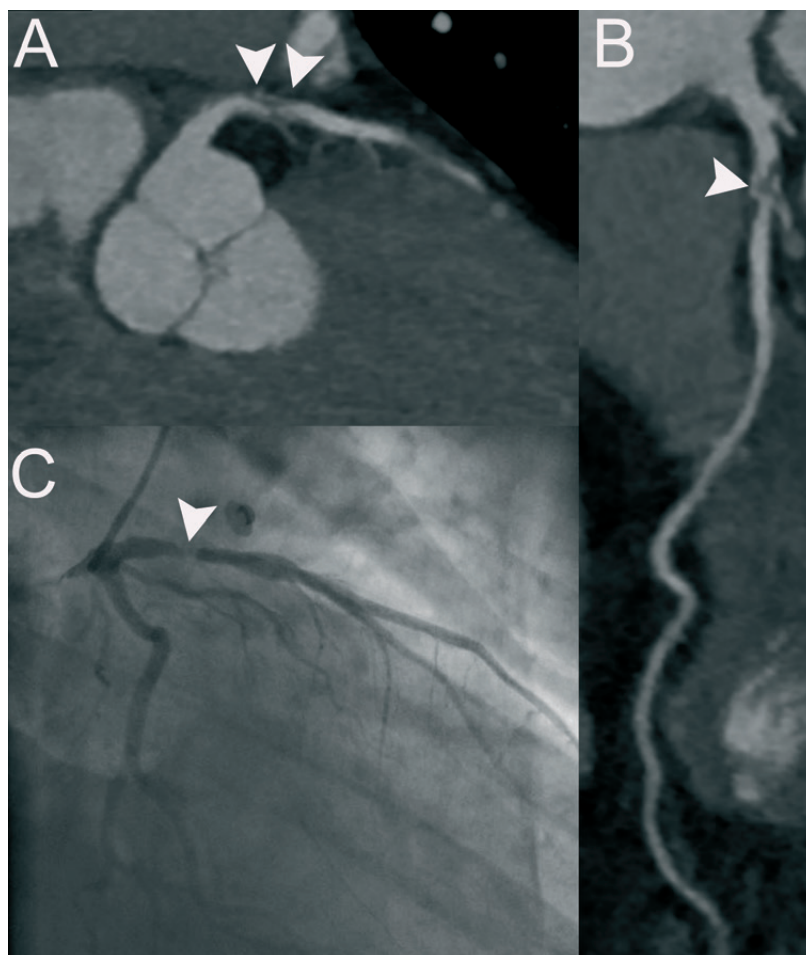
### **Cardiale CT als gatekeeper voor invasieve hartkatheterisatie?**

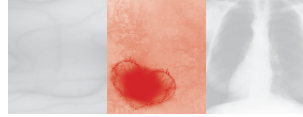
Hoewel de richtlijnen aanbevelen hartkatheterisaties selectief uit te voeren voortgaande op de bevindingen van niet-

invasieve functionele testen, is dit geen gangbare praktijk in de kliniek. Bijna 1 op de 3 hartkatheterisaties bij personen met stabiele klachten wordt verricht zonder voorafgaandelijke niet-invasieve functionele test (26). Zelfs wanneer functionele testen meer rigoreus worden uitgevoerd, blijkt bijna 40% van de patiënten normale coronaire arteries te vertonen bij hartkatheterisatie (27). Wanneer systematisch gebruik wordt gemaakt van een niet-invasieve functionele test met beeldvorming (echocardiografie, MRI of nucleaire scintigrafie), blijkt het nog noodzakelijk

#### **Figuur 3:**

*Cardiale CT-scan bij een 53-jarige man die consulteert wegens thoracale pijn. Panel A en B, deze toont obstructieve coronaire atheromatose op niveau van de proximale LAD, nadien bevestigd en behandeld in het cath lab (panel C).*





## CARDIOLOGIE

een hartkatheterisatie uit te voeren bij bijna 80% van de patiënten (28). Waarschijnlijk is de verklaring voor deze bevindingen dat er een hartkatheterisatie wordt uitgevoerd vanwege aanhoudende klachten, ondanks normale bevindingen bij de stresstest. Of anders gezegd, de inschatting van een patiënt als laag risico blijkt onvoldoende te zijn om de ongerustheid bij de patiënt of verwijzende arts weg te nemen. Bijgevolg bestaat er een noodzaak om nieuwe strategieën te ontwikkelen die leiden tot een doelmatiger gebruik van het *cath lab*, met name enkel verwijzingen van patiënten voor hartkatheterisatie met een hoge a-priorikans op coronaire pathologie.

De inherente eigenschappen van cardiale CT komen tegemoet aan deze noodzaak, aangezien het de aanvragende arts essentiële informatie aangaande de coronaire arteries verschaft, die niet voorhanden is met de klassieke niet-invasieve functionele testen. Zoals reeds eerder vermeld is identificatie van de vroegtijdige stadia van CAD mogelijk, hetgeen gericht gebruik van preventieve therapie mogelijk maakt (11). Bovendien is cardiale CT een performante techniek voor de identificatie van patiënten met hoogrisicocoronariairlijden, met name hoofdstamopathologie en 3-vats-coronariairlijden, dit in tegenstelling met functionele testen (Figuur 3) (29). Gegevens uit de klinische praktijk ondersteunen het idee van cardiale CT als een effectieve *gatekeeper* voor het *cath lab*, aangezien de noodzaak voor hartkatheterisatie daalt tot slechts 12% en dit gedurende een tijdspanne van twee jaar na het uitvoeren van de cardiale CT-scan (30).

### Conclusie

De afgelopen 20 jaar is cardiale CT uitgegroeid tot een belangrijke diagnostische test in de klinische praktijk. De clinicus

heeft evenwel ook keuze uit andere niet-invasieve testen voor de evaluatie van een persoon met vermoeden van coronariairlijden en het valt te verwachten dat in de toekomst de kosteneffectiviteit van een diagnostische strategie aan belang zal winnen. Het gebruik van cardiale CT als *gatekeeper* voor het *cath lab* is veelbelovend en wordt verder geëvalueerd in prospectieve *multi-center*-studies. De informatie verkregen via functionele testen zal niettemin noodzakelijk blijven voor een doelmatiger gebruik van het *cath lab* en bij de beoordeling van de noodzaak tot revascularisatie.

### Referenties

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
2. Redberg RF, Walsh J. Pay now, benefits may follow--the case of cardiac computed tomographic angiography. *The New England journal of medicine* 2008;359:2309-11.
3. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:661-9.
4. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2013;34:2949-3003.
5. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *The New England journal of medicine* 2008;359:2324-36.
6. Meijboom WB, Meijns MF, Schuijf JD et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:2135-44.
7. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCU-RACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:1724-32.
8. Min JK, Dunning A, Lin FY et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:849-60.
9. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL et al. A long-term prognostic value of CT angiography and exercise ECG in patients with suspected CAD. *JACC Cardiovascular imaging* 2013;6:641-50.
10. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:2432-46.
11. Chow BJ, Small G, Yam Y et al. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (CORonary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:981-9.
12. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2015;372:1291-300.
13. investigators S-H. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383-91.
14. Sones FM, Jr. Indications and value of coronary arteriography. *Circulation* 1972;46:1155-60.
15. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:2467-78.
16. Habib PJ, Green J, Butterfield RC et al. Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:112-20.
17. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;109:14-7.
18. Min JK, Koduru S, Dunning AM et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6:274-83.
19. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:441-8.
20. Bittencourt MS, Hultén EA, Murthy VL et al. Clinical Outcomes After Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004419.
21. Lubbers M, Dedic A, Coenen A et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *European heart journal* 2016;37:1232-43.
22. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of coronary CT angiography or stress testing with subsequent utilization and spending among Medicare beneficiaries. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2011;306:2128-36.
23. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:636-43.
24. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of C, the European Association for Cardio-Thoracic S, European Association for Percutaneous Cardiovascular I et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* 2010;31:2501-55.
25. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.
26. Patel MR, Dai D, Hernandez AF et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014;167:846-52 e2.
27. Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *The New England journal of medicine* 2010;362:886-95.
28. Thom H, West NE, Hughes V et al. Cost-effectiveness of initial stress cardiovascular MR, stress SPECT or stress echocardiography as a gate-keeper test, compared with upfront invasive coronary angiography in the investigation and management of patients with stable chest pain: mid-term outcomes from the CEaT randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014;4:e003419.
29. Dharampal AS, Papadopoulos SL, Rossi A et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography to detect and exclude left main and/or three-vessel coronary artery disease. *European radiology* 2013;23:2934-43.
30. Karlsberg RP, Budoff MJ, Thomson LE et al. Reduction in downstream test utilization following introduction of coronary computed tomography in a cardiology practice. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:359-66.

# ROSUVASTATINE TEVA®

- Compleet gamma
- Deelbare tabletten van 10, 20 en 40 mg

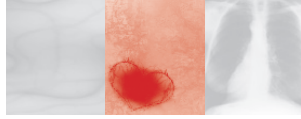
	Rosuvastatine Teva® Filmomhulde tabletten	P.P. (htva)	Remgeld	Omnio
5 mg	30	9,46 €	1,70 €	1,02 €
10 mg	30	11,28 €	2,33 €	1,40 €
15 mg	30	11,12 €	2,28 €	1,37 €
20 mg	30	11,26 €	2,32 €	1,39 €
30 mg	30	11,26 €	2,32 €	1,39 €
40 mg	30	11,26 €	2,32 €	1,39 €

TEVA, een hart voor  
*Cardiologie*



**NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Rosuvastatine Teva 5, 10, 15, 20, 30, 40 mg filmomhulde tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke tablet bevat 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg of 40 mg rosuvastatine (onder de vorm van rosuvastatinecalcium). Hulpstof met bekend effect: Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 48 mg lactose. Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 95 mg lactose. Elke 15 mg filmomhulde tablet bevat 143 mg lactose. Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 190 mg lactose. Elke 30 mg filmomhulde tablet bevat 128 mg lactose. Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 171 mg lactose. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **KLINISCHE GEGEVENS** **Therapeutische indicaties** Behandeling van hypercholesterolemie Volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie (type IIa, inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie) of gemengde (gecombineerde) dyslipidemie (type IIb) als adjuvans bij dieet, wanneer de respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) onvoldoende is. Homozygote familiale hypercholesterolemie, als adjuvans bij dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (bijv. LDL afereze) of als dergelijke behandelingen niet aangewezen zijn. Preventie van cardiovasculaire voorvallen Preventie van ernstige cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren. **Dosering en wijze van toediening** Voordat de behandeling wordt gestart, moet de patiënt een standaard cholesterolverlagend dieet volgen dat moet voortgezet worden tijdens de behandeling. De dosis moet individueel aangepast worden in functie van de doelstelling van de behandeling en de respons van de patiënt, op basis van de huidige consensusrichtlijnen. Rosuvastatine Teva filmomhulde tabletten mogen toegediend worden op om het even welk moment van de dag, met of zonder voedsel. Behandeling van hypercholesterolemie De aanbevolen startdosering is 5 mg of 10 mg oraal eenmaal per dag bij zowel statine-naïeve patiënten als patiënten die zijn overgeschakeld van een andere HMG-CoA reductaseremmer. Bij de keuze van een startdosering moet men rekening houden met de individuele cholesterolspiegel van de patiënt en zijn toekomstig cardiovasculair risico, alsook met het potentiële risico op bijwerkingen (zie hieronder). Indien nodig mag er een dosisaanpassing naar het volgende dosisniveau gebeuren na 4 weken (zie rubriek 5.1). In het kader van het toegenomen meldingspercentage van bijwerkingen met de dosis van 40 mg in vergelijking met lagere dosissen (zie rubriek 4.8), mag een finale titratie naar 30 mg of naar de maximale dosis van 40 mg alleen overwogen worden bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie met een hoog cardiovasculair risico (in het bijzonder patiënten met familiale hypercholesterolemie), die hun behandeltarget niet bereiken met 20 mg en bij wie een routine follow-up zal uitgevoerd worden (zie rubriek 4.4). Controle door een specialist wordt aanbevolen wanneer met de dosis van 30 mg of van 40 mg wordt gestart. Preventie van cardiovasculaire voorvallen In de studie in verband met de reductie van het risico op cardiovasculaire voorvallen, was de gebruikte dosis 20 mg per dag (zie Rubriek 5.1). Pediatische patiënten Het gebruik bij pediatische patiënten mag alleen uitgevoerd worden door specialisten. Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar (Tanner-stadium <II-V) Bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke startdosering 5 mg per dag. - Bij kinderen van 6 tot 9 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-10 mg, oraal, eenmaal per dag. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 10 mg zijn niet onderzocht in deze populatie. - Bij kinderen van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-20 mg, oraal, eenmaal per dag. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 20 mg zijn niet onderzocht in deze populatie. De dosistitratie moet uitgevoerd worden in functie van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatische patiënten, zoals aanbevolen door de pediatische behandelrichtlijnen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten moeten een standaard cholesterolverlagend dieet volgen voor aanvang van de behandeling met rosuvastatine; dit dieet moet tijdens de behandeling met rosuvastatine voortgezet worden. De ervaring bij kinderen met homozygote familiale hypercholesterolemie is beperkt tot een klein aantal kinderen tussen 8 en 17 jaar. Doses van 30 mg en van 40 mg tablet zijn niet geschikt voor gebruik bij pediatische patiënten. Kinderen onder de 6 jaar De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van rosuvastatine niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar. Gebruik bij ouderen Bij patiënten > 70 jaar wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen (zie rubriek 4.4). Er is geen andere doseringsaanpassing nodig in relatie tot leeftijd. Dosering bij patiënten met nierfunctiestoornis Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis. De aanbevolen startdosering is 5 mg bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min). De doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis. Het gebruik van rosuvastatine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is gecontra-indiceerd voor alle doseringen. (zie rubriek 4.3 en rubriek 5.2). Dosering bij patiënten met leverfunctiestoornis Er was geen toegenomen systemische blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met een Child-Pugh score van 7 of lager. Een toegenomen systemische blootstelling werd echter waargenomen bij patiënten met een Child-Pugh score van 8 en 9 (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten moet een evaluatie van de nierfunctie overwogen worden (zie rubriek 4.4). Er is geen ervaring bij patiënten met een Child-Pugh score hoger dan 9. Rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3). Risico bij Aziatische personen werd een verhoogde systemische blootstelling waargenomen (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 5.2). De aanbevolen startdosering is 5 mg voor patiënten van Aziatische afkomst. De doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd bij deze patiënten. Genetische polymorfismen Er zijn specifieke soorten genetische polymorfismen bekend die kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 5.2). Bij patiënten waarvan bekend is dat ze deze specifieke polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosering van rosuvastatine aanbevolen. Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie Bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie is de aanbevolen startdosering 5 mg (zie rubriek 4.4). De doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd voor sommige van deze patiënten (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige behandelingen Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijv. OAT1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) is verhoogd wanneer rosuvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van rosuvastatine verhogen als gevolg van interacties met deze transporteiwitten (bijv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, inclusief combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubrieken 4.4 en 4.5). Indien mogelijk moeten alternatieve geneesmiddelen overwogen worden en, indien nodig, moet overwogen worden om de behandeling met rosuvastatine tijdelijk te staken. In situaties waarin de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met rosuvastatine onvermijdelijk is, moeten de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en dosisaanpassingen van Rosuvastatine Teva nauwgezet overwogen worden (zie rubriek 4.5). **Contra-indicaties** Rosuvastatine is gecontra-indiceerd: - bij patiënten met overgevoeligheid voor rosuvastatine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen; - bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen en elke verhoging van serumtransaminasen hoger dan 3-maal de bovengrens van de normale waarden (ULN); - bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min); - bij patiënten met myopathie; - bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken; - tijdens de zwangerschap en de borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte anticonceptieve maatregelen nemen; - De doseringen van 30 en 40 mg zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Deze factoren omvatten: - matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) - hypothyroïdie - persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierstoornissen - antecedenten van spiertoxiciteit met andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten - alcoholmisbruik - situaties waarin verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden - Aziatische patiënten - gelijktijdig gebruik van fibraten. - (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2) **Bijwerkingen** De bijwerkingen die waargenomen werden met rosuvastatine, zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. In gecontroleerde klinische studies werd minder dan 4% van de patiënten behandeld met rosuvastatine teruggetrokken uit de studie omwille van bijwerkingen. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm De volgende tabel toont het bijwerkingsprofiel van rosuvastatine, gebaseerd op gegevens uit klinische studies en uitgebreide post-marketing ervaring. De bijwerkingen die hieronder zijn weergegeven, zijn gerangschikt volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC). De frequenties van de bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: Vaak (≥1/100 tot <1/10); Soms (≥1/1000 tot <1/100); Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000); Zeer zelden (<1/10.000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen gebaseerd op gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring Bloed- en lymfestselselaandoeningen: zelden: Trombocytopenie Immuunsysteemaandoeningen: zelden: Overgevoelighedsreacties, inclusief angio-oedeem Endocriene aandoeningen: vaak: Diabetes mellitus Psychische stoornissen: niet bekend: Depressie Zenuwstelselaandoeningen: vaak: Hoofdpijn Duizeligheid, zeer zelden: Polyneuropathie Geheugenverlies, niet bekend: Perifere neuropathie, Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: niet bekend: Hoest Dyspneu Maagdarmsstelselaandoeningen: vaak: Constipatie Miselijkheids Buikpijn, zelden: Pancreatitis niet bekend: Diarree Lever- en galaandoeningen: zelden: Verhoogde levertransaminasen, zeer zelden: Geelzucht Hepatitis Huid- en onderhuidsaandoeningen: soms: Pruritus Rash Urticaria, niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: vaak: Myalgie, zelden: Myopathie (inclusief myositis) Leveraandoening, zeer zelden: Atrangel, Niet bekend: Immuungemedieerde necrotiserende myopathie, Peesstoornissen, soms gecompliceerd door ruptuur Nier- en urinewegaandoeningen: zeer zelden: Hematurie Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: zeer zelden: Gynaecomastie Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vaak: Asthenie, niet bekend: Oedeem <sup>1</sup> De frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucose ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie). Zoals bij andere HMG-CoA reductaseremmers neigt de frequentie van bijwerkingen dosisafhankelijk te zijn. **Effecten op de nieren**: Proteïnurie, gedetecteerd met een 'dipstick test' en voornamelijk van tubulaire aard, werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met rosuvastatine. Verschuivingen in de urine-eiwit-dipstick-testuitslag van 'afwezig of sporen' naar '++ of meer' werden waargenomen bij < 1% van de patiënten op een bepaald ogenblik tijdens de behandeling met 10 en 20 mg, en bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met 40 mg. Een lichte toename in de verschuiving van 'geen of sporen' tot '++' werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Een analyse van de tot nu toe beschikbare gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring toonde geen causaal verband tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte. Hematurie werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met rosuvastatine en uit de gegevens van klinische studies blijkt dat de incidentie hiervan laag is. **Effecten op de skeletspier**: Effecten op de skeletspier, bijv. myalgie, myopathie (inclusief myositis) en zelden rhabdomyolyse, met en zonder acute nierfalen, werden gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen en in het bijzonder met doseringen > 20 mg. Een dosisgerelateerde verhoging van de CK spiegels werd waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruikten; de meerderheid van de gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Als de CK spiegels verhoogd zijn (>5 x ULN), moet de behandeling gestaakt worden (zie rubriek 4.4). **Effecten op de lever**: Zoals bij de andere HMG-CoA reductaseremmers, werd een dosisafhankelijke toename van de transaminasen waargenomen bij een klein aantal patiënten die rosuvastatine gebruikten. De meerderheid van deze gevallen was mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. De volgende bijwerkingen werden gemeld met sommige statines: - Seksuele disfunctie - Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, voornamelijk bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4) Het meldingspercentage van rhabdomyolyse, ernstige nierproblemen en ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminasen) is hoger bij de 40 mg dosering. Pediatische patiënten: In een 52 weken durende klinische studie bij kinderen en adolescenten werden CK verhogingen > 10x ULN en spiersymptomen na inspanning of verhoogde fysieke activiteit vaker waargenomen in vergelijking met de observaties bij volwassenen (zie rubriek 4.4). In andere opzichten was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroopebehoefden in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 5 mg (OPA/Al/PVC-Aluminium blisterverpakking): BE464835 5 mg (PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakking): BE464844 5 mg (HDPE-fles): BE464826 10 mg (OPA/Al/PVC-Aluminium blisterverpakking): BE464862 10 mg (PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakking): BE464871 10 mg (HDPE-fles): BE464853 15 mg (OPA/Al/PVC-Aluminium blisterverpakking): BE488835 15 mg (PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakking): BE508915 15 mg (fles): BE488844 20 mg (OPA/Al/PVC-Aluminium blisterverpakking): BE464897 20 mg (PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakking): BE464906 20 mg (HDPE-fles): BE464880 30 mg (OPA/Al/PVC-Aluminium blisterverpakking): BE488853 30 mg (PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakking): BE508924 30 mg (fles): BE488862 40 mg (OPA/Al/PVC-Aluminium blisterverpakking): BE464924 40 mg (PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakking): BE464933 40 mg (HDPE-fles): BE464915 **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 15 mg, 30 mg: Datum van goedkeuring van de SKP: 04/2017. 5, 10, 20, 40 mg: Datum van herziening van de SKP: 10/2017.





# Opsporing van voorkamerfibrillatie: hoe en waarom?

Georges H. Mairesse

Cardiologie-elektrofysiologie, Cliniques du Sud Luxembourg, Arlon

**K**linische voorkamerfibrillatie (VKF) wordt gekenmerkt door een electrocardiografische (ecg) episode van minstens 30 seconden met een totaal onregelmatig RR-ritme, zonder duidelijke P-golven en met de typische symptomen van VKF (hartkloppingen, dyspneu, duizeligheid, precordialgie, syncope of presyncopale toestand). Er bestaan echter episodes van asymptomatische of klinisch stille VKF. Een subklinische VKF wordt gekenmerkt door episodes van 5 minuten tot 24 uur die toevallig worden ontdekt bij patiënten zonder voorgeschiedenis van klinische VKF en zonder klinische symptomen van VKF. Recentelijk werden twee internationale pleidooien gepubliceerd voor een intensievere opsporing van VKF. Een publicatie was het resultaat van een internationale samenwerking 'AF screen' (1), en de andere was een consensusdocument gecoördineerd door de *European Heart Rhythm Association* (EHRA), met de steun van de *Heart Rhythm Society* (HRS), de *Asia Pacific Heart Rhythm Society* (APHRS) en de *Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología* (SOLEACE) (2).

## Waarom VKF opsporen?

Enkele ernstige complicaties van VKF zijn het significante risico op trombo-embolie en een grotere kans op overlijden. Die correlatie is evenwel niet lineair, maar hangt af van verschillende andere risicofactoren, met name de factoren die verband houden met de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score: leeftijd, het vrouwelijke geslacht, voorgeschiedenis van CVA, hypertensie, diabetes, hartfalen en vaataan-

doeningen. Een asymptomatische VKF heeft geen betere prognose dan een klinische VKF. Integendeel, aangezien patiënten met een asymptomatische VKF vaak niet worden behandeld, lopen zij veeleer een hoger risico. Door tijdig een antistollingstherapie te starten bij risicopatiënten, vooral met niet-vitamine K-afhankelijke anticoagulantia (die beter worden verdragen), kan het risico op trombo-embolie significant

worden verlaagd (3). Opsporing van VKF is wenselijk omdat de antistollingstherapie dan sneller kan worden gestart bij risicopatiënten om zo de incidentie van embolie en CVA te verlagen, de ontwikkeling van een tachycardiomyopathie met fibrose en afwijkingen van de functie van de voorkamers en de kamers te voorkomen, en de morbiditeit, de mortaliteit en ziekenhuisopnames te verminderen.

**Opsporing van VKF is wenselijk omdat de antistollingstherapie dan sneller kan worden gestart bij risicopatiënten om zo de incidentie van embolie en CVA te verlagen.**

### **Doelgroep voor de opsporing van VKF**

De leeftijd is de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van een VKF. Hoewel jongere patiënten ook episodes van subklinische VKF kunnen vertonen, stijgt het risico vanaf de leeftijd van 65 jaar, en nog meer boven de leeftijd van 75 jaar. Volgens een uitgebreid overzicht van de 23 prospectieve studies die tot nog toe werden gepubliceerd en waarvoor in totaal ongeveer 200.000 patiënten werden geëvalueerd, bedraagt het gemiddelde gewogen percentage voor de opsporing van VKF 0,9% (95% BI 0,7-1,1). Er moeten dus 111 mensen worden gescreend om 1 patiënt met VKF te vinden.

**VKF komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Het treedt vaker op bij blanken, bij zwaarlijvigen en bij grote mensen, maar er zijn nog verschillende andere belangrijke risicofactoren.**

VKF komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Het treedt vaker op bij blanken, bij zwaarlijvigen en bij grote mensen, maar er zijn nog verschillende andere belangrijke risicofactoren. Naast de factoren die verband houden met de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score lopen patiënten met chronische longaandoeningen, het slaapapneusyndroom of patiënten die in het ziekenhuis liggen wegens een acuut probleem ook een hoger risico.

Biomarkers zoals het NT-proBNP, tropo-  
nine I en CRP blijken daarentegen tot nog toe niet nuttig te zijn om patiënten op te sporen die een significant hoger risico lopen.

### **Hulpmiddelen voor de opsporing van VKF**

De belangrijkste hulpmiddelen zijn uiteraard de klinische. Door eenvoudigweg de polsslag te meten kan een onregelmatig hartritme worden vastgesteld. De huisarts zou altijd de polsslag moeten controleren bij 65-plussers die op consultatie komen. De polsslag kan ook worden gemeten aan de hand van verschillende automatische toestellen voor de meting van de bloeddruk, bijvoorbeeld een sphygmomanometer of een oscillometer. Of de meting nu manueel of automatisch gebeurt, ze moet altijd worden gevolgd door een ecg om de VKF te bevestigen en zo valspositieve resultaten als gevolg van extrasystolen of andere ritmestoornissen uit te sluiten.

Er zijn tal van ecg-toestellen met een of meerdere kanalen in de handel te verkrijgen. Die toestellen werden gebruikt in verschillende studies en tijdens campagnes voor massa-opsporing van VKF. De diagnostische nauwkeurigheid van die toestellen hangt sterk af van de duur van de registratie. Herhaalde of langdurige registraties zijn gemiddeld 2 tot 3 keer zo betrouwbaar in vergelijking met momentopnames bij de opsporing van een paroxismale VKF. Bij patiënten die een zeer hoog risico lopen, wordt een langdurige holtermonitoring aanbevolen. Er zijn ook toestellen voor langdurige registratie te verkrijgen in de vorm van een patch, een gordel of een horloge. De belangrijkste beperkende factor is dat een arts het tracé moet lezen om de diagnose van VKF formeel te valideren. Er worden verschillende automatische algoritmes voorgesteld met verschillende toestellen

om een VKF te onderscheiden van een andere ritmestoornis. Geen enkel algoritme is echter feilloos. De betrouwbaarheid van de algoritmes hangt overigens sterk af van de kwaliteit van de registratie en dus van het contact tussen de elektrode en de huid van de patiënt.

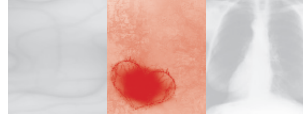
**Of de meting nu manueel of automatisch gebeurt, ze moet altijd worden gevolgd door een ecg om de VKF te bevestigen en zo valspositieve resultaten als gevolg van extrasystolen of andere ritmestoornissen uit te sluiten.**

Gezien de grote populariteit van de smartphone worden verschillende apps aangeboden om het hartritme in de gaten te houden. Die apps werden echter nog niet wetenschappelijk gevalideerd. Voor sommige apps is een hoesje met elektroden vereist, maar er bestaan ook apps die het hartritme interpreteren op basis van een oscillometrische analyse van de capillaire pols, waarbij een vinger op de camera van de smartphone moet worden geplaatst. De metingen kunnen dan automatisch via het internet worden doorgestuurd naar een analysecentrum of naar de huisarts of de behandelende cardioloog. Een voordeel van die apps is dat ze de patiënt rechtstreeks betrekken bij de diagnose en de behandeling van de ritmestoornis.

### **Strategieën voor de opsporing van VKF**

#### **Primaire opsporing**

De primaire opsporing is dus gericht op patiënten zonder voorgeschiedenis van VKF of trombo-embolie. De richtlijnen van de ESC (*European Society of Cardiology*) raden



## CARDIOLOGIE

momenteel een opportunistische opsporing aan bij 65-plussers. Die opsporing kan gebeuren bij een medisch of paramedisch contact voor een andere reden, bij een bezoek aan de arts voor een vaccinatie, voor de controle van diabetes of van de bloeddruk of bij een bezoek aan de apotheek voor de aankoop van een of ander bepaald geneesmiddel.

Er kan ook worden gekozen voor een systematische opsporing bij een populatie die een hoog risico loopt (75-plussers, patiënten met veel risicofactoren enz.). In een streek in Zweden werd getest of het nuttig is om alle patiënten op de leeftijd van 75 jaar op te roepen voor een opsporing van VKF. Ondanks de vele informatie heeft slechts de helft van de patiënten zich effectief aangemeld.

**Gezien de grote populariteit van de smartphone worden verschillende apps aangeboden om het hartritme in de gaten te houden. Die apps werden echter nog niet wetenschappelijk gevalideerd. Een voordeel van die apps is dat ze de patiënt rechtstreeks betrekken bij de diagnose en de behandeling van de ritmestoornis.**

Er zijn geen bewijzen dat een systematische opsporing beter is dan een opportunistische. In beide gevallen is de opsporing gericht op een groot aantal mensen. Wel is het belangrijk om voor de opsporing van VKF te kiezen voor eenvoudige, korte methodes, waarvoor een minimum aan personeel nodig is en waarbij de interpretatie zo automatisch mogelijk moet zijn om de kosten te drukken. Ongeacht de voorgestelde opsporingsmethode moet de algemene bevolking ook worden geïnformeerd over en gesensibi-

liseerd voor het risico op trombo-embolie bij VKF. Patiëntenorganisaties en artsverenigingen hebben verschillende educatieve campagnes op touw gezet om informatie voor het grote publiek online te zetten. Die campagnes zijn belangrijk om de locale, regionale, nationale en supranationale overheden via een vraag van de bevolking te doen beseffen dat het noodzakelijk is om de opsporing van VKF te organiseren en te financieren.

### Secundaire opsporing

Bij patiënten die al een trombo-embolie hebben vertoond waarvan de oorzaak niet gekend is, zien de zaken er anders uit. De prevalentie van VKF bij die patiënten is immers duidelijk hoger: tot 30% van de patiënten zou een miskende VKF kunnen vertonen. Het is dan altijd nuttig om in langere opsporingsperiodes te voorzien, met registratie gedurende meerdere dagen tot een week, of met externe of geïmplanteerde toestellen. Die langere opsporingsperiodes zijn zeker geïndiceerd bij patiënten met een hogere  $CHA_2DS_2-VASc$ -score en dus met meerdere risicofactoren.

De relatie tussen VKF en embolie is echter complexer dan aanvankelijk werd gedacht. Verschillende studies bij patiënten met een geïmplanteerde pacemaker die voortdurend het hartritme monitort en zo een zeer nauwkeurig beeld geeft van de VKF-belasting, hebben aangetoond dat er geen tijdsrelatie bestaat tussen een subklinische VKF en een trombo-embolie. Het zou dus best kunnen dat de VKF veeleer een risicomarker is en niet de eigenlijke oorzaak van de trombo-embolie.

### Opsporing bij patiënten met een geïmplanteerde pacemaker en/of defibrillator

Dankzij de technologische ontwikkelingen kunnen pacemakers en/of defibrillatoren het

hartritme permanent monitoren en ook elk moment van het hartritme registreren en documenteren, slag per slag, tussen 2 registraties van het toestel. Zo kunnen episodes van VKF of ten minste van een snel atriaal ritme, die anders niet zouden worden opgemerkt, snel worden opgespoord. Er is nog discussie over de betekenis van die episodes. Er werd aangetoond dat episodes van minstens 5-6 minuten met een voorkamerfrequentie van meer dan 180 slagen/minuut al een hoger risico op trombo-embolie inhouden. Het relatieve risico is echter kleiner dan bij patiënten met een klinische VKF. Het is nog niet duidelijk of patiënten met episodes van minder dan 24 uur een antistollingstherapie moeten krijgen. Momenteel lopen er studies om de risico-batenverhouding van een langdurige antistollingstherapie bij die patiënten te bepalen.

Met telemonitoring kunnen langdurige en asymptomatische episodes van VKF sneller worden gediagnosticeerd, waardoor de resultaten nog beter zouden kunnen zijn omdat de antistollingstherapie dan sneller kan worden gestart bij de patiënten die een zeer hoog risico lopen.

**De richtlijnen van de ESC raden momenteel een opportunistische opsporing aan bij 65-plussers. Er kan ook worden gekozen voor een systematische opsporing bij een populatie die een hoog risico loopt.**

### De kosten van de opsporing van VKF

Een VKF kan zowel met opportunistische als met systematische opsporing worden vastgesteld bij asymptomatische patiënten. De belangrijkste bepalende factoren voor de

kosten-batenverhouding zijn: de prevalentie van VKF in de onderzochte populatie en de kosten van de opsporing zelf (die naargelang de methode variëren van 10 tot 110 euro per patiënt per opsporing).

Wat de QALY betreft (aantal levensjaren gecorrigeerd voor de levenskwaliteit), is de opsporing van VKF bij mensen van 65 jaar en ouder volgens alle huidige studies kosteneffectief (minder dan 5.000 euro/QALY). De meeste studies onderschatten echter de werkelijke kosten van de opsporing, aangezien die nog vaak op vrijwillige basis gebeurt.

**De patiënten van morgen hebben meer nood aan een maatschappelijke investering dan aan een financiële. Dat betekent: objectieve informatie, educatie van de bevolking, zelfcontrole van de polsslag, bewustmaking van het risico van een verwaarloosde ritmestoornis, behandeling van de risicofactoren en een optimale behandeling.**

De patiënten van morgen hebben echter meer nood aan een maatschappelijke investering dan aan een financiële. Dat betekent: objectieve informatie, educatie van de bevolking, zelfcontrole van de pols-

## Consensuele conclusies

Aan de hand van de aanbevelingen van de twee recent gepubliceerde documenten is er een algemene consensus voor minstens:

- een algemene opportunistische opsporing van VKF, minstens door af en toe de polsslag te meten bij alle patiënten van 65 jaar of ouder;
- de mogelijkheid om een meer systematische opsporing te organiseren bij bepaalde risicogroepen, zoals 75-plussers en patiënten met meerdere risicofactoren;
- een diagnose van VKF moet altijd worden bevestigd met een ecg voor een behandeling wordt gestart;
- een langere en herhaalde opsporingsperiode bij patiënten met een voorgeschiedenis van een trombo-embolie, met name een CVA of TIA;
- patiënten met een pacemaker of defibrillator regelmatig opvolgen om in voorkomend geval aanhoudende ritmestoornissen te behandelen;
- een antistollingstherapie overwegen naargelang de gedocumenteerde ritmestoornis, de duur ervan en de risicofactoren van de patiënt;
- informatie- en opsporingscampagnes organiseren volgens het gezondheidszorgstelsel van het land, waarbij alle actoren moeten worden betrokken;
- prospectieve studies opstarten die de verschillende opsporingsstrategieën en het daarmee samenhangende therapeutische beleid vergelijken op grond van klinische evaluatiecriteria zoals de sterfte en trombo-embolische accidenten.

slag, bewustmaking van het risico van een verwaarloosde ritmestoornis, behandeling van de risicofactoren en een optimale behandeling. De financiering van een dergelijke actie blijft problematisch zolang de wetenschappelijke gemeenschap niet kan aantonen dat een snellere behandeling van patiënten met een totaal asymptomatische VKF voordelen biedt op lange termijn en zolang de bevoegde autoriteiten dat niet beseffen.

### Referenties

1. Freedman B, Camm J, Calkins H, et al. Screening for atrial Fibrillation: a consensus document from the AF-Screen international collaboration. *Circulation* 2017;135:1851-67.
2. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder I, et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1589-623.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, Endorsed by the European Stroke Organization (ESO). *Europace* 2016;18:1609-78.

**LIPERTANCE®**

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

**BIPRESSIL®**

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

**TRIPLIXAM®**

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

**COVERAM®**

perindopril arginine / amlodipine

**Preterax®**

perindopril arginine / indapamide

**COVERSYL PLUS®**

perindopril arginine / indapamide

**COVERSYL®**

perindopril arginine



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden - LIXIANA 15mg - LIXIANA 30MG - LIXIANA 60mg filmomhulde tabletten. - SAMENSTELLING: iedere filmomhulde tablet bevat 15mg edoxaban (als tosilaat). FARMACEUTISCHE VORM: Filmomhulde tablet. Oranje, ronde, filmomhulde tabletten (6,7 mm diameter) met "DSC L15" gegraveerd. - INDICATIES: Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq$  75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA). Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen. - DOSERING: Preventie van beroerte en systemische embolie. De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60mg edoxaban. Behandeling met edoxaban bij patiënten met nvAF dient over een langere termijn te worden voortgezet. Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE). De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60mg edoxaban na aanvankelijk gebruik van parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen. Edoxaban en initiële Parenterale anticoagulantia mogen niet gelijktijdig worden toegediend. De duur van de therapie voor de behandeling van DVT en PE (veneuze tromboembolie, VTE), en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen. Kortdurende therapie (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van tijdelijke aard (bijv. recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en langere duur dient te zijn gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE. Voor nvAF en VTE is de aanbevolen dosis 30mg edoxaban eenmaal daags bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren: - Matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCL) 15-50ml/min) - Laag lichaamsgewicht  $\leq$  60kg - Gelijktijdig gebruik van de volgende P-glycoproteïne (P-gp)-remmers (Ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol). Samenvatting van dosering bij nvAF en VTE (DVT en PE) Aanbevolen dosis: eenmaal daags 60mg. Dosisaanbeveling voor patiënten met een of meer van de volgende klinische factoren: Nierfunctiestoornis Matig-ernstige of ernstige (CrCL 15-50ml/min) eenmaal daags 30mg. Laag lichaamsgewicht  $\leq$  60kg eenmaal daags 30mg. P-gp-remmers (Ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol) eenmaal daags 30mg. Gemiste dosis: Wanneer een dosis Lixiana niet op het voorziene tijdstip werd ingenomen, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgeslagen met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag nemen om de overgeslagen dosis in te halen. Overschakelen naar en van Lixiana: Voortzetting van de antistollingstherapie is belangrijk bij patiënten met nvAF en VTE. Er kunnen zich situaties voordoen die een verandering in de antistollingstherapie rechtvaardigen. Overschakelen van Vitamine K-antagonist (VKA) naar Lixiana: Stop met de VKA en start met Lixiana wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR)  $\leq$  2,5 is. Overschakelen van orale antistollingsmiddelen anders dan VKA (abigatran rivaroxaban apixaban naar Lixiana: Stop met dabigatran, rivaroxaban of apixaban en start met Lixiana op het moment van de volgende dosis van het orale antistollingsmiddel. Overschakelen van Parenterale antistollingsmiddelen naar Lixiana: Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend. Subcutaan antistollingsmiddel (d.w.z. LMWH, zoals fondaparinux): Stop met het subcutane antistollingsmiddel en start met Lixiana op het tijdstip van de volgende geplande subcutane dosis van het antistollingsmiddel. Intraveneuze niet-gefractioneerde heparine (UFH): Stop met de infusie en start 4 uur later met Lixiana. Overschakelen van Lixiana naar Vitamine K antagonist (VKA): Het kan gebeuren dat de anticoagulatie tijdens de overschakeling van Lixiana naar VKA onadequaat is. Tijdens elke overschakeling naar een alternatief antistollingsmiddel moet een adequate anticoagulatie continu verzekerd zijn. Orale optie: Dien voor patiënten die op dit moment op een dosis van 60mg staan, een dosis van eenmaal daags 30mg Lixiana samen met een geschikte VKA-dosis toe. Dien voor patiënten die nu op een dosis van 30mg staan (voor een of meer van de volgende klinische factoren: matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15-50ml/min), laag lichaamsgewicht of gebruik met bepaalde P-gp-remmers), een eenmaal daagse dosis van 15mg Lixiana samen met een geschikte VKA-dosis toe. Patiënten dienen geen oplaaddosis van VKA te nemen om snel een stabiele INR tussen 2 en 3 te bereiken. Men wordt geadviseerd rekening te houden met de onderhoudsdosis van VKA en als de patiënt voorheen een VKA nam of een geldig INR gestuurd VKA behandelingsalgoritme te gebruiken, conform de lokale praktijk. Zodra een INR van  $\geq$  2,0 is bereikt, dient te worden gestopt met Lixiana. De meeste patiënten (85%) zouden binnen de 14 dagen na gelijktijdige toediening van Lixiana en VKA een INR van  $\geq$  2,0 moeten kunnen bereiken. Na 14 dagen wordt geadviseerd te stoppen met Lixiana en de VKA voort te zetten en te titreren om een INR tussen 2 en 3 te bereiken. Het is raadzaam tijdens de eerste 14 dagen van gelijktijdige therapie de INR ten minste 3 keer te meten kort vóór inname van de dagelijkse dosis van Lixiana om de invloed van Lixiana op de INR-metingen tot een minimum te beperken. Bij gelijktijdige therapie met Lixiana en VKA, kan de INR tot maximaal 46% verhogen na de dosis van Lixiana. Parenterale optie: Stop met Lixiana en dien een parenteraal antistollingsmiddel en VKA toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana. Zodra een stabiele INR van  $\geq$  2,0 is bereikt, wordt de toediening van het Parenterale antistollingsmiddel gestopt en de VKA therapie wordt voortgezet. Overschakelen van Lixiana naar Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA: Stop met Lixiana en start met het niet VKA antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana. Overschakelen van Lixiana naar Parenterale antistollingsmiddelen: Deze middelen mogen niet gelijktijdig toegediend worden. Stop met Lixiana en start met het Parenterale antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana. Speciale populaties. Beoordeling van nierfunctie: De nierfunctie moet bij alle patiënten worden beoordeeld door de creatinineklaring (CrCL) te berekenen voordat behandeling met Lixiana wordt ingesteld om patiënten met terminale nierziekte (d.w.z. CrCL  $<$  15ml/min) uit te sluiten, om de juiste dosis Lixiana te gebruiken bij patiënten met CrCL 15-50ml/min (30mg eenmaal daags), bij patiënten met CrCL  $>$  50ml/min (60mg eenmaal daags) en wanneer een beslissing wordt genomen over het gebruik van Lixiana bij patiënten met een verhoogde creatinineklaring. De nierfunctie moet ook worden beoordeeld wanneer een verandering in de nierfunctie wordt vermoed tijdens behandeling (bijv. hypovolemie, dehydratie en in geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen). De methode die werd gebruikt voor het schatten van de nierfunctie (CrCL in ml/min) tijdens de klinische ontwikkeling van Lixiana was de Cockcroft Gault methode. De formule is als volgt: Voor creatinine in  $\mu\text{mol/l}$ :  $(1,23 \times (140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} \times 0,85 \text{ voor vrouwen}) / \text{serumcreatinine [}\mu\text{mol/l]}$  Voor creatinine in mg/dl:  $(140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} \times 0,85 \text{ voor vrouwen}) / 72 \times \text{serumcreatinine [mg/dl]}$ . Deze methode wordt aanbevolen voor de beoordeling van de CrCL van patiënten vóór en tijdens behandeling met Lixiana. Nierfunctiestoornis: Bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (CrCL  $>$  50-80ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60mg Lixiana. Bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15-50ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30mg Lixiana. Bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) (CrCL  $<$  15ml/min) of dialysepatiënten, wordt het gebruik van Lixiana niet aangeraden. Leverfunctiestoornis: Lixiana is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt Lixiana niet aangeraden. Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana. Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALT/AST  $>$  2 x ULN) of totaal bilirubine  $\geq$  1,5 x ULN werden uitgesloten in klinische studies. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana. Leverfunctiestoornis moeten worden uitgevoerd voordat Lixiana mag worden toegediend. Lichaamsgewicht: Voor patiënten met een lichaamsgewicht  $\leq$  60kg, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30mg Lixiana. Ouderen: Er is geen dosisverlaging vereist. Geslacht: Er is geen dosisverlaging vereist. Gelijktijdig gebruik van Lixiana met P-glycoproteïne (P-gp)-remmers: Bij patiënten die Lixiana en de volgende P-gp-remmers gelijktijdig nemen: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30mg Lixiana. Voor gelijktijdig gebruik van amiodaron, kinidine of verapamil is geen dosisverlaging nodig. Het gebruik van Lixiana met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, werd niet onderzocht. Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Lixiana bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Patiënten die cardioversie ondergaan: Lixiana kan worden ingesteld of voortgezet bij patiënten die mogelijk cardioversie nodig hebben. Voor met een transoesofageaal echocardiogram (TEE) geleide cardioversie bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met anticoagulantia, moet behandeling met Lixiana ten minste 2 uur vóór cardioversie worden gestart om adequate anticoagulatie te garanderen. Cardioversie moet uiterlijk 12 uur na de dosis Lixiana op de dag van de procedure worden uitgevoerd. Voor alle patiënten die cardioversie ondergaan: Voorafgaand aan cardioversie moet zijn vastgesteld dat de patiënt Lixiana volgens voorschrift heeft ingenomen. Beslissingen over het instellen en de duur van behandeling moeten de vastgelegde richtlijnen volgen voor behandeling met anticoagulantia bij patiënten die cardioversie ondergaan. Wijze van toediening: Oraal gebruik. Lixiana kan met of zonder voedsel worden ingenomen. - CONTRA-INDICATIES: Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. Klinisch significante actieve bloeding. Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen. Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding. Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervoorming in het maagdarmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaal letsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen. Ernstige hypertensie die niet onder controle is. Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculair-gewichtheparines (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van oraal antistollingsmiddel wordt gewisseld of als UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden. Zwangerschap en borstvoeding - BIJWERKINGEN: De veiligheid van edoxaban is geëvalueerd in twee Fase 3-onderzoeken waarbij 21.105 patiënten met nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) en 8.292 patiënten met VTE (DVT en PE) (Hokusai-VTE onderzoek) werden onderzocht. De gemiddelde blootstelling aan edoxaban 60mg (inclusief 30mg dosis verlaagd) was 2,5 jaar onder 7.012 patiënten in ENGAGE AF-TIMI 48 en 251 dagen onder 4.118 patiënten in Hokusai-VTE. Bijwerkingen werden ondervonden door 2.256 (32,2%) van de patiënten die werden behandeld met edoxaban 60mg (30mg dosis verlaagd) in het (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) en 1.249 (30,3%) in het (Hokusai-VTE onderzoek). De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen in beide onderzoeken en die op basis van arbitraire termen gerelateerd werden aan bloeding door edoxaban 60mg waren cutane wekedelenbloeding (maximaal 5,9%) en bloedneus (maximaal 4,7%), terwijl vaginale bloeding (9,0%) de vaakst voorkomende aan bloeding gerelateerde bijwerking was bij Hokusai-VTE alleen. Bloeding kan zich op elke plek voordoen, en kan ernstig en zelfs fataal zijn. Vaak optredende bijwerkingen voor edoxaban waren anemie, rash en abnormale leverfunctietests. De lijst van bijwerkingen uit de twee centrale Fase 3-onderzoeken bij patiënten met VTE (DVT en PE) (Hokusai-VTE onderzoek) en AF (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) gecombineerd voor beide indicaties: De bijwerkingen worden geclassificeerd per systeem/orgaanklasse en frequentie, met behulp van de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq$  1/10), vaak ( $\geq$  1/100,  $<$  1/10), soms ( $\geq$  1/1.000,  $<$  1/100), zelden ( $\geq$  1/10.000,  $<$  1/1.000), zeer zelden ( $<$  1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Systeem/orgaanklasse: Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Anemie: Vaak, Immuunsysteemaandoeningen: Overgevoeligheid: Soms. Anafylactische reactie en Allergisch oedeem: Zelden. Zenuwstelselaandoeningen: Duizeligheid en Hoofdpijn: Vaak, Intracraniale bloeding (ICH): Soms. Subarachnoidale bloeding: Zelden, Oogaandoeningen: Conjunctiva/Sclerabloeding en Intra-oculaire hemorragie: Soms, Hartaandoeningen: Pericardhemorragie: Zelden, Bloedvataandoeningen: Overige hemorragie: Soms, Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: Bloedneus: Vaak, Haemoptysis: Soms, Maagdarmstelselaandoeningen: Abdominale pijn en Bloeding in het onderste deel van het maagdarmkanaal, Bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal, Orale/Farynx-bloeding en Misselijkheid: Vaak, Retropontoneale bloeding: Zelden, Lever en gelaatsaandoeningen: Bilirubine in bloed verhoogd en Gammaglutamyltransferase verhoogd: Vaak, Alkalische fosfatase in bloed verhoogd, Transaminasen verhoogd en Aspartaataminotransferase verhoogd: Soms, Huid- en onderhuidsaandoeningen: Cutane wekedelenbloeding, Rash en Pruritus: Vaak, Urticaria: Soms, Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: Intramusculaire bloeding (geen compartimentsyndroom) en Intra-articulair hemorrhagie: Zelden, Nier- en urinewegaandoeningen: Macroscopische hematurie/uretrale bloeding: Vaak, Voortplantingsstelsel- en voortplantingsaandoeningen: Vaginale bloeding: Vaak, Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Bloeding op een injectieplaats: Vaak, Onderzoeken: Leverfunctietest abnormaal: Vaak, Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: Bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep: Soms, Subdurale hemorrhagie en Bloedvles tijdens ingrepen: Zelden, (Rapportagepercentages zijn gebaseerd op de vrouwelijke populatie in klinische studies. Vaginale bloedingen werden vaak gemeld bij vrouwen onder de leeftijd van 50 jaar, terwijl het soms voorkwam bij vrouwen ouder dan 50 jaar). Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van Lixiana geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie. In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastrointestinaal, urogenitaal) en anemie vaak gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht. Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij bepaalde patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is en/of die gelijktijdig een behandeling krijgen die de hemostase beïnvloedt. Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock. Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie, zijn gemeld voor Lixiana. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be - HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Duitsland - OP MEDISCH VOORSCHRIFT - DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: juli 2017. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

	Publieksprijs	WIGW	Actief	Supplement
LIXIANA® 60mg 98cp	249,59	9,80	14,80	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	77,80	7,90	11,90	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	249,59	9,80	14,80	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	77,80	7,90	11,90	0,00
LIXIANA® 15mg 10cp	32,02	5,10	8,57	0,00

Prijzen (€) - zie RIZIV: 01/01/2018



# Behandeling van veneuze trombo-embolische events

## Wat we kunnen leren uit de HOKUSAI-VTE-studie

De HOKUSAI-VTE-studie toont aan dat edoxaban niet inferieur is aan warfarine in de behandeling van veneuze trombo-embolische events en het risico op klinisch significante bloedingen\* significant doet afnemen (1). Dr. Muriel Sprynger (CHU de Liège) geeft toelichting bij enkele meer specifieke aspecten van deze studie, namelijk de resultaten die werden vastgesteld bij patiënten met een ernstige longembolie, in geval van verlaging van de dosis edoxaban tot 30mg 1x/dag en bij kankerpatiënten. Ze praat ook over het belang van een voorafgaande behandeling met een heparine en over de behandelingsduur.



Dr. Muriel Sprynger  
(CHU de Liège)

*“Een post-hocanalyse van HOKUSAI-VTE was gewijd aan patiënten met een longembolie met als complicatie rechterventrikeldysfunctie (2), een nadelige factor omdat hij geassocieerd is met een vroege mortaliteit”, legt M. Sprynger uit. “De aanwezigheid van de rechterventrikeldysfunctie moet worden bevestigd op basis van CT-scans en de NT-proBNP-waarde. Die waarde was 500pg/ml of meer bij 30% (465/1.565) van de patiënten onder edoxaban en bij 32% (507/1.599) van de patiënten onder warfarine”, vervolgt ze.*

*“De resultaten voor deze populatie wijzen uit dat het aantal recidieven van trombo-embolische events op 12 maanden 3% bedraagt (14/465) voor edoxaban en 6% (30/507) voor warfarine, met een hazard ratio van 0,50 en een p-waarde van 0,033. Deze vaststelling suggereert dus dat edoxaban mogelijk doeltreffender is dan warfarine in de behandeling en de preventie van recidieven van veneuze trombo-embolische events bij patiënten met een longembolie en rechterventrikeldysfunctie”.*

### WAT DENKT U VAN HET BEHANDELINGSSCHEMA HEPARINE-DIRECT ORAAL ANTICOAGULANS?

**M. Sprynger:** *“Twee benaderingen kunnen worden overwogen in de situatie die wij aanhalen: monotherapie met een direct oraal anticoagulans of een sequentie heparine - direct oraal anticoagulans. In het geval van edoxaban wordt het tweede schema aanbevolen. Dit zette de onderzoekers ertoe aan een groot aantal risicopatiënten op te nemen in de studie, zoals diegenen met een rechterventrikeldysfunctie. De binnen deze populatie waargenomen gunstige resultaten illustreren het nut van een schema heparine - edoxaban, zowel op het vlak van de behandeling en de preventie van recidieven als op het vlak van bloedingen, meer in het bijzonder als een trombolysen noodzakelijk is. Opteren voor monotherapie met een direct oraal anticoagulans is waarschijnlijk een waardevolle optie bij jonge patiënten die ambulante worden behandeld voor een diepe veneuze trombose. In geval van een ernstige longembolie of bij een bejaarde of fragiele patiënt lijkt het conventionele schema heparine - direct oraal anticoagulans mij echter veiliger.”*

### WAT LEERT HOKUSAI-VTE ONS OVER DE VERLAAGDE DOSIS?

**M. Sprynger:** *“Een verlaagde dosis edoxaban van 30mg 1x/dag in de HOKUSAI-VTE-studie<sup>§</sup> was aangewezen in geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50ml/min.), een laag gewicht ( $\leq$  60kg) of gelijktijdige inname van krachtige inhibitoren van het glycoproteïne-P, meer specifiek verapamil of kinidine.*

*In de HOKUSAI-VTE-studie bedroeg het aantal recidieven van trombo-*

*embolische events binnen deze populatie 3,0% voor edoxaban (22/733) en 4,2% (30/719) in de warfarinegroep, met een HR van 0,73. Het aantal klinisch significante bloedingen\* bedroeg respectievelijk 7,9% (58/733) en 12,8% (92/719), met een HR van 0,62. We kunnen dus concluderen dat een verlaging van de dosis tot 30mg 1x/dag geen afbreuk doet aan het klinische voordeel van edoxaban (1)”.*

### WELKE BEHANDELINGSDUUR WORDT ER GEADVISEERD?

**M. Sprynger:** *“In de praktijk varieert de behandelingsduur van 3 tot 12 maanden, soms zelfs meer, in functie van het aanvankelijke klinische beeld, het spontane of uitgelokte karakter van het veneuze trombo-embolische event en de controle-evaluaties met behulp van echografie, de D-dimeerconcentratie,... In de HOKUSAI-VTE-studie bedroeg de vereiste minimale behandelingsduur 3 maanden bij alle patiënten, met een maximum van 12 maanden. De bepaling van de behandelingsduur werd overgelaten aan de arts. Veertig procent van de patiënten werd gedurende 12 maanden behandeld. De evaluatie op het gebied van doeltreffendheid vond plaats 12 maanden na de randomisatie, onafhankelijk van de behandelingsduur. De waargenomen resultaten zijn dus waarschijnlijk vrij vergelijkbaar met de resultaten die worden verwacht in de dagelijkse praktijk. Ze tonen aan dat de doeltreffendheid van edoxaban versus warfarine aanwezig is, zelfs wanneer de behandelingsduur minder dan 12 maanden bedraagt”.*

### HOE ZIT HET MET DE KANKERPATIËNTEN IN HOKUSAI-VTE?

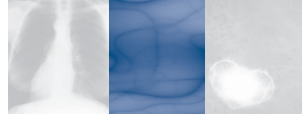
**M. Sprynger:** *“Deze populatie met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische events werd eveneens onderworpen aan een post-hocanalyse (3). Daaruit bleek dat het aantal recidieven van trombo-embolische events bij kankerpatiënten 4% bedroeg (14/378) voor edoxaban en 7% (28/393) voor warfarine (HR 0,53;  $p = 0,0007$ ), met een percentage klinisch significante bloedingen\* van respectievelijk 12% (47/378) en 19% (74/393) (HR 0,64;  $p = 0,017$ ). Directe orale anticoagulantia zouden dus een alternatief kunnen zijn voor vitamine K-antagonisten bij kankerpatiënten. We moeten wel nog edoxaban direct vergelijken met een heparine. De HOKUSAI-VTE Cancer Study vertelt ons meer daarover”.*

\* Gedefinieerd als het geheel van klinisch significante ernstige en niet-ernstige bloedingen.

§ De criteria voor dosisaanpassing zijn verschillend in de SPC. De dosis werd verlaagd voor creatinineklaring van 15-50ml/min, gewicht  $\leq$  60kg of gelijktijdige gebruik van krachtige P-gp-remmers, dronedarone, erythromycine, ketoconazole of ciclosporine.

Referenties

1. The Hokusai-VTE Investigators, N Engl J Med 2013;369:1406-15.  
2. Brekelmans M et al. The Lancet Haematology 2016;3:e437-e445.  
3. Raskob GE et al. The Lancet Haematology 2016;3:e379-e387.



# Telomeren vroeg en laat in het leven

Dries S. Martens<sup>1</sup>, Tim S. Nawrot<sup>1,2</sup>

1. Centrum voor Milieukunde, Universiteit Hasselt

2. Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, KU Leuven

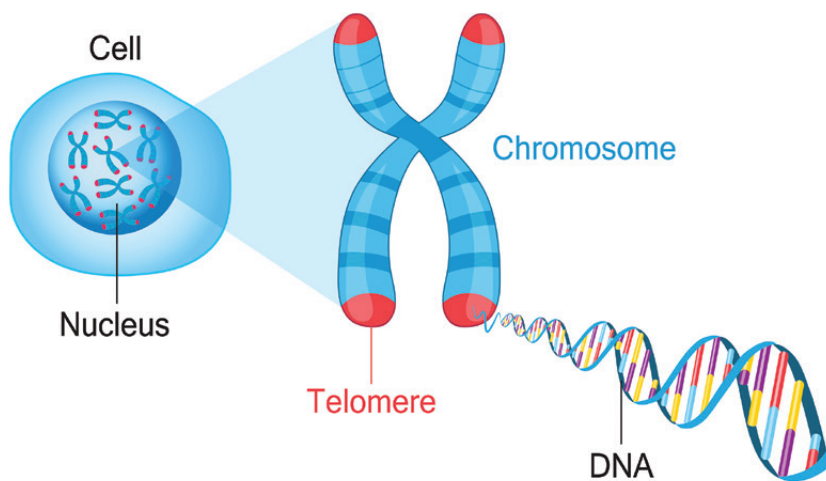
**V**eroudering gaat gepaard met een verminderde werking van lichaamsorganen, cognitief functioneren en spierkracht, en met een verhoogde kans op het ontwikkelen van ouderdomsgerelateerde ziekten zoals hart- en vaatziekten, kanker, diabetes of dementie. De meest eenvoudige maatstaf voor veroudering is de chronologische leeftijd uitgedrukt in levensjaren. Deze maat heeft echter geen achterliggende biologische betekenis, en wetenschappelijk onderzoek naar veroudering heeft in de laatste decennia verschillende biologische processen aan het licht gebracht die op moleculair niveau betrokken zouden zijn in het verouderingsproces. Een belangrijke ontdekking met betrekking tot het biologische verouderingsproces zijn telomeren. Telomeren zijn herhalende stukjes DNA op het uiteinde van chromosomen die verkorten naarmate een cel zal delen en dus veroudert. De lengte van telomeren is hierdoor een maat voor de biologische leeftijd en algemeen wordt aanvaard dat, hoe korter de telomeren zijn, des te ouder een persoon is op moleculair niveau. Begin jaren 90 werd door epidemioloog David Barker de hypothese geopperd dat ziekten op oudere leeftijd hun oorsprong al zouden vinden in het vroege of zelfs foetale leven (1). Hierbij spelen zowel genetische als omgeving- en leefstijlfactoren een grote rol. Recent werd de hypothese naar voor geschoven dat de telomeerlengte bij de geboorte bepaald wordt door gunstige en minder gunstige condities tijdens het leven *in utero*.

## Telomeren en telomerase

Aan het uiteinde van onze chromosomen bevinden zich duizenden herhalingen van de basenpaarsequentie TTAGGG (2). Deze TTAGGG-sequenties kunnen verbindingen aangaan met DNA-bindingsproteïnen en zo een nucleoproteïnecomplex vormen. Dit nucleoproteïnecomplex vormt als het ware een omhulsel aan het uiteinde van onze chromosomen: telomeren genaamd. Door het vormen van dit complex hebben telomeren zowel een beschermende als een stabiliserende functie van ons genoom (3).

Naarmate een cel meer delingen ondergaat, worden de telomeren een stukje korter omdat het DNA-polymerase niet in staat is om de volledige DNA-streng te repliceren (2). Het verlies van herhalende TTAGGG-sequenties is echter niet problematisch aangezien deze geen belangrijke genetische informatie bevat. Door het verlies van niet-informatieve genetische informatie aan het uiteinde van de chromosomen beschermen de telomeren ons genoom als het ware tegen verlies van wel-nuttige genetische informatie vervat meer centraal op de chromosomen.

Humane populatie-gebaseerde onderzoeken hebben uitgewezen dat er een duidelijk verband bestaat tussen de telomeerlengte van een individu en de chronologische leeftijd (levensjaren) van een individu (4). Dus naarmate mensen ouder worden, zullen de telomeren onvermijdelijk korter worden. Telomeren kunnen inkorten totdat ze een kritische lengte bereiken, waarna genomische instabiliteit optreedt, het risico op fusies van chromosomen en fouten in het genoom toeneemt en uiteindelijk celdood zal optreden. Hierdoor is de telomeerlengte



een merker voor veroudering op biologisch niveau en een betere indicatie voor veroudering vergeleken met chronologische leeftijd (5).

Het verlies van telomeersequenties kan gecompenseerd worden door de functie van het enzym telomerase. Telomerase is een reverse-transcriptase-enzym dat in staat is TTAGGG-sequenties te synthetiseren en hierdoor de telomeerlengte kan onderhouden. De activiteit van dit enzym gaat echter verloren in somatische cellen terwijl het in de voortplantingscellen en stamcellen actief blijft doorheen het leven, waardoor de volgende generatie verzekerd is van een nieuwe set langere telomeren in vergelijking met hun ouders. Voor de ontdekking van de rol van telomeren en het enzym telomerase werd in 2009 de Nobelprijs voor Geneeskunde toegekend aan onderzoekers Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider en Jack W. Szostak.

### *Telomeerlengte als voorspeller van ziekte en sterfte*

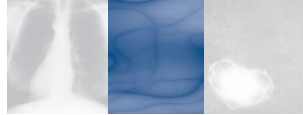
Voor het bepalen van de telomeerlengte in grootschalig bevolkingsonderzoek of epidemiologische studies worden meestal telomeren gemeten in witte bloedcellen (WBC). Ondanks de korte levensduur van witte bloedcellen heeft onderzoek uitgewezen dat er een sterke correlatie bestaat tussen de telomeerlengte gemeten in WBC en de telomeerlengte gemeten in verschillende weefsels van een persoon. Zo blijkt dat mensen met lange telomeren in WBC ook lange telomeren hebben in bijvoorbeeld spier-, vet- en huidweefsel, waardoor het gebruik van telomeerlengte in WBC een algemeen beeld geeft van de telomeerlengte over de verschillende orgaansystemen (6).

De telomeerlengte van een persoon neemt af met de chronologische leeftijd. Deze verkorting gebeurt echter niet aan een

constante snelheid en is leeftijdsafhankelijk. Zo blijkt dat tijdens de eerste levensjaren (0-4 jaar) telomeren sterker verkorten (tot 30x) vergeleken met de verkorting later in het leven (7, 8). Daarnaast hebben vrouwen langere telomeren in vergelijking met mannen, wat een mogelijke verklaring is voor de langere levensverwachting van vrouwen (9). Een achterliggend mechanisme voor het verschil in telomeerlengte tussen mannen en vrouwen zou de beschermende rol van oestrogenen bij vrouwen kunnen zijn. Oestrogenen zouden het telomeerverlengend enzym telomerase kunnen activeren, waardoor de telomeerlengte beter onderhouden blijft bij vrouwen. Oestrogenen hebben daarnaast een anti-inflammatoire eigenschap. Het blijkt inderdaad zo dat zowel oxidatieve stress en inflammatoire processen een direct telomeerverkortend effect kunnen hebben boven op het telomeerverkortend proces door celdeling.

**De telomeerlengte van een persoon neemt af met de chronologische leeftijd. Deze verkorting gebeurt echter niet aan een constante snelheid en is leeftijdsafhankelijk.**

Telomeren bevatten G-rijke sequenties die uiterst gevoelig zijn voor reactieve zuurstofverbindingen. Verhoogde productie van reactieve zuurstofverbindingen door verhoogde oxidatieve stress kunnen rechtstreeks schade aanrichten aan zowel DNA als telomeren, wat zorgt voor een versnelde telomeerverkorting. Hierdoor vormen telomeren als het ware het geheugen van de cel voor blootstelling aan inflammatie en oxidatieve stress tijdens het leven. Voorbeelden van omgeving- en leefstijlfactoren



## GENETICA

die de oxidatieve stress-status van een persoon beïnvloeden en geassocieerd zijn met kortere telomeerlengtes zijn roken (10), obesitas (11), stress (12), luchtverontreiniging (13) en opleidingsniveau (14).

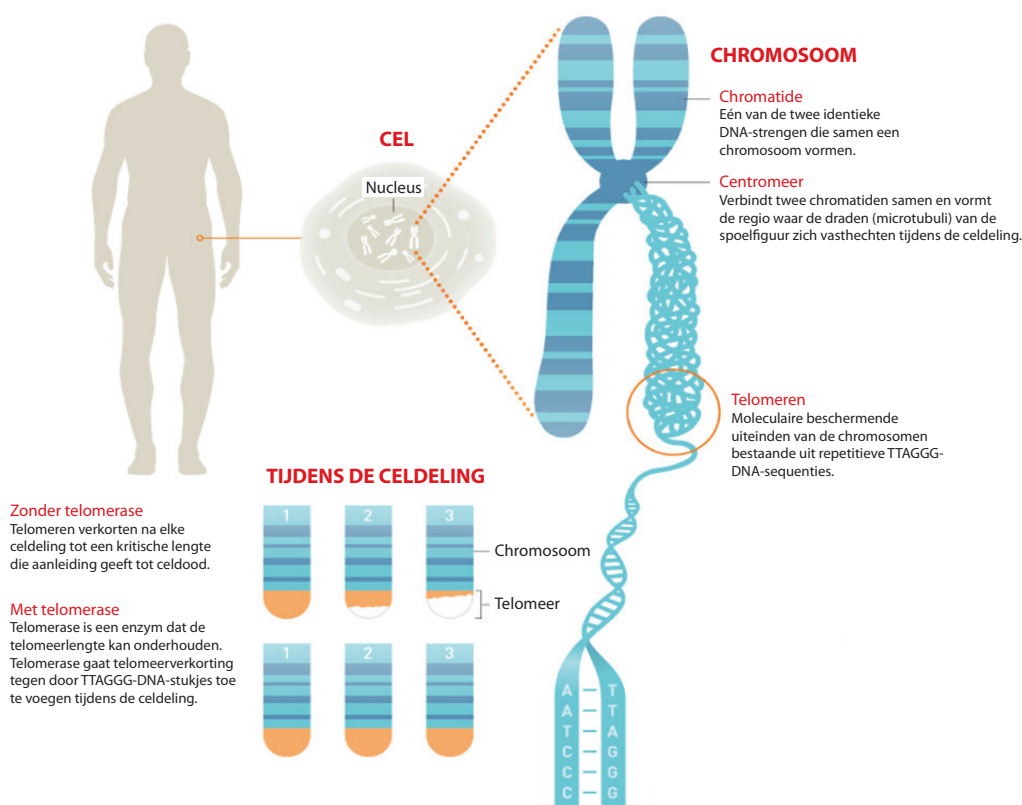
**Vrouwen hebben langere telomenen in vergelijking met mannen, wat een mogelijke verklaring is voor de langere levensverwachting van vrouwen. Een achterliggend mechanisme voor het verschil in telomeerlengte tussen mannen en vrouwen zou de beschermende rol van oestrogenen bij vrouwen kunnen zijn.**

Kortere telomenen zijn geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ouderdomsgerelateerde ziekten, zoals cardiovasculaire aandoeningen. In een recente meta-analyse dat in totaal 24 studies en 43.725 deelnemers bevatte (waarvan 5.566 met cardiovasculaire ziekte en 2.834 met cerebrovasculaire ziekte) werd aangetoond dat deelnemers met de kortste telomenen, vergeleken met deelnemers met de langste telomenen, een hoger relatief risico van 1,54 (95% CI: 1,30 tot 1,83) hadden voor cardiovasculaire ziekte. Daarnaast werd aangetoond dat deelnemers met kortere telomenen een hoger relatief risico van 1,42 (95% CI: 1,11

tot 1,81) hadden voor cerebrovasculaire ziekte (15). Verder zijn korte telomenen gelinkt aan andere ouderdomsaandoeningen, zoals een verhoogde kankerincidentie (16), type 2-diabetes mellitus (17) en de ziekte van Alzheimer (18).

Naast een verband met ouderdomsgerelateerde ziekten is de telomeerlengte ook gelinkt met sterfte. In 2003 werd in *The Lancet* voor het eerst gerapporteerd dat, in een kleine populatie van 60-plussers (n = 143), deelnemers met korte telomenen bijna een dubbele sterfteratio hadden van 1,86 (95% CI: 1,22 tot 2,83) vergeleken met deelnemers met lange telomenen (19). Deze

**Figuur 1:**  
Schematische weergave van telomenen en de werking van telomerase.



Bron: Ashley Leslie and Charles Walker. Telomerase Peptide Vaccine—The Next Cancer Therapy?  
<https://islaslab.wikispaces.com/Telomerase+Peptide+Vaccine%E2%80%94The+Next+Cancer+Therapy%3F>

bevinding werd later door andere onderzoekers in grotere populaties bevestigd. Rode et al. rapporteerden bijvoorbeeld dat in een populatie van 64.637 deelnemers met een follow-up tussen de 0 en 22 jaar, mensen met korte telomeren een verhoogde sterfteratio van 1,40 (95% CI: 1,25 tot 1,57) hadden vergeleken met deelnemers met lange telomeren.

**Deze studies in adulte populaties tonen duidelijk aan dat kortere telomeren geassocieerd zijn met ouderdomsgerelateerde ziekten, mortaliteit en veroudering.**

### *Belang van telomeren vroeg in het leven*

Klassiek worden veroudering en de biologische mechanismen van veroudering bestudeerd in het latere leven. Recent hebben we de hypothese naar voor geschoven dat verschillen in telomeerlengte bij de geboorte een mogelijke belangrijke verklaring kunnen vormen voor de Barker-hypothese. Bij volwassenen van dezelfde leeftijd wordt een grote variabiliteit in telomeerlengte waargenomen en een eerste belangrijke observatie is dat deze variatie in telomeerlengte ook bij de geboorte aanwezig is (20, 24). Dit geeft aan dat individuen die chronologisch even oud zijn (0 jaar in geval van geboorte) op vlak van telomeerlengte verschillen en dus biologisch gezien een verschillende leeftijd hebben. Pasgeborenen met korte telomeren zijn biologisch gezien ouder dan pasgeborenen met langere telomeren. De gevolgen van deze biologische leeftijdsverschillen bij de geboorte zijn echter tot op heden niet geheel duidelijk. Echter het is zeer goed aan te nemen dat, aangezien de telomeren afbrokkelen door chronische inflammatie en oxidatieve stress, pasgeborenen met kortere telomeren een lagere buffercapaciteit hebben met mogelijke consequenties later in het leven.

In opvolgstudies bij volwassenen is aangetoond dat er een 'tracking' bestaat van de telomeerlengte doorheen het leven. Deze telomeertracking impliceert dat mensen met lange telomeren doorheen het leven, deze lange telomeren zullen blijven behouden, vergeleken met mensen die kortere telomeren hebben. Hierdoor zou de initiële telomeerlengte bij de geboorte al een belangrijke predictor zijn voor de telomeerlengte later in het leven en dus ook al mogelijk een belangrijke factor vormen voor het ontwikkelen van telomeergelinkte ouderdomsaandoeningen, zoals besproken in de vorige paragraaf.

**We konden aantonen dat de telomeerlengte bij de geboorte (gemeten in navelstrengbloed en placenta) omgekeerd evenredig gecorreleerd was met de BMI van de moeder voor de zwangerschap.**

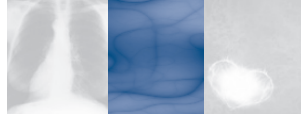
Een andere belangrijke observatie in een dierenstudie bij zebrafinken bracht aan het licht dat de telomeerlengte in het vroege leven een goede voorspeller is van de levensverwachting (21). In deze studie konden zebrafinken van geboorte tot sterfte worden opgevolgd en werd er een duidelijk verband waargenomen tussen de telomeerlengte gemeten 25 dagen na de geboorte en de levensduur van de vogels. **Deze studie suggereert dat wie bij de geboorte start met kortere telomeren, theoretisch gezien een kortere levensverwachting of minder buffercapaciteit tegen de verkorting van de telomeren tijdens het leven heeft.** Deze waarnemingen zouden in het verlengde van de Barker-hypothese kunnen liggen, die stelt dat ouderdomsaandoeningen, waaronder cardiovasculaire ziekten, dementie en diabetes, potentieel hun oorsprong kennen in het vroege leven (1). Hierdoor zou de

rol van telomeerlengte in het vroege leven een veel belangrijkere rol kunnen spelen dan in het adulte leven. In het geval dat telomeergelinkte ouderdomsaandoeningen effectief hun oorsprong vroeg in het leven hebben, onderlijnt dit het essentiële belang om factoren, zowel genetische als omgevingsfactoren, te identificeren die de telomeerlengte bij de geboorte bepalen.

### *Factoren geassocieerd met de telomeerlengte bij de geboorte*

De grote variabiliteit aan telomeerlengtes bij de geboorte worden toegeschreven aan zowel genetische als omgeving- en leefstijlfactoren tijdens de zwangerschap die de initiële telomeerlengte zouden kunnen beïnvloeden. Om deze belangrijke factoren te kunnen identificeren hebben we het ENVIRONAGE (*ENVIRONmental influence ON AGEing in early life*)-geboortecohort in 2012 opgestart, waarbij we meer dan 1.400 moeder-kindparen vanaf de geboorte opvolgen (22). We vonden duidelijke bewijzen dat de telomeerlengte reeds vroeg in het leven wordt beïnvloed door omgevingsfactoren. Zo konden we aan tonen dat de telomeerlengte bij de geboorte (gemeten in navelstrengbloed en placenta) omgekeerd evenredig gecorreleerd was met de BMI van de moeder voor de zwangerschap. Baby's geboren van moeders met obesitas hadden 5,2% kortere telomeren bij de geboorte in vergelijking met baby's van moeders met een normaal gewicht ( $BMI < 25\text{kg/m}^2$ ) (23).

**Obesitas** is een van de voornaamste doodsoorzaken wereldwijd doordat het metabolisme uit evenwicht geraakt door een overtolligheid van vetweefsel. Een van de belangrijkste achterliggende mechanismes die kunnen verklaren dat zwaarlijvigheid telomeren kan beïnvloeden is oxidatieve stress en inflammatoire processen die ontstaan door een overtollig vetpercen-



# GENETICA

tage. Deze stijging in oxidatieve stress en inflammatie zouden niet enkel bij de moeders aanwezig blijven maar zelfs worden doorgegeven aan de pasgeborenen, waardoor het biologische verouderingsproces tijdens het leven *in utero* beïnvloed wordt.

Naast overgewicht tijdens de zwangerschap observeerden we dat een verhoogde blootstelling aan fijn stof tijdens de zwangerschap een negatieve invloed had op de telomeerlengtes van de pasgeborenen (24). Moeders waren blootgesteld aan een gemiddelde concentratie fijn stof ( $PM_{2,5}$ ) dit zijn fijnstofpartikels met een diameter  $\leq 2,5\mu m$  van  $13,4\mu g/m^3$  tijdens de zwangerschap. We observeerden dat elke stijging van  $5\mu g/m^3$  in  $PM_{2,5}$ -concentratie geassocieerd was met een 9% kortere telomeerlengte in navelstrengbloed en 13% kortere telomeerlengte in de placenta. Verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging is geassocieerd met een verhoogd en vervroegd risico op sterfte en wordt wereldwijd als 6e belangrijkste factor beschreven die de globale gezondheid beïnvloed (25).

Onze resultaten met betrekking tot de telomeerlengte impliceren dat deze risico's hun oorsprong deels al hebben voor de geboorte. **Blootstelling aan luchtverontreiniging** gaat gepaard met longinflammatie en een verhoogde oxidatieve-stress-status door de rechtstreekse of onrechtstreekse productie van reactieve zuurstofverbindingen door fijnstofpartikels (26). Verbetering van de luchtkwaliteit is essentieel om de levensverwachting te kunnen verhogen en dit al vanaf de geboorte.

Naast overgewicht en een verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging tijdens de zwangerschap werd recentelijk ook de telomeerlengte bij de geboorte geassocieerd met roken (27) en verhoogde maternale stress (28) tijdens de zwanger-

schap, alsook met het opleidingsniveau van de moeder (29). Een kanttekening die gemaakt dient te worden is de rol van de ouderlijke telomeren die ook onderhevig zijn aan omgeving- en leefstijlfactoren, en de ouderlijke telomeerlengte zou mogelijk ook kunnen bijdragen tot de telomeerlengte van hun nakomelingen.

## Naast overgewicht tijdens de zwangerschap observeerden we dat een verhoogde blootstelling aan fijn stof tijdens de zwangerschap een negatieve invloed had op de telomeerlengtes van de pasgeborenen.

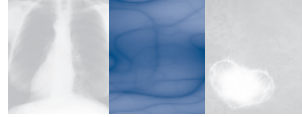
### Conclusies

Omgeving- en leefstijlfactoren zoals een gezond gewicht, lage blootstelling aan luchtverontreiniging en dieet zijn geassocieerd met een langere levensverwachting, en een mogelijk onderliggend mechanisme zouden de effecten van deze factoren op telomeren kunnen zijn. Deze factoren spelen al een rol tijdens de reproductieve fase van vrouwen en ze hebben een invloed op de telomeerlengte van pasgeborenen. We zien dat de moleculaire voorbeschiktheid om oud te worden wordt doorgegeven over generaties. De biologische processen die de foetale programmering van ziekten door omgevingsfactoren beïnvloeden, waarvan de Barker-hypothese de grondslag vormt, worden hierdoor steeds beter begrepen. Telomeren vormen potentieel één van de vele achterliggende mechanismes die ten grondslag liggen van deze Barker-hypothese. We identificeerden dat maternale blootstelling aan luchtvervuiling en een hoge BMI voor de zwangerschap, de moleculaire voorbeschiktheid om oud te worden van de volgende generatie negatief beïnvloedt.

### Referenties

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301(6761):1111.
2. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991;350(6319):569-73.
3. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11(3):171-81.
4. Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, Aviv A. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet*. 2004;363(9408):507-10.
5. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001;37(2 Pt 2):381-5.
6. Daniali L, Benetos A, Susser E, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun* 2013;4:1597.
7. Frenck RW, Jr., Blackburn EH, Shannon KM. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(10):5607-10.
8. Rufer N, Brummendorf TH, Kolvaas S, et al. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood. *J Exp Med* 1999;190(2):157-67.
9. Gardner M, Bann D, Wiley L, et al. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2014;51:15-27.
10. Nawrot TS, Staessen JA, Holvoet P, et al. Telomere length and its associations with oxidized-LDL, carotid artery distensibility and smoking. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010;2:1164-8.
11. Muezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2014;15(3):192-201.
12. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(49):17312-15.
13. Pieters N, Janssen BG, Dewitte H, et al. Biomolecular Markers within the Core Axis of Aging and Particulate Air Pollution Exposure in the Elderly: A Cross-Sectional Study. *Environ Health Perspect* 2016;124(7):943-50.
14. Adler N, Pantell MS, O'Donovan A, et al. Educational attainment and late life telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study. *Brain Behav Immun* 2013;27(1):15-21.
15. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g4227.
16. Willeit P, Willeit J, Mayr A, et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *JAMA* 2010;304(1):69-75.
17. Willeit P, Raschenberger J, Heydon EE, et al. Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(11):e112483.
18. Forero DA, Gonzalez-Giraldo Y, Lopez-Quintero C, et al. Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(8):1069-73.
19. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003;361(9355):393-5.
20. Factor-Litvak P, Susser E, Kezios K, et al. Leukocyte Telomere Length in Newborns: Implications for the Role of Telomeres in Human Disease. *Pediatrics* 2016;137(4).
21. Heidinger BJ, Blount JD, Boner W, et al. Telomere length in early life predicts lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(5):1743-8.
22. Janssen BG, Madhoum N, Gyselaers W, et al. Cohort Profile: The ENVIRONMENTAL INFLUENCE ON EARLY AGEING (ENVIRONMENTAL INFLUENCE ON EARLY AGEING) 2017.
23. Martens DS, Plusquin M, Gyselaers W, De Vivo I, Nawrot TS. Maternal pre-pregnancy body mass index and newborn telomere length. *BMC Med* 2016;14(1):148.
24. Martens DS, Cox B, Janssen BG, et al. Prenatal Air Pollution and Newborns' Predisposition to Accelerated Biological Aging. *JAMA Pediatr* 2017.
25. Collaborators GBD, Forouzanfar MH, Alexander L, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(10010):2287-323.
26. Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Health Rep* 2016;3(3):258-69.
27. Salihu HM, Pradhan A, King L, et al. Impact of intrauterine tobacco exposure on fetal telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(2):205 e201-8.
28. Entringer S, Epel ES, Lin J, et al. Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):134 e131-7.
29. Wojcicki JM, Olveda R, Heyman MB, et al. Cord blood telomere length in Latino infants: relation with maternal education and infant sex. *J Perinatol* 2016;36(3):235-41.





# Prevalentie van auto-immuniteit en schildklierdisfunctie bij zwangere vrouwen met ijzertekort

Flora Veltri<sup>1</sup>, Sarah Decaillet<sup>2</sup>, Pierre Kleynen<sup>1</sup>, Lidia Grabczan<sup>1</sup>, Julie Belhomme<sup>2</sup>, Serge Rozenberg<sup>2</sup>, Thierry Pepersack<sup>3</sup>, Kris Poppe<sup>1</sup>

1. Departement interne geneeskunde, dienst endocrinologie, UMC Sint-Pieter, Brussel

2. Departement gynaecologie en verloskunde, UMC Sint-Pieter, Brussel

3. Departement interne geneeskunde, dienst geriatrie, UMC Sint-Pieter, Brussel

**S**childklierafwijkingen en ijzertekort (ID, *iron deficiency*) veroorzaken beide verloskundige en foetale complicaties. IJzer is essentieel voor een normale werking van thyroperoxydase (TPO-abs). IJzertekort is overigens frequent tijdens de zwangerschap. Wij hebben de prevalentie van auto-immuunziekten van de schildklier (TAI, *thyroid autoimmunity*) en een slechte werking van de schildklier tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geëvalueerd bij zwangere vrouwen met en zonder ijzertekort. We hebben daarvoor een transversale studie uitgevoerd bij 1.900 zwangere vrouwen in het kader van een continu prospectief onderzoek bij zwangere vrouwen die werden opgevolgd in een tertiair referentiecentrum. Conclusies van de studie: 1) hoge prevalentie van ijzertekort tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en 2) ijzertekort hangt samen met een hogere prevalentie van TAI, een hogere serumspiegel van TSH (*thyroid-stimulating hormone*) en een lagere FT4-spiegel.

## Het probleem

IJzertekort en auto-immuunziekten van de schildklier (TAI)/subklinische hypothyreoïdie kunnen verloskundige en foetale complicaties veroorzaken (1, 2). IJzer is overigens essentieel voor een goede werking van thyroperoxydase (TPO), een heemafhankelijk eiwit, en vergemakkelijkt de werking van jodium in de schildklier (3, 4). IJzer hangt ook samen met schild-

klierlijden zoals hypothyroxinemie en hypothyreoïdie (5, 6).

IJzertekort blijft een wereldwijd probleem: ongeveer 20% van de bevolking wordt erdoor getroffen. IJzertekort treedt op als niet kan worden voldaan aan de fysiologische behoeften door de absorptie van het ijzer in de voeding, zoals tijdens de zwangerschap, wanneer de ijzerbehoefte verdrievoudigt

wegens een expansie van de massa rode bloedcellen van de moeder en de groei van de foetus en de placenta. In de industrielanden bedraagt de prevalentie van ijzertekort tijdens de zwangerschap 24-44%. De diagnose van ijzertekort kan worden gesteld als de ferritinespiegel laag is (zonder ontsteking). Dat is de eerste parameter die verandert als de ijzervoorraad daalt, ongeacht de recente ijzeraanvoer. Bij vrouwen van



**Tabel 1:** Schildklierparameters en demografische kenmerken bij alle vrouwen volgens de ijzertoestand.

Parameters (continuous)	All patients	ID: ferritin (< 15µg/l)	Non-ID: ferritin (≥ 15µg/l)
N	1.900	674 (35%)	1.226 (65%)
Ferritin (µg/l)	20 (1-335)	10 (1-14)	31 (15-335)
TSH (mIU/l)	1,4 (0,0-30,5)	1,5 (0,0-9,6)*	1,3 (0,0-30,5)
FT <sub>4</sub> (ng/dl)	1,0 (0,6-3,1)	1,0 (0,7-2,2)**	1,1 (0,6-3,1)
TPO-abs (kIU/l)	28 (15-13.000)	29 (15-9.704)	28 (25-13.000)
Age (years)	30 (15-47)	30 (15-44)	30 (15-47)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 (15-51)	25 (15-42)	25 (16-51)

Data are presented as median (min-max). ID, iron deficiency; FT<sub>4</sub>, free thyroxine; TPO-abs: thyroid peroxidase autoantibodies. \*P = 0,015 vs non-ID group; \*\*P < 0,001 vs non-ID group. For conversion of FT<sub>4</sub>, 1ng/dl = 12,9pmol/L.

Naar F Veltri, S Decaillet, P Kleynen et al. Eur J Endocrinol. 2016 Sep;175(3):191-9.

**Tabel 2:** Prevalentie van schildklierauto-immuniteit, subklinische hypothyreoïdie en obesitas bij alle vrouwen volgens de ijzertoestand.

Parameters (categoric)	All patients	ID Ferritin (< 15µg/l)	Non-ID Ferritin (≥ 15µg/l)
n (%)	1.900 (100%)	674 (35%)	1.226 (65%)
TAI = TPO-abs ≥ 60kIU/l	143 (8%)	65 (10%)*	78 (6%)
SCH = TSH > 2,5mIU/l	327 (17%)	132 (20%)*	195 (16%)
Age ≥ 30 years	986 (52%)	344 (51%)	642 (52%)
Obesity = BMI ≥ 30kg/m <sup>2</sup>	339 (18%)	130 (19%)	209 (17%)

ID, iron deficiency; SCH, subclinical hypothyroidism; TAI, thyroid autoimmunity. \*P = 0,049 vs non-ID group. \*\*P = 0,011 vs non-ID group.

Naar F Veltri, S Decaillet, P Kleynen et al. Eur J Endocrinol. 2016 Sep;175(3):191-9.

vruchtbare leeftijd heeft een niveau lager dan 15µg/l een specificiteit van 98% en een gevoeligheid van 75% voor ijzertekort.

### Het voorwerp van ons onderzoek

De voornaamste redenen van deze studie waren het verband tussen TAI/subklinische hypothyreoïdie en foetale en verloskundige complicaties, het gebrek aan onderzoeken naar de prevalentie van TAI bij zwangere vrouwen met ijzertekort en de belangrijke rol van ijzer bij de werking van TPO. We hebben de prevalentie van ijzertekort tijdens het eerste trimester van de zwangerschap bepaald en onderzocht of ijzertekort samenhang met TAI en/of subklinische hypothyreoïdie.

### Materiaal en methodes

We hebben ons in deze studie gebaseerd op de gegevens van een transversale analyse bij 1.900 zwangere vrouwen (periode 2013-2014) in het kader van een continue, prospectieve registratie van verloskundige parameters en biologische gegevens bij vrouwen die in de kliniek voor verloskunde van het UMC Sint-Pieter (ongeveer 3.200 bevallingen per jaar) werden opgevolgd.

### Belangrijkste resultaten

Er werd een negatieve correlatie vastgesteld tussen de serum-TSH-spiegel en het ferritinegehalte ( $r_s = -0,076$ ;  $p = 0,001$ ) en een positieve correlatie tussen FT<sub>4</sub> en het ferritinegehalte ( $r_s = 0,112$ ;  $p < 0,001$ ).

De resultaten worden samengevat in tabel 1, 2 en 3.

Tabel 1 toont het ferritinegehalte, de schildklierparameters en de demografische kenmerken van de vrouwen en de stratificatie volgens de ijzertoestand.

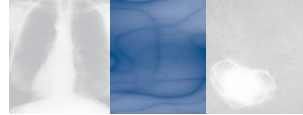
De (mediane) serumferritinespiegel was per definitie significant lager in de groep met ijzertekort dan in de groep zonder ijzertekort (10 vs. 31µg/l;  $p < 0,001$ ). De serum-TSH-spiegels waren significant hoger in de groep met ijzertekort dan in de groep zonder (1,5 vs. 1,3mIU/l;  $p = 0,015$ ) en de FT<sub>4</sub>-spiegel was lager in de groep met ijzertekort (1,0 vs. 1,1ng/dl;  $p < 0,001$ ). De serumconcentratie van TPO-abs was vergelijkbaar in de twee groepen.

Tabel 2 toont de prevalentie van subklinische hypothyreoïdie en TAI volgens de ijzertoestand. De prevalentie van TAI en subklinische hypothyreoïdie was significant hoger in de groep met ijzertekort dan in de groep zonder (respectievelijk 10 vs. 6% en 20 vs. 16%;  $p = 0,011$  en  $p = 0,049$ ).

Tabel 3 toont de resultaten van univariate en multivariate lineaire regressie (log TSH als resultaat) en de logistische regressie (TAI en subklinische hypothyreoïdie als resultaat).

Na correctie voor vertekende factoren bij de logistische regressie bleef ijzertekort samenhangen met TAI (OR: 1,52;  $p = 0,017$ ), terwijl subklinische hypothyreoïdie (OR: 2,32;  $p < 0,001$ ) ook onafhankelijk samenhang met TAI.

Na correctie bij logistische regressie hing ijzertekort niet meer samen met een hoger risico op subklinische hypothyreoïdie. TAI hing echter significant en onafhankelijk



## METABOLISME

samen met subklinische hypothyreoïdie (RR 2,32;  $p < 0,001$ ).

### Discussie

In onze cohorte van zwangere vrouwen was de prevalentie van ijzertekort hoog. Die observatie benadrukt het belang van het probleem, zelfs nog in 2016 en in een hoofdstedelijke regio. Die prevalentie wordt in de meeste studies teruggevonden. Veel studies hebben het verband onderzocht tussen ferritine en de schildklierfunctie, waarbij echter geen rekening werd gehouden met

schildklierauto-immuniteit of waarbij die als uitsluitingscriterium werd gebruikt.

**Het belang van onze resultaten ligt in het feit dat TAI samenhangt met recidiverende miskramen, vroeggeboorte, een laag geboortegewicht en postpartale thyreoïditis (7, 8).** De onderliggende pathofysiologische mechanismen zijn nog niet ontrafeld. De meest voor de hand liggende verklaring is het verband tussen ijzertekort en een geringere activiteit van TPO, zoals beschreven bij ratten (2). TPO is een heemafhankelijk

eiwit. Als de activiteit ervan vermindert, zoals bij ijzertekort, wordt jodium minder goed opgenomen in thyroglobuline (Tg) en loopt de koppeling van de iodothyrosines bij de vorming van schildklierhormonen spaak. Daardoor daalt de productie van FT4 en zal de productie van TSH stijgen (9, 10).

**In deze studie hebben we aangetoond dat een subklinische hypothyreoïdie een onafhankelijke en significante risicofactor is voor de ontwikkeling van TAI.** Een hoge TSH-concentratie zou de presentatie van

**Tabel 3:** Resultaten van univariate en multivariate logistische en lineaire regressie voor de verschillende outcomes.

Dependent/ independent variables	Univariable analysis				Multivariable analysis			
	OR (95% CI)	RC (95% CI)*	P value	R <sup>2</sup>	OR (95% CI)	RC (95% CI)*	P value	R <sup>2</sup>
Outcome: TAI (logistic regression)								
ID	1,57 (1,11–2,21)		0,009		1,52 (1,07–2,15)		0,017	
Age $\geq$ 30 years	1,39 (0,98–1,96)		0,060		–		–	
SCH	2,31 (1,59–3,37)		< 0,001		2,32 (1,58–3,39)		< 0,001	
BMI $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>	0,77 (0,48–1,25)		0,305		–		–	
Outcome: SCH (logistic regression)								
ID	1,28 (1,00–1,64)		0,042		1,24 (0,97–1,59)		0,082	
Age $\geq$ 30 years	0,75 (0,59–0,96)		0,023		0,73 (0,58–0,94)		0,014	
TAI	2,31 (1,59–3,37)		< 0,001		2,32 (1,59–3,40)		< 0,001	
BMI $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>	0,91 (0,66–1,25)		0,595		–		–	
Outcome: log TSH (linear regression)								
Ferritin		– (0,670 (1,263–0,076))	0,027	0,0026		– (0,637 (1,229–0,045))	0,035	0,0087
Age		– (3,513 (6,597–0,429))	0,026	0,0026		– (3,431 (6,508–0,354))	0,029	0,0087
TPO-abs		0,037 (9,89E-3-0,065)	0,008	0,0037		0,0370 (9,46E-3-0,064)	0,008	0,0087
BMI		0,385 (–3,384 to 4,154)	0,841	0,0000		–	–	–

R, R-squared values; RC, regression coefficient.

\*The values for the regression coefficients (95% CI) were multiplied by 1.000.

Naar F Veltri, S Decaillet, P Kleynen et al. Eur J Endocrinol 2016;175(3):191-9.

folliculaire antigenen kunnen verhogen en zou zo de antistoftiters tegen TPO kunnen doen stijgen. Doordat we noch Tg noch de anti-Tg-antistoffen hebben bepaald, weten we niet wat het antigeen is: TPO, Tg of beide. Er werd ook aangetoond dat de prevalentie van anti-Tg-antistoffen in geval van TAI zelfs hoger zou kunnen zijn dan die van anti-TPO-antistoffen (11).

Bij vrouwen ouder dan 30 jaar stijgt het risico op TAI met de leeftijd (12). In onze studie was de gemiddelde leeftijd van de vrouwen met en zonder ijzertekort vergelijkbaar. De oudste patiënte was 47 jaar.

**Een belangrijke observatie is dat ijzertekort na correctie voor de TSH-spiegel en de leeftijd nog altijd samenhangt met een hogere prevalentie van TAI. Bijgevolg moeten andere mechanismen meespelen bij die associatie.** IJzertekort verlaagt de activiteit van andere heemafhankelijke enzymen zoals cytochroomoxidase en myeloperoxidase (MPO) (3). Vermoed wordt dat vrouwen met ijzertekort gemakkelijker antistoffen tegen MPO aanmaken, wat een kruisreactie zou kunnen geven met antistoffen tegen TPO en wat dus een verklaring zou kunnen zijn voor de hogere prevalentie van TAI (13). In een recente publicatie werd die hypothese van kruisreactie echter niet bevestigd (14). Tot slot hangt TAI niet alleen samen met ijzertekort. De pathogenese van TAI is immers complex: genetische en omgevingsgebonden factoren spelen een belangrijke rol (15).

Omgekeerd zou het ijzertekort een gevolg kunnen zijn van de schildklierauto-immuniteit. In twee recente studies werd vastgesteld dat ongeveer 33% van de patiënten met TAI een auto-immune gastritis hadden (16, 17). In een andere studie vertoonde bijna 20% van de patiënten met TAI een

microcytaire anemie, die te wijten was aan een concomitante auto-immune gastritis en ijzertekort (18).

In onze studie hebben we enkel antistoffen tegen TPO gemeten en geen andere antistoffen, en hebben we evenmin het hemoglobinegehalte bepaald. We kunnen daar dus geen conclusies over trekken. In een studie van Zimmermann et al. vertoonde echter maar 6% van de patiënten een anemie als gevolg van hypothyreoïdie (6).

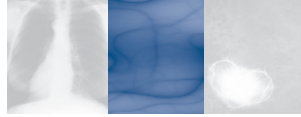
**Belangrijke observaties in onze cohort van patiënten met ijzertekort waren voorts: een hogere TSH-spiegel, een hogere prevalentie van subklinische hypothyreoïdie en een gedaald FT4-gehalte.**

Die correlatie bleef significant, ook na correctie voor vertekenende factoren (leeftijd, BMI) en zelfs voor de anti-TPO-antistoffen. Die resultaten stroken met die in de literatuur (6, 19, 20), behalve met die van een recente Chinese studie (waarin geen negatieve correlatie werd waargenomen tussen ijzertekort en de TSH-concentratie) (5). Volgens de Chinese auteurs is dat toe te schrijven aan het feit dat jodiumtekort in de onderzochte streek niet voorkomt. In de studie van Zimmermann werd een licht jodiumtekort gemeten. Ook in onze studie vertoonden de vrouwen waarschijnlijk een licht jodiumtekort, zoals ook aangetoond in een studie uitgevoerd in verschillende centra voor verloskunde in Brussel, waaronder het onze (21). In de Chinese studie werden de stalen helemaal in het begin van de zwangerschap afgenomen. Op dat ogenblik zijn de hCG-spiegels (humaan choriongonadotrofine) zeer hoog en kunnen ze interfereren met de bepaling van TSH (22).

**Hepcidine** is een hormoon dat een belangrijke rol speelt in het ijzermetabolisme. In een recente studie werd een positieve

correlatie vastgesteld tussen de hepcidine-spiegel en de schildklierfunctie (buiten de zwangerschap) (23). Dat zou erop kunnen wijzen dat een subklinische hypothyreoïdie resulteert in een stijging van de hepcidine-spiegel, waardoor de ijzerabsorptie wordt geblokkeerd. Een laag ijzergehalte tijdens de zwangerschap zou ook kunnen leiden tot veranderingen van de hepcidinespiegel. Het hormoon hepcidine werkt in op verschillende cellen in het lichaam, maar voor zover wij weten, werd een effect van hepcidine op de schildklier nog niet beschreven.

Bij univariate analyse werd een significante correlatie vastgesteld tussen ijzertekort en subklinische hypothyreoïdie, maar dat kon niet worden bevestigd bij logistische regressie (Tabel 3) als gevolg van de sterke impact van de auto-immuniteit op de schildklierfunctie. Dat resultaat was te verwachten, aangezien 90% van de gevallen van hypothyreoïdie in streken zonder jodiumtekort wordt veroorzaakt door auto-immuniteit (24). Ook de leeftijd was een onafhankelijke variabele, die een negatieve correlatie vertoonde met subklinische hypothyreoïdie. Dat was dan weer een onverwacht resultaat, waarschijnlijk toe te schrijven aan de inclusie van patiënten met een gedaald TSH in de groep vrouwen zonder subklinische hypothyreoïdie. In een recente publicatie die de prevalentie van schildklierlijden heeft onderzocht bij zwangere vrouwen ouder dan 30 jaar werd geen enkele impact beschreven (25). Een andere reden waarom de resultaten van de univariate analyse niet werden bevestigd, zou kunnen zijn dat werd gekozen voor een afbreekwaarde van 2,5 mIE/l, die werd gebruikt als drempel voor subklinische hypothyreoïdie. Bij gebrek aan trimesterspecifieke afbreekwaarden voor het TSH-gehalte en conform de richtlijnen van de *Endocrine Society* (26) hebben wij die standaardkeuze gemaakt.



## METABOLISME

TPO is een heemafhankelijk enzym, ijzersupplementen verbeteren de schildklierfunctie en jodiumsupplementen zijn efficiënter als ze worden gecombineerd met ijzer. **Het zou dan ook best kunnen dat het verband tussen ijzer en de schildklierfunctie niet zomaar een statistische correlatie is: er zou weleens een oorzakelijk verband kunnen zijn (27, 28).** In de dagelijkse praktijk krijgen zwangere vrouwen vitaminecomplexen die ijzer (18mg) en jodium (150µg) bevatten. Tot nog toe is niet bewezen dat vitaminecomplexen de schildklierfunctie verbeteren. Ijzertekort is ook een bekende risicofactor voor verloskundige complicaties. Gezien onze bevindingen zou de schildklier daarin kunnen meespelen (29). Het is bovendien bewezen dat een lichte stijging van de TSH-spiegel, zelfs binnen het normale bereik, samenhangt met een hogere frequentie van miskramen tijdens het eerste trimester (30). De vraag of ijzertekort, TAI, subklinische hypothyreoïdie of een combinatie van die 3 factoren invloed hebben op het verloop van de zwangerschap, kan enkel worden beantwoord door prospectieve, gerandomiseerde studies.

**We erkennen dat onze studie verschillende beperkingen vertoont.** Ten eerste hebben we het hemoglobinegehalte, de ijzerbindingscapaciteit en de ijzersaturatie niet bepaald. We hebben ook geen antistoffen tegen Tg en antistoffen tegen pariëtale cellen opgespoord en we hebben ook geen navraag gedaan naar familiale antecedenten van auto-immune schildklierandoeningen. Ten tweede hebben we de resultaten van de schildklierfunctietests niet gecorrigeerd voor de hCG-spiegel op het ogenblik van de bloedafname. Ten derde hebben we geen rekening gehouden met belangrijke klinische variabelen zoals pariteit en miskramen. De invloed van ijzertekort op de prevalentie van schildklierauto-immuniteit lijkt echter

veel groter en aangezien dat het risico op ontwikkeling van schildklierlijden tijdens de zwangerschap en verloskundige complicaties verhoogt, blijft het een opmerkelijke observatie.

**Er is nog altijd discussie tussen voorstanders van systematische screening en voorstanders van een gerichte screening op schildklierafwijkingen bij zwangere vrouwen. Als wordt gekozen voor een gerichte screening, zou er rekening mee moeten worden gehouden dat ijzertekort een aanvullende risicofactor is. Vrouwen met schildklierauto-immuniteit en een slechte werking van de schildklier kunnen dan beter worden opgespoord.**

### Referenties

1. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Mar;82(3):313-26.
2. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE, Simpson NA. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *Br J Nutr*. 2015 Jun 28;113(12):1985-92.
3. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W & Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *Journal of Nutrition* 2002;132:1951-5.
4. Zimmermann, et al. *Thyroid* 2002;12(10):867-78.
5. Yu X, Shan Z, Li C, Mao J, Wang W, Xie X et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100:1594-601.
6. Zimmermann MB, Burgi H & Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:3436-40.
7. Krassas GE, Poppe K & Glinooer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews* 2010;31:702-55.
8. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land J et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2011;17:605-19.
9. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK & Green MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *Journal of Nutrition* 1998;128:1401-8.
10. Surks MI. Effect of thyrotropin on thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *American Journal of Physiology* 1969 216 436-439.
11. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid* 2013 23 1022-1028.
12. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 489-499.
13. Haapala AM, Hyöty H, Parkkonen P, Mustonen J & Soppi E. Antibody reactivity against thyroid peroxidase and myeloperoxidase in autoimmune thyroiditis and systemic vasculitis. *Scandinavian Journal of Immunology* 1997 46 78-85.
14. Freire BA, Paula ID, Paula F, Kallenberg CG, Limburg PC & Queluz TT. Absence of cross-reactivity to myeloperoxidase of anti-thyroid microsomal antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *American Journal of the Medical Sciences* 2001 321 109-112.
15. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after Hashimoto. *European Thyroid Journal* 2013 1 243-250.
16. Alexandraki KI, Nikolaou A, Thomas D et al. Are patients with autoimmune thyroid disease and autoimmune gastritis at risk of gastric neuroendocrine neoplasms type 1? *Clinical Endocrinology* 2014 80 685-690.
17. De Block CE, De Leeuw IH & Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibodypositive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *The Belgian Diabetes Registry, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 4062-4067.
18. Centanni M, Marignani M, Gargano L et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Archives of Internal Medicine* 1999 159 1726-1730.
19. Eftekhari MH, Keshavarz SA, Jalali M, Elguero E, Eshraghian MR & Simondon KB. The relationship between iron status and thyroid hormone concentration in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2006 15 50-55.
20. Khatiwada S, Celal B, Baral N & Lamsal M. Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. *Thyroid Research* 2016 9 2.
21. Moreno-Reyes R, Glinooer D, Van Oyen H & Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3694-3701.
22. Grün JP, Meuris S, De Nayer P & Glinooer D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clinical Endocrinology* 1997 46 719-725.
23. Al-Hakeim HK, Al-Khakani MM & Al-Kindi MA. Correlation of hepcidin level with insulin resistance and endocrine glands function in major thalassemia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2015 24 69-78.
24. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G & Pinchera A. Antithyroid peroxidase Autoantibodies in thyroid diseases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 71 661-669.
25. Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suárez P, Delgado E & Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 84 121-126.
26. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012.
27. Andersson M, Thankachan P, Muthayya S et al. Dual fortification of salt with iodine and iron: a randomized, double-blind, controlled trial of micronized ferric pyrophosphate and encapsulated ferrous fumarate in southern India. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008 88 1378-1387.
28. Eftekhari MH, Eshraghian MR, Mozaffari-Khosravi H, Saadat N & Shidfar F. Effect of iron repletion and correction of iron deficiency on thyroid function in iron-deficient Iranian adolescent girls. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2007 10 255-260.
29. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000 71 1280S-1284S.
30. Benhadi N, Wiersinga W, Reitsma J, Vrijkotte G & Bonsel G. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *European Journal of Endocrinology* 2009 160 985-991.

**Eliquis**<sup>®</sup>  
apixaban

**ELIQUIS<sup>®</sup> FILMOMHULDE TABLETTE**

20 x 2,5 mg	€ 49,16
60 x 2,5 mg	€ 86,31
168 x 2,5 mg	€ 225,42
56 x 5 mg	€ 81,15
168 x 5 mg	€ 225,42

# EN VOOR UZELF, WAT ZOU U KIEZEN? DOELTREFFENDHEID, VEILIGHEID OF BEIDE?



## Kies voor doeltreffendheid EN veiligheid met ELIQUIS<sup>®</sup>

Bij patiënten met niet-valvulair AF biedt ELIQUIS als enige factor Xa-remmer zowel: <sup>1-3</sup>

- Een significant superieure reductie voor CVA / systemische embolie \*
- Een significant superieure reductie voor majeure bloedingen \*

\* vs warfarine

AF = atriumfibrilleren. **Referenties:** 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-91. 3. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van ELIQUIS<sup>®</sup> en de Gids voor de Voorschrijver voor aanvullende informatie en voor informatie over de veiligheid van dit product. Geef uw patiënten ook de Waarschuingskaart voor de Patiënt wanneer u ELIQUIS<sup>®</sup> voorschrijft. **Datum van opmaak:** September 2017. **Job code:** 432BE17PR07763/170990. [www.eliquis.be](http://www.eliquis.be)



Bristol-Myers Squibb



**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Eliquis® 2,5 mg filmomhulde tabletten, Eliquis® 5 mg filmomhulde tabletten. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg of 5 mg apixaban. **Hulpstoffen met bekend effect** Elke 2,5 mg filmomhulde tablet bevat 51,43 mg lactose. Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 102,86 mg lactose. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tablet (tablet), 2,5 mg; Gele, ronde tabletten met de inscriptie 893 aan de ene zijde en 2½ aan de andere zijde. 5 mg; Roze, ovale tablet met inscriptie 894 aan de ene zijde en 5 aan de andere zijde. **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1 Therapeutische indicaties** Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan. Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren, zoals een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA); leeftijd  $\geq 75$  jaar; hypertensie; diabetes mellitus; symptoomatisch hartfalen (NYHA klasse  $\geq$  II). Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen. **4.2 Dosering en wijze van toediening** **Dosering** **Preventie van VTE (VTEp):** electieve heup- of knievervangingsoperatie De aanbevolen dosis apixaban is tweemaal daags 2,5 mg, oraal in te nemen. De aanvangsdosis dient 12 tot 24 uur na de operatie te worden ingenomen. Artsen kunnen de mogelijke voordelen van eerdere antistolling voor VTE profylaxe en het postoperatieve bloedingsrisico in overweging nemen bij het besluit inzake toediening binnen dit tijdsinterval. Bij patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergaan De aanbevolen duur van de behandeling is 32 tot 38 dagen. Bij patiënten die een knievervangingsoperatie ondergaan De aanbevolen duur van de behandeling is 10 tot 14 dagen. **Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF)** De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 5 mg oraal. Dosisverlaging De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 2,5 mg oraal bij patiënten met nvAF en minstens twee van de volgende eigenschappen: leeftijd  $\geq 80$  jaar, lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, of serumcreatinine  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromol/l). De behandeling dient over een langere termijn te worden voortgezet. **Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt)** De aanbevolen dosis van apixaban voor de behandeling van acute DVT en behandeling van PE is tweemaal daags 10 mg oraal genomen gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg oraal genomen. Zoals volgens de beschikbare medische richtlijnen dient een korte behandelduur (minstens 3 maanden) gebaseerd te zijn op transiënte risicofactoren (bijvoorbeeld operatie, trauma, immobilisatie). De aanbevolen dosis van apixaban voor de preventie van herhaalde DVT en PE is tweemaal daags 2,5 mg oraal genomen. Als preventie van herhaalde DVT is geïndiceerd, dient met tweemaal daags 2,5 mg te worden gestart na het afronden van de 6 maanden behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags of met een andere anticoagulant, zoals weergegeven in tabel 1 hieronder. Tabel 1: Behandeling van DVT of PE: 10 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen (Maximale dagelijkse dosering 20 mg), gevolgd door 5 mg tweemaal daags (Maximale dagelijkse dosering 10 mg). Preventie van herhaalde DVT en/of PE na afronden van 6 maanden behandeling van DVT of PE: 2,5 mg tweemaal daags (Maximale dagelijkse dosering 5 mg). De duur van de totale behandeling dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen. **Gemiste dosis** Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt Eliquis® onmiddellijk in te nemen en daarna door te gaan met innamen tweemaal daags zoals daarvoor. **Overstappen** Overstappen van parenterale antistollingsmiddelen naar Eliquis® (en vice versa) is mogelijk bij de eerstvolgende geplande dosis. Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend. Overstappen van behandeling met een vitamine K-antagonist (VKA) naar Eliquis® Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met een vitamine K-antagonist (VKA) naar Eliquis® dient men te stoppen met warfarine of andere VKA-behandeling en te starten met Eliquis® wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR)  $< 2$ . Overstappen van behandeling met Eliquis® naar een VKA Bij het omzetten van patiënten die behandeld worden met Eliquis® naar behandeling met een VKA, dient men door te gaan met het toedienen van Eliquis® gedurende minstens 2 dagen na het starten van de behandeling met een VKA. De INR dient bepaald te worden twee dagen na de gelijktijdige toediening van Eliquis® en VKA en vóór de eerstvolgende geplande dosis Eliquis®. De gelijktijdige toediening van Eliquis® en VKA dient voortgezet te worden tot de INR  $\geq 2$ . **Nierfunctiestoornis** Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie zijn de volgende aanbevelingen van toepassing: - voor de preventie van VTE bij electieve knie- of heupvervangingsoperatie (VTEp), voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), is geen dosisaanpassing nodig; - voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met NVAF en serumcreatinine  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromol/l) die geassocieerd is met een leeftijd van  $\geq 80$  jaar of lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, is

een dosisreductie nodig die hierboven staat beschreven. In de afwezigheid van andere criteria voor dosisreductie (leeftijd, lichaamsgewicht) is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) zijn de volgende aanbevelingen van toepassing: - voor de preventie van VTE bij electieve knie- of heupvervangingsoperatie (VTEp), voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEt), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt; - voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met NVAF: - dienen patiënten de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen; Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring  $< 15$  ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten. **Leverfunctiestoornis** Eliquis® is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico. Het middel wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Het middel kan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Patiënten met verhoogde leverenzymen (alanineaminotransferase (ALAT)/aspartaataminotransferase (ASAT)  $> 2 \times$  ULN) of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times$  ULN werden uit de klinische onderzoeken uitgesloten. Daarom moet Eliquis® met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten. Voordat de behandeling met Eliquis® wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd. **Lichaamsgewicht** VTEp en VTEt - Er is geen dosisaanpassing nodig. nvAF - Er is geen dosisaanpassing nodig, behalve als aan de criteria voor dosisverlaging wordt voldaan (zie Dosisverlaging aan het begin van rubriek 4.2). **Geslacht** Er is geen dosisaanpassing nodig. **Ouderen** VTEp en VTEt - Er is geen dosisaanpassing nodig. nvAF - Er is geen dosisaanpassing nodig, behalve als aan de criteria voor dosisverlaging wordt voldaan (zie Dosisverlaging aan het begin van rubriek 4.2). **Cardioversie (nvAF)** Patiënten kunnen apixaban blijven gebruiken tijdens cardioversie. **Pediatrie patiënten** De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis® bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening** Oraal gebruik: Eliquis® moet worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel. Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten te slikken, mogen Eliquis®-tabletten worden fijngemaakt en opgelost worden in water, 5 % dextrose in water (D5W), appelsap worden gemengd worden met appelmoes en onmiddellijk oraal worden toegediend. Als alternatieve methode mogen Eliquis®-tabletten worden fijngemaakt en opgelost in 60 ml water of D5W en onmiddellijk worden toegediend via nasogastrische sonde. Fijngemaakte Eliquis®-tabletten zijn tot 4 uur stabiel in water, D5W, appelsap en appelmoes. **4.3 Contra-indicaties** • Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. • Actieve klinisch significante bloedingen. • Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico. • Laesie of aandoening indien beschouwd als een verhoogde risicofactor voor ernstige bloedingen. Hieronder kunnen huidige of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie aan hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracraniale bloeding, aanwezigheid van of verdenking van oesofageale varices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige vasculaire afwijkingen in de hersenen of in het ruggenmerg vallen. • Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen, zoals ongefractioneerde heparine, laag molecuulair gewicht heparine (enoxaparine, dalteparine etc.), heparinederivaten (fondaparinux etc.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, rivaroxaban, dabigatran etc.), behalve in het specifieke geval van veranderen van anticoagulant van of indien ongefractioneerde heparine wordt gegeven in doses die nodig zijn om een centraal veneuze of arteriële katheter open te houden. **4.8 Bijwerkingen** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel** De veiligheid van apixaban is onderzocht in 7 klinische fase III studies bij meer dan 21.000 patiënten; meer dan 5000 patiënten in VTEp-studies, meer dan 11.000 patiënten in nvAF-studies en meer dan 4000 patiënten in de VTE-behandeling (VTEt)-studies, gedurende een gemiddelde totale blootstelling van respectievelijk 20 dagen, 1,7 jaar en 221 dagen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren bloedingen, contusie, epistaxis en hematoom (zie tabel 2 voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie). In de VTEp-studies ondervond in totaal 11 % van de patiënten die waren behandeld met tweemaal daags 2,5 mg apixaban bijwerkingen. De totale incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan bloedingen bij apixaban was 10 % in de apixaban- vs. enoxaparine-studies. In de nvAF-studies was de totale incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan bloedingen met apixaban 24,3 % in de apixaban- vs. warfarine-studie en 9,6 % in de apixaban- vs. acetylsalicylzuur-studie. In de studie naar apixaban vs. warfarine was de incidentie van ernstige gastro-intestinale bloedingen geassocieerd volgens ISTH (inclusief bovenste gastro-intestinale, onderste gastro-intestinale en rectale bloedingen) met apixaban 0,76 % per jaar. De incidentie van ernstige intraoculaire bloedingen met apixaban geassocieerd

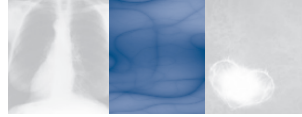
volgens ISTH was 0,18 % per jaar. In de VTEt-studies was de totale incidentie van bijwerkingen die waren gerelateerd aan bloedingen 15,6 % in de apixaban- vs. enoxaparine/warfarine-studie en 13,3 % in de apixaban- vs. Placebostudie. **Lijst van bijwerkingen in tabelvorm** Tabel 2 geeft de bijwerkingen ingedeeld op basis van de systeem/orgaanklassen en frequenties gebruikmakend van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voor respectievelijk VTEp, nvAF en VTEt. Tabel 2: Bloed- en lymfestelselaandoeningen Anemie - VTEp Vaak. Trombocytopenie - VTEp Soms. Immuunsysteemaandoeningen Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie - VTEp Zelden - nvAF Soms. Pruritus - VTEp Soms - nvAF Soms - VTEt Soms\*. Zenuwstelselaandoeningen Bloeding van de hersenen - nvAF Soms - VTEt Zelden. Oogaandoeningen Ooghemorragie (waaronder conjunctivale hemorragie) - VTEp Zelden - nvAF Vaak - VTEt Soms. Bloedvataandoeningen Bloeding, hematoom - VTEp Vaak - nvAF Vaak - VTEt Vaak. Hypotensie (waaronder hypotensie a.g.v. een verrichting) - VTEp Soms. Intra-abdominale bloeding - nvAF Soms. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen Epistaxis - VTEp Soms - nvAF Vaak - ASAT) - VTEp Vaak. Hemoptysis - VTEp Zelden - nvAF Soms - VTEt Soms. Bloeding in het ademhalingsstelsel - nvAF Zelden - VTEt Zelden. Maagdarmsstelselaandoeningen Nausea - VTEp Vaak. Gastro-intestinale bloeding - VTEp Soms - nvAF Vaak - VTEt Vaak. Hemorroïdale bloeding, mondbloeding - nvAF Soms. Bloederige feces - VTEp Soms - nvAF Soms - VTEt Soms. Rectale bloeding, bloedend tandvlees - VTEp Zelden - nvAF Vaak - VTEt Vaak. Retroperitoneale bloeding - nvAF Zelden. Lever- en galaandoeningen Transaminasen verhoogd, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd gamma-glutamyltransferase, afwijkende leverfunctietest, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd bilirubine in bloed - VTEp Soms. Huid en onderhuidaandoeningen Huiduitslag - nvAF Soms. Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen Spierbloeding - VTEp Zelden. Nier- en urinewegaandoeningen Hematurie - VTEp Soms - nvAF Vaak - VTEt Vaak. Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen Abnormale vaginale bloedingen, urogenitale bloeding - nvAF Soms - VTEt Soms. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Bloeding op de toedieningsplaats - nvAF Soms. Onderzoeken: Occult bloed positief - nvAF Soms - VTEt Soms. Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties Kneuzing - VTEp Vaak - nvAF Vaak - VTEt Vaak. Postprocedurele bloeding (waaronder postprocedureel hematoom, wondbloeding, hematoom op punctieplaats van bloedvat en bloeding op de katheterplaats), wondsecretie, bloeding op de plaats van een incisie (waaronder hematoom op incisieplaats), operatieve bloeding - VTEp Soms. Traumatische hemorragie, postprocedurele bloeding, bloeding op de incisieplaats - nvAF Soms - VTEt Soms. \* Er waren geen gevallen van gegeneraliseerde pruritus in CV185057 (lange termijn preventie van VTE). Het gebruik van Eliquis® kan gepaard gaan met een verhoogd risico op occulte of met het blote oog zichtbare bloedingen vanuit een weefsel of orgaan, wat kan resulteren in posthemorrhagische anemie. De tekens, symptomen en ernst zullen variëren afhankelijk van de locatie en graad of omvang van de bloeding. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel (website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be); e-mail: [adversedrugreactions@fagg-fmpps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-fmpps.be)). **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Verenigd Koninkrijk. **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/11/691/001-015. **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2011 Datum van laatste verlening: 14 januari 2016. **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 19 oktober 2017. **11. AFLEVERING** Op medisch voorschrift. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

**Eliquis®**  
apixaban



Bristol-Myers Squibb



*Leeftijdsgebonden hypogonadisme*

# Wat te verwachten van een behandeling met testosteron?

Maarten Albersen, Koenraad van Renterghem, Thierry Roumequere,  
Claude Schulman, Bertrand Tombal\*

**E**r is nogal wat discussie over het nut van een testosteron-behandeling bij leeftijdsgebonden hypogonadisme. Dat kan leiden tot de verspreiding van onjuiste informatie, wat ongerustheid bij de patiënten kan veroorzaken en de betrouwbaarheid van een arts die testosteron voorschrijft in het gedrang zou kunnen brengen. De vertegenwoordigers van de wetenschappelijke comités van de *Belgian Association of Urology* (BAU), die de twee nationale verenigingen samenbrengt – de Belgische Vereniging voor Urologie (BVU) en de *Société Belge d'Urologie* (SBU) –, achtten het dan ook nuttig om de situatie te verhelderen. Dit artikel geeft hun standpunt weer en strookt met de conclusies en de richtlijnen die werden gepubliceerd na afloop van de internationale consensusvergaderingen (1, 2). Wij brengen hun boodschap over omdat die voor menig internist van nut kan zijn.

Veel placebogecontroleerde studies op lange termijn en meta-analyses hebben duidelijk aangetoond dat een behandeling met testosteron (TRT) een gunstige invloed heeft op meerdere vlakken, zoals de seksuele functie, hart- en vaataandoeningen en anemie.

## *Seksuele functie en vitaliteit*

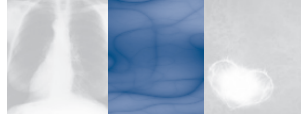
Corona et al. hebben in hun systematische review en meta-analyse aangetoond dat bij een grote populatie van 2.298 mannen met hypogonadisme een TRT de erecties en andere seksuele parameters gemeten met de IIEF verbetert (3).

PJ Snyder et al. rapporteren dat een TRT de scores in het domein van de internationale index van erectiele functie (domein IIEF-EF) verbeterde met 2,64 punten bij mannen die aanvankelijk een score van 8,0 + 8,2 hadden (4). Belangrijk om te weten is dat een initiele score van 8 op een maximumscore van 30 (domein IIEF-EF) wijst op een ernstige erectiele disfunctie. Het is weinig waarschijnlijk dat ernstige erectiestoornissen enkel te wijten zijn aan een testosterontekort, vooral omdat in een patiëntenpopulatie van gemiddeld 72 jaar, 63% zwaarlijvig was, 65% rookte of gerookt had, 37,5% diabetes had, 72% hypertensie en 17,5% een voorgeschie-

denis van CVA of myocardinfarct had en 20% een slaapapneusyndroom. Waarschijnlijk vertoonde dus 100% van de onderzochte patiënten 1-2 risicofactoren voor erectiele disfunctie. Met andere woorden, de kansen op herstel bij die patiënten zijn uiterst klein. Dergelijke patiënten reageren gewoonlijk ook maar weinig op PDE5-remmers, de geneesmiddelen die klassiek worden voorgeschreven bij erectiestoornissen.

## *Testosteron en cardiovasculair risico*

Araujo et al. voerden een systematische review en meta-analyse van de gepubliceerde



## METABOLISME

studies uit om het verband tussen de endogene testosteronspiegel en de mortaliteit te evalueren (5). Voor hun systematische review hebben ze 21 studies gehandhaafd en voor hun meta-analyse 12. De gemiddelde follow-up was 9,7 jaar. De auteurs concluderen dat in de algemene bevolking een lage endogene testosteronspiegel correleert met een hoger risico op hart- en vaatandoeningen.

Corona et al. (6) en Cheetham et al. (7) hebben het cardiovasculaire risico bij TRT onderzocht. De eerste studie is een systematische review met meta-analyse van 75 studies met in 3.016 patiënten in de TRT-groep en 2.448 patiënten in de placebogroep. De tweede studie was een cohortonderzoek bij 8.808 mannen met een androgeendeficiëntie die werden behandeld met een testosteronsubstitutie therapie, en 35.527 mannen met een androgeendeficiëntie die geen TRT kregen. De conclusie was als volgt: TRT verhoogt het cardiovasculaire risico niet. In de studie van Cheetham was het risico op cardiovasculaire accidenten zelfs lager in de TRT-groep.

### Botdichtheid

De TTriaals hebben duidelijk aangetoond dat de botdichtheid toeneemt bij patiënten die met testosteron behandeld worden (8). De follow-up van die studies is echter te kort om uit te maken of een behandeling met testosteron het fractuurrisico verlaagt. Een behandeling die de botdichtheid verhoogt, zal echter waarschijnlijk een gunstig effect hebben op lange termijn.

### Anemie

De TTriaals hebben ook geëvalueerd of een behandeling met testosteron de hemoglobinespiegel verhoogt bij mannen van 65 jaar of ouder met een lage testo-

steronconcentratie (lager dan 275ng/dl) en anemie (hemoglobinegehalte 12,7g/dl of lager) (9).

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een onverklaarde anemie waarbij het hemoglobinegehalte na 12 maanden met 1g/dl was gestegen.

Het percentage patiënten met anemie waarbij het hemoglobinegehalte na 12 maanden met 1g/dl was gestegen, bedroeg 54% in de testosterongroep en 15% in de placebogroep ( $p = 0,002$ ). Bij de patiënten met een onverklaarde anemie was dat respectievelijk 52% en 19% ( $p = 0,003$ ).

### Cognitieve functies

Volgens eerdere studies zou testosteron de cognitie verbeteren, maar dat werd niet teruggevonden in de TTriaals (10). Na 6 en 12 maanden werd geen significant verschil in AAMI (*age-associated memory impairment*) tussen de twee groepen teruggevonden. Er zijn dus onvoldoende gegevens om een TRT aan te raden bij een geïsoleerd cognitief deficit bij oudere mannen met hypogonadisme.

### Conclusies

Uit al wat voorafgaat en conform de richtlijnen van de EAU1 is een behandeling met testosteron geïndiceerd bij mannen met hypogonadisme die bepaalde gezondheidsproblemen vertonen. Een testosteronbehandeling past binnen een multimodaal beleid dat niet alleen tot doel heeft de testosteronspiegel te corrigeren, maar ook de onderliggende risicofactoren aanpakt. Een TRT wordt aanbevolen bij patiënten met een lage testosteronconcentratie in combinatie met een seksuele disfunctie, een lage botmassa en meerdere tekenen en symptomen van hypogonadisme.

\* Getekend door:

**Prof. Maarten Albersen**  
Dienst urologie, UZ Leuven  
Scientific chairman of the European Society of Sexual Medicine  
Vertegenwoordiger van de Belgische Vereniging voor Urologie  
maarten.albersen@uzleuven.be

**Dr. Koenraad van Renterghem**  
Uroloog aan het Jessa Ziekenhuis, Campus Salvator, Hasselt  
Vertegenwoordiger van de Belgische Vereniging voor Urologie  
koenraad.van.renterghem@jessazh.be

**Prof. Thierry Roumequere**  
Diensthoofd urologie, Erasmusziekenhuis, ULB, Brussel  
Vertegenwoordiger van de Société Belge d'Urologie  
Thierry.Roumequere@erasme.ulb.ac.be

**Prof. Claude Schulman**  
Emeritus hoogleraar ULB, Brussel  
Editor Emeritus European Urology  
profschulman@outlook.com

**Prof. Bertrand Tombal**  
Diensthoofd urologie, Cliniques Universitaires St. Luc, UCL, Brussel  
Chairman of the EORTC  
Vertegenwoordiger van de Société Belge d'Urologie  
bertrand.tombal@uclouvain.be

### Referenties

1. Dohle GR et al. EAU Guidelines on male hypogonadism, European Association of Urology 2017: <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>.
2. Morgentaler et al. Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jul;91(7):881-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.007. Epub 2016 Jun 21.
3. Corona G et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017 Dec;72(6):1000-1011. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.032. Epub 2017 Apr 20.
4. P.J. Snyders, S. Bhasin, G.R. Cunningham et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374: 611.
5. Araujo AB et al. Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct; 96 (10):3007-19.
6. Corona G et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014 Oct; 13 (10): 1327-51.
7. Cheetham et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med.* 2017 Apr 1;177(4):491-9.
8. Snyder PJ et al., Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 471-9.
9. Roy CN et al. Association of Testosterone Levels With Anemia in Older Men: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 480-90.
10. Resnick SM, Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. *JAMA.* 2017; 317: 717-27.



**NovoRapid® 100 eenheden/ml** oplossing voor injectie in injectieflacon. **NovoRapid® Penfill® 100 eenheden/ml** oplossing voor injectie in patroon. **NovoRapid® FlexPen® 100 eenheden/ml** oplossing voor injectie in voorgevulde pen. **NovoRapid® PumpCart® 100 eenheden/ml** oplossing voor injectie in patroon. **Samenstelling:** 1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline aspart (rDNA). NovoRapid injectieflacon: 1 injectieflacon bevat 10 ml, equivalent aan 1.000 eenheden. NovoRapid Penfill: 1 patroon bevat 3 ml, equivalent aan 300 eenheden. NovoRapid FlexPen: 1 voorgevulde pen bevat 3 ml, equivalent aan 300 eenheden. NovoRapid PumpCart: 1 patroon bevat 1,6 ml, equivalent aan 160 eenheden. **Farmaceutische vorm:** oplossing voor injectie. De oplossing is helder, kleurloos en waterig. **Indicaties:** NovoRapid is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 1 jaar. **Dosering en wijze van toediening:** Dosering: De sterkte van insuline-analogen, waaronder insuline aspart, wordt uitgedrukt in eenheden, terwijl de sterkte van humane insuline wordt uitgedrukt in internationale eenheden. De dosering van NovoRapid is per persoon verschillend en wordt bepaald in overeenstemming met de behoeften van de patiënt. NovoRapid moet normaal worden gecombineerd met middellang- of langwerkende insuline. Daarnaast kan NovoRapid worden gebruikt voor continue subcutane insuline-infusie (CSII) in pompsystemen. Het kan ook intraveneus worden toegediend door artsen of ander medisch personeel indien nodig. Bloedglucosecontrole en aanpassingen van de insulinedosis worden aanbevolen om een optimale glykemische controle te bereiken. Bij volwassenen en kinderen ligt de individuele insulinebehoefte gewoonlijk tussen 0,5 en 1,0 eenheid/kg/dag. Bij een behandeling met een basaal-bolusregime kan NovoRapid voorzien in 50-70% van de insulinebehoefte en kan in de rest

tijd wordt een zekere hoeveelheid insuline initieel geabsorbeerd aan het materiaal van de infusiezak. Bloedglucosecontrole is noodzakelijk gedurende insuline-infusie. Voor gedetailleerde gebruiksinstructies verwijzen wij u naar de bijsluiter. NovoRapid injectieflacon: *Toediening met een spuit:* Injectieflacons met NovoRapid zijn bedoeld voor gebruik met insulinespuiten met de bijbehorende schaalverdeling. NovoRapid Penfill: *Toediening met een insulinetoedieningssysteem:* NovoRapid Penfill is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssysteem en NovoFine® of NovoTwist® naalden. NovoRapid FlexPen: *Toediening met FlexPen:* NovoRapid FlexPen is een voorgevulde pen (met kleurdoering), ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte van maximaal 8 mm. FlexPen geeft 1-60 eenheden in stappen van 1 eenheid. NovoRapid PumpCart: *Toediening via continue subcutane insuline-infusie (CSII):* NovoRapid PumpCart is alleen voor gebruik met een insuline-infusiepompstelsel, dat ontwikkeld is voor gebruik met deze patroon, zoals de Accu-Chek Insight en Ypsopump insulinepompen. CSII moet in de buikwand worden toegediend. De infusieplaatsen dienen afgewisseld te worden. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Bijwerkingen:** *Samenvatting van het veiligheidsprofiel:* Bijwerkingen die

#### Publieksprijs

FlexPen® 5 x 3 ml	€ 42,52
Penfill® 5 x 3 ml	€ 39,32
Flacon 10 ml	€ 25,28
PumpCart® 5 x 1,6 ml	€ 23,98

waargenomen zijn bij patiënten die met NovoRapid worden behandeld, zijn voornamelijk het gevolg van het farmacologische effect van insuline. De vaakst gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie. De frequenties van hypoglykemie verschillen met de patiëntenpopulatie, de dosisregimes en het niveau van glykemische regulatie. Bij de start van de insulinebehandeling kunnen zich refractiefwijkingen, oedeem en reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid, netelroos, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk) voordoen. Deze bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard. Een snelle verbetering van de bloedglucosecontrole kan gepaard gaan met acute pijnlijke neuropathie, die meestal omkeerbaar is. Intensivering van de insulinebehandeling met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, terwijl verbeterde glykemische regulatie over een langdurige periode het risico van progressie van diabetische retinopathie vermindert. *List van bijwerkingen:* **Zeer vaak:** hypoglykemie (kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Tijdens klinische studies was er geen verschil in de totale percentages hypoglykemie tussen patiënten die werden behandeld met insuline aspart en patiënten die werden behandeld met humane insuline). **Soms:** urticaria, rash, erupties, refractiestoornissen, diabetische retinopathie, lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipotrofie). Continue afwisseling van de injectieplaats binnen het specifieke injectiegebied vermindert het risico op het ontwikkelen van deze reacties), reacties op de injectieplaats, oedeem. **Zelden:** perifere neuropathie. **Zeer zelden:** anafylactische reacties (gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties kunnen levensbedreigend zijn). **Pediatrische patiënten:** Gebaseerd op postmarketingbronnen en klinische studies wijzen de frequentie, soort en ernst van bijwerkingen die zijn waargenomen bij pediatriese patiënten niet op verschillen met de uitgebreidere ervaring bij de algemene populatie. **Andere speciale populaties:** Gebaseerd op postmarketingbronnen en klinische studies wijzen de frequentie, soort en ernst van bijwerkingen die zijn waargenomen bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet op verschillen met de uitgebreidere ervaring bij de algemene populatie. *Melding van vermoedelijke bijwerkingen:* Het is belangrijk om na toelating van het ge-

# FEIT

## ...NovoRapid® is de meest gebruikte snelwerkende insuline-analoog ter wereld<sup>1</sup>.

Waarom? Omwille van een aantal andere feiten, denken wij. Zoals de snelle werking.<sup>2</sup> Of omdat het goedgekeurd is voor een brede groep patiënten.<sup>2</sup> Of omdat het, eenmaal in gebruik, buiten de koelkast bewaard kan worden.<sup>2</sup> Maar misschien ook wel vanwege de handige Novo Nordisk insuline toedieningssystemen.

Wat de exacte reden ook is, Novo Nordisk bedankt alle artsen voor hun vertrouwen in NovoRapid®. Het is een geweldige motivatie om ons te blijven inzetten voor een beter leven voor mensen met diabetes.



**Novo Rapid®**  
(insuline aspart)

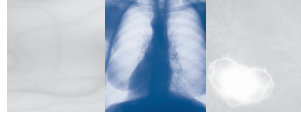
van lichamelijke activiteit. Omdat de werking van NovoRapid sneller intreedt, moet NovoRapid over het algemeen onmiddellijk voorafgaand aan een maaltijd worden toegediend. Indien nodig kan NovoRapid kort na een maaltijd worden toegediend. *Continue subcutane insuline-infusie (CSII):* NovoRapid mag worden gebruikt voor CSII in pompsystemen die geschikt zijn voor insuline-infusie. CSII moet in de buikwand worden toegediend. De infusieplaatsen dienen afgewisseld te worden. Bij gebruik in een insuline-infusiepomp mag NovoRapid nooit worden gemengd met andere geneesmiddelen die insuline bevatten. Patiënten die CSII toepassen moeten uitgebreide instructies krijgen over het gebruik van het pompsysteem en moeten het juiste reservoir en de juiste slang voor de pomp gebruiken. De infusieset (slang en canule) moet worden vervangen conform de instructies die zijn vermeld in de productinformatie die bij de infusieset wordt geleverd. Patiënten die NovoRapid toedienen via CSII moeten een andere toedieningsmethode voor insuline achter de hand hebben voor het geval dat de pomp niet of niet goed werkt. *Intraveneus gebruik:* Wanneer het nodig is kan NovoRapid intraveneus worden toegediend, wat moet worden uitgevoerd door artsen of ander medisch personeel. Voor intraveneus gebruik zijn infusiesystemen met NovoRapid 100 eenheden/ml in concentraties van 0,05 eenheden/ml tot 1,0 eenheden/ml insuline aspart in de infusie/voelstoffen 0,9% natriumchloride, 5% dextrose of 10% dextrose met 40 mmol/l kaliumchloride in een infusiezak van polypropyleen gedurende 24 uur stabiel bij kamertemperatuur. Ondanks de stabiliteit in de

gevoeligheid bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). **Afleveringswijze:** medisch voorschrift.  **Houder van de Vergunning voor het in de Handel Brengen (VHB):** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denemarken. **Nummers van de VHB:** EU/1/99/119/001 (1 injectieflacon), EU/1/99/119/003 (5 Penfill), EU/1/99/119/009 (5 FlexPen), EU/1/99/119/024 (5 PumpCart). **Datum van herziening van de tekst:** 10/2016.

*NovoRapid®, Penfill®, FlexPen®, PumpCart®, NovoFine® en NovoTwist® zijn geregistreerde merknamen, eigendom van Novo Nordisk A/S, Denemarken. Accu-Chek® is een merknaam, eigendom van Roche Diagnostics GmbH. Ypsopump® is een geregistreerde merknaam, eigendom van Ipsomed AG, Zwitserland.*

1. IMS Health MIDAS QUANTUM Data - January 2017 - Data available on request. 2. NovoRapid® SPK

BE/NR/0517/02080 - Mei 2017



# Astma en obesitas

Violaine Somville, Emmanuelle Gueulette, Violaine Sevrin

Dienst kindergeneeskunde van de Clinique et Maternité Sainte-Elisabeth Namen; CHU UCL Namen

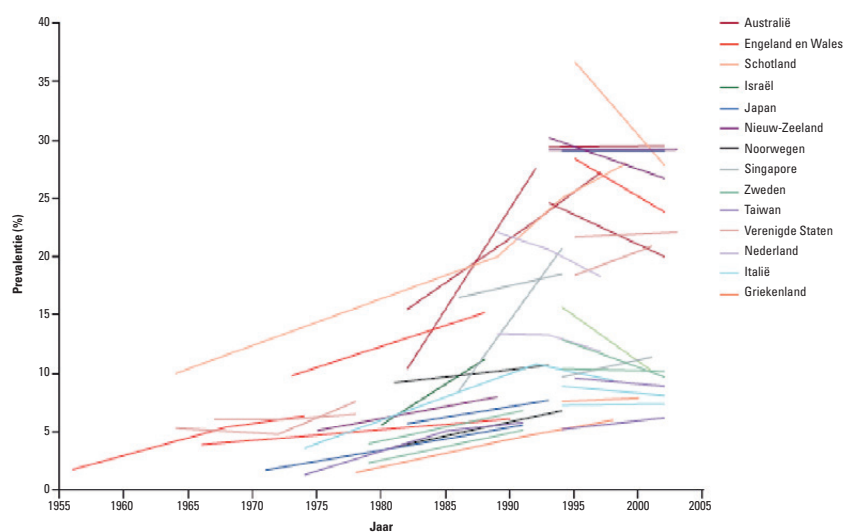
**S**teeds meer studies tonen aan dat er een verband bestaat tussen astma en obesitas. De prevalentie van die twee chronische aandoeningen in de wereld blijft de laatste decennia stijgen en obesitas treft nu ook almaar jongere mensen. Naast het mechanische effect van obesitas is er ook een chronische laaggradige ontsteking, die letsels van de longweefsels veroorzaakt onder invloed van bepaalde genetische en epigenetische factoren. Die ontstekingstoestand wordt dan weer in de hand gewerkt door een onevenwichtige energiebalans, hyperinsulinisme en dyslipidemie. Er wordt steeds vaker een fenotype van de obese astmalijder beschreven. Dat fenotype wordt gekenmerkt door een minder goede respons op de behandeling en frequentere aanvallen. Vermagering zou de longfunctie verbeteren. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan die populatie van zwaarlijdige astmalijders en astmalijders met overgewicht, om de behandeling dienovereenkomstig aan te passen.

## Twee nauw samenhangende aandoeningen.

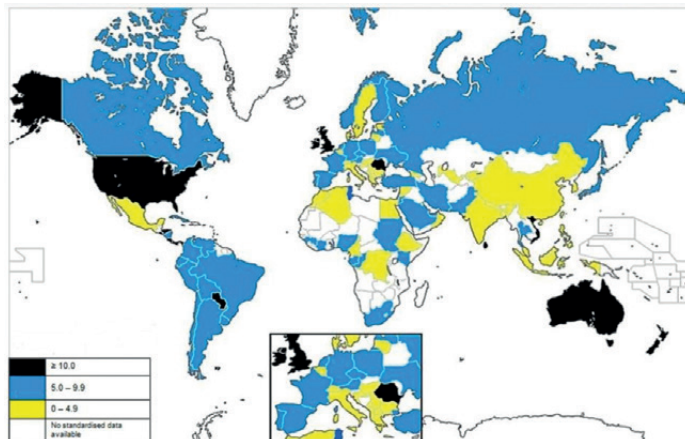
Astma en obesitas zijn twee frequente chronische aandoeningen. Epidemiologisch onderzoek leert dat de prevalentie ervan de laatste decennia gestegen is en dat die verschilt volgens de leeftijd, het geslacht en de etnische origine. Het risico is momenteel het hoogst bij latino's en Afro-Amerikanen. Het percentage kinderen met overgewicht of obesitas blijft maar stijgen, maar de incidentie van astma blijkt de laatste jaren veeleer te stabiliseren in bepaalde populaties (Figuren 1 en 2).

Astma is een heterogene ziekte die gekenmerkt wordt door een chronische ontsteking van de luchtwegen en een geschiedenis van respiratoire symptomen, zoals piepende ademhaling, dyspneu, beklemming in de borstkas en hoesten. De symptomen variëren

**Figuur 1:**  
Prevalentie van astma bij kinderen.



**Figuur 2:**  
Prevalentie van astma bij kinderen van 13-14 jaar.



Global Initiative for asthma (GINA) 2017. Appendix Box A 1-1.

in de tijd en qua intensiteit en gaan gepaard met een obstructief ventilatoir syndroom (als dat kan worden gemeten, dus bij kinderen van schoolgaande leeftijd). Wereldwijd zouden momenteel 300 miljoen mensen astma hebben. Astma is een belangrijke oorzaak van school- en werkverlet.

**Obesitas** bij kinderen is van multifactoriële oorsprong, maar kan op verschillende niveaus worden geconditioneerd: voor de bevruchting door de BMI van de ouders, tijdens de zwangerschap door gewichtstoename, zwangerschapsdiabetes en het geboortegewicht, na de geboorte door een te snelle gewichtstoename tijdens de eerste maanden en daarna tijdens de kinderjaren.

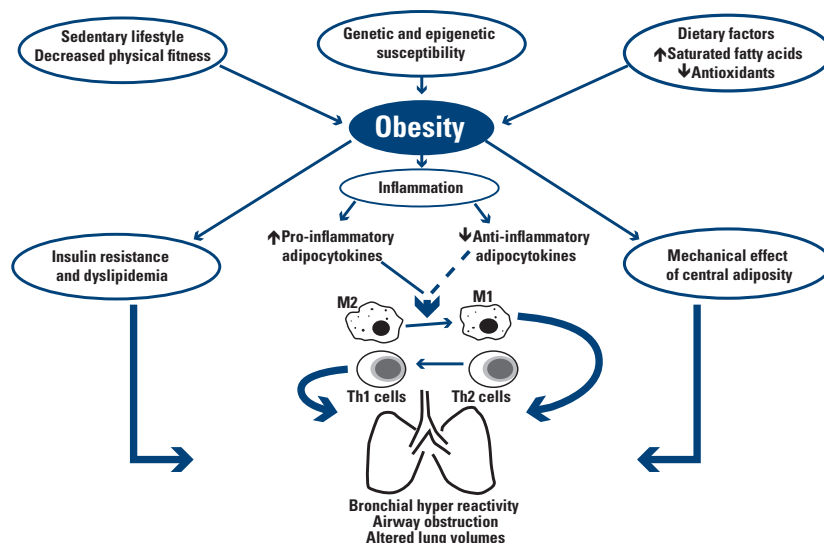
Obesitas wordt gedefinieerd volgens de BMI, de verhouding tussen het gewicht in kg en de lengte (m) in het kwadraat. Overgewicht wordt gedefinieerd als een BMI van percentiel 90 tot percentiel 97 en obesitas als een percentiel hoger dan 97, volgens de leeftijd en het geslacht. Bij volwassenen zal obesitas een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit (hoger cardiovasculair risico, diabetes...) en de levensverwachting. Bij kinderen zal obesitas vooral een bron zijn

van een gevoel van onbehagen in vergelijking met de andere kinderen, stigmatisering en kortademigheid bij de dagelijkse activiteiten.

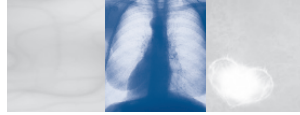
De prevalentie van obesitas bij kinderen blijft maar stijgen en de aandoening treft nu ook almaar jongere kinderen. In de Federatie Wallonië-Brussel weegt 10,2% van de kinderen in het eerste jaar van de

kleuterschool te veel en is 6,2% zwaarlijvig. In het 6e jaar lagere school weegt 14,2% te veel en is 11,4% zwaarlijvig. De frequentie van obesitas bij kinderen is in België in 20 jaar tijd met 17% gestegen (1). Meerdere longitudinale studies hebben een **correlatie** aangetoond tussen obesitas en het risico op astma. Volgens een meta-analyse die in 2006 is gepubliceerd, lopen kinderen van schoolgaande leeftijd die te veel wegen, ongeveer 50% meer kans om astma te krijgen (RR 1,5) (2). In een studie bij 3.756 kinderen die in 2009 is gepubliceerd, correleerde overgewicht op de leeftijd van 6-7 jaar met een hogere frequentie van astma op de leeftijd van 8 jaar (OR 1,7). Maar als de kinderen die overgewicht vertoonden tussen de leeftijd van 1 en 5 jaar op de leeftijd van 6-7 jaar weer een normaal gewicht hadden, verdween het hogere risico op astma. De auteurs concludeerden dat obesitas tijdens de eerste kinderjaren geen duurzaam effect heeft op astma, op voorwaarde dat het gewicht van het kind weer normaal wordt (3). In januari 2017 hebben Chen

**Figuur 3:**  
Verschillende mechanismen spelen mee bij het verband tussen astma en obesitas.



Nandini V, Greally JM, Rastogi D. Pediatric obesity related asthma; the rôle of metabolic dysregulation. Pediatrics 2016;137(5).



## PNEUMOLOGIE

et al. de resultaten van hun prospectieve studie gepubliceerd, waarin ze het effect van astma en de behandeling ervan op de ontwikkeling van obesitas hebben onderzocht. De kinderen werden gedurende 10 jaar gevolgd. Het risico op zwaarlijvigheid tijdens de kinderjaren of de adolescentie was hoger (RR 1,5) in geval van astma, maar als het astma werd behandeld, verminderde het risico (4).

### *Verschillende, samenhangende mechanismen*

Het verband tussen astma en obesitas is complex en stoelt op verschillende mechanismen.

Obesitas is het resultaat van een onevenwichtige energiebalans door een sedentair leven, onvoldoende lichaamsbeweging en een ongezonde voeding (veel verzadigde vetzuren, weinig antioxidanta). Genetische en epigenetische factoren spelen ook mee. Obesitas als chronische ziekte wordt gekenmerkt door een laaggradige ontstekings-toestand, die weefselsletsels veroorzaakt.

Insulineresistentie, dyslipidemie en centrale adipositas door een mechanisch effect werken bronchiale hyperreactiviteit, obstructie van de luchtwegen en een verandering van de longvolumes in de hand.

**Centrale adipositas** heeft een direct effect op de mechanische functies van de longen, met name via een effect op de werking van het middenrif. Het teugvolume, de functionele residuele capaciteit en het expiratoire reservevolume dalen, wat uitmondt in een restrictief ventilatoir syndroom. Zwaarlijvige kinderen en adolescenten kunnen de indruk hebben dat ze moeilijk kunnen ademen, terwijl de inademing normaal is.

### *Is vermageren belangrijk?*

Verder onderzoek is nodig, maar vermagering bij obese astmalijders verbetert het klinische beeld en de levenskwaliteit. Een publicatie in 2013 heeft aangetoond dat de controle van het astma bij zwaarlijvige kinderen verbeterde als ze vermagerden (5), en in 2014 is aangetoond dat de levenskwaliteit verbetert en het bronchospasme bij inspanning vermindert bij zwaarlijvige kinderen met astma die vermageren (6).

De **chronische ontsteking** bij obesitas, het gevolg van hypoxie van de adipocyten wegens een te langzame neovascularisatie in het overvloedige vetweefsel, doet de serumspiegel van leptine stijgen (pro-inflammatoir effect) en doet die van adiponectine dalen (ontstekingsremmend effect). Die pro-inflammatoire cascade is bevorderlijk voor de M1-macrofagen, die ook een pro-inflammatoire werking hebben, en polariseert naar Th1-lymfocyten, die interferon-gamma, interleukine-6 en TNF afscheiden. Die mediators veroorzaken immunopathologische letsels van de weefsels, onder meer van de longen.

Obesitas kan leiden tot **insulineresistentie en hyperinsulinisme**. Insulineresistentie en metabool syndroom komen vaker voor en zijn ook ernstiger bij zwaarlijvige dan bij niet-zwaarlijvige astmalijders (7). Ook insulineresistentie bewerkstelligt een polarisatie naar Th1-lymfocyten. Insulineresistentie voorspelt obstructie van de onderste luchtwegen en vermindering van het longvolume. Insuline heeft voorts een ontstekingsremmende werking. Die observaties zouden kunnen uitmonden in een nieuwe indicatie voor metformine bij zwaarlijvige adolescenten met astma. Metformine verbetert de insulineresistentie, waardoor de longfunctie zou kunnen verbeteren.

Insulineresistentie en **dyslipidemie** voorspellen een daling van de tiffeneau-index en het expiratoire reservevolume. Die twee dalen ook bij obese astmalijders. Beide correleren met de BMI en de buikomtrek. Dat ondersteunt de hypothese dat met obesitas samenhangende biologische factoren invloed uitoefenen op de longfunctie (7).

Niet alle zwaarlijvigen met een metabole ontregeling of chronische ontsteking zullen astma krijgen. Het zou dus best kunnen dat **genetische** en **epigenetische** factoren de vatbaarheid voor astma bij sommige zwaarlijvigen bepalen.

Onder epigenetische factoren wordt verstaan de invloed die de omgeving uitoefent op de expressie van genen. Het frequentste mechanisme is methylering van DNA. Bij astma en obesitas zijn specifieke methyleringen ontdekt, waaronder methylering van de promotor van een gen dat codeert voor een stof die meespeelt bij de polarisatie van de Th1-lymfocyten. Stoffen die samenhangen met ontsteking en metabole ontregeling zijn anders gemethyleerd bij obese astmalijders. De voeding (te vet, te weinig antioxidanta) heeft een invloed op de methylering van het DNA. Het zou dan ook interessant zijn om aanvullende onderzoeken uit te voeren naar het effect van aanpassing van de voeding of vermagering op de methylering van het DNA, de insulineresistentie, de dyslipidemie en de chronische ontsteking bij zwaarlijvige astmalijders (8).

Het is nog niet duidelijk welke genetische mutaties het optreden van astma bij obesitas in de hand werken. Polymorfisme van de regio 16p11.2 blijkt evenwel te correleren met obesitas en de verschillende fenotypes van astma en zou 40% van de vatbaarheid voor de associatie astma en obesitas in de

algemene bevolking kunnen verklaren. Omkering van die regio zou beschermen tegen die vatbaarheid voor astma en obesitas via een ontregeling van de expressie van nabijgelegen genen die meespelen bij het regelen van de energiebalans of de immuniteit. Die inversie komt voor bij 10% van de Afrikanen en 50% van de Noord-Europeanen. Dat zou een verklaring kunnen vormen voor de etnische verschillen bij latino's en Afro-Amerikanen (9).

Onvoldoende lichaamsbeweging en een zittend leven spelen mee bij de pathogenese van astma en obesitas. Regelmatige lichaamsbeweging en een vermindering van het sedentaire leven verminderen de systemische ontsteking en de serumconcentratie van adipocyten. De tijd die voor een beeldscherm wordt doorgebracht, correleert overigens direct met de incidentie en de prevalentie van astma en obesitas.

De eetgewoontes spelen een essentiële rol: beschermend effect van borstvoeding, een mediterrane voeding die veel fruit, groenten, graangewassen en omega 3 (ontstekingsremmend) bevat, en schadelijke effecten van een voeding gebaseerd op industrieel bereide voedingsmiddelen, die veel vetten en omega 6 (pro-inflammatoir) bevatten, en suikerhoudende dranken. Er bestaat een verband tussen systemische ontsteking en een vetrijke voeding, maar verder onderzoek is vereist om het effect van een voeding met veel omega 3 en weinig omega 6 op de longfunctie te evalueren.

### *Apart fenotype van astma*

Er bestaan meerdere fenotypes van astma: door virussen verwekt astma, allergisch astma, astma met Th2-profiel, corticogevelig of corticoresistent astma, eosinofiel

astma, neutrofiel astma... Er is nu steeds meer sprake van het fenotype van zwaarlijvige astmalijders. Dat zou moeilijker te controleren zijn, het zou minder goed reageren op corticosteroiden en het zou frequentere en ernstiger astma-aanvallen veroorzaken (10). De behandeling van onze zwaarlijvige astmalijders wordt dus een apart probleem.

### *Conclusie*

Obesitas verhoogt het risico op astma bij mensen met een genetische aanleg via multiële intrinsieke (centrale adipositas, chronische ontsteking, metabole ontregeling, genetische en epigenetische factoren) en extrinsieke factoren (voeding en levenswijze, energiebalans). Maar omgekeerd verhoogt een onbehandeld astma het risico op ontwikkeling van obesitas.

Obesitas beïnvloedt de evolutie van het astma (geringere respons op inhalatiecorticosteroiden, moeilijker te controleren...). Meer en meer wordt het fenotype van de zwaarlijvige astmalijder beschreven met eigen kenmerken.

Bij zwaarlijvige patiënten moet je de centrale adipositas ramen door meting van de buikomtrek en moet je zoeken naar een metabole ontregeling (insulineresistentie, dyslipidemie), zeker bij kinderen met centrale adipositas. Je moet nagaan of er al dan niet respiratoire symptomen zijn, je moet die symptomen beschrijven en zo nodig een longfunctieonderzoek aanvragen.

Bij alle patiënten moet je zoeken naar 'obesogene' gedragingen om obesitas en de pulmonale complicaties ervan te voorkomen. Meer lichaamsbeweging en betrokkenheid van de ouders bij het contro-

leren van de energiebalans en de kwaliteit van de voeding zijn essentieel.

#### Referenties

1. Etude HSBC Ecole de Santé Publique, ULB, juli 2017 (fonds Houtman 21/04/2017).
2. Flaherman V, Rutherford GW., A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. Arch Dis Child 2006;91:334-9.
3. Scholtens S, Wijga AH, Seidell JC et al. Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1312-8.
4. Chen Z, Salam M, Alderete A et al. Effects of childhood asthma on the development of obesity among school-aged children. AJRCCM january 2017.
5. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. Clin Exp Allergy 2013;43:775-84.
6. Van Leewen JC, Hoogstrate M, Duiverman EJ, Thio BJ. Effects of dietary induced weight loss on exercise induced bronchoconstriction in overweight and obese children. Pediatric Pulmonol 2014;49:1155-61.
7. Rastogi D, Vijayakanthi N, Grealley JM. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents. Ann Am Thorax Soc 2014;11:744-52.
8. Rastogi D, Suzuki M, Really JM. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. Sci rep 2013;3:2164.
9. Gonzales JR, Caceres A, Esko T et al. A common 16p11.2 inversion underlies the joint susceptibility to asthma and obesity. Am J Hum Genet 2014;94(3):361-72.
10. Forno E, Celedon JC. The effect of obesity, weight gain and weight loss on asthma inception and control. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017;17:123-30.



# Dyspneu als zeldzaam dodelijk signaal

Onverklaarbare dyspneu: wat als het gaat om PAH?

Bij PAH gaat de patiënt snel achteruit en heeft hij slechts een beperkte levensverwachting.<sup>1</sup>



Info en referentiecentra  
[www.dyspnea.be](http://www.dyspnea.be)

PAH: Pulmonale Arteriële Hypertensie

Een differentiële diagnose is cruciaal want er bestaan specifieke behandelingen die de vooruitzichten voor de patiënt op lange termijn kunnen verbeteren.<sup>2</sup>

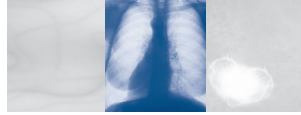
1. J.L. Vachiéry et al. Eur Respir Rev 2012; 21: 123, 40-47

2. S. Metha & J.L. Vachiéry Eur Respir Rev 2016; 25: 361-363

ACT-071 20-NOV-2017

 **ACTELION**

A JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANY  
OF **Johnson & Johnson**



# Immunotherapie bij longkanker Het jaar 2017 in perspectief

Philippe Mauclet, naar een uiteenzetting van Johan Vansteenkiste\*

\* Pneumoloog-oncoloog, UZ KU Leuven

In 2017 werden belangrijke gegevens over immunotherapie bij longkanker gepresenteerd of gepubliceerd: meer bepaald over het nut van immunotherapie als consolidatietherapie in stadium III en als eerstelijns therapie, over de therapeutische sequentie, de duur en de veiligheid van immunotherapie en over de identificatie van biomarkers die de respons voorspellen. Tijdens het *Clinical Year in Perspective* van de dienst pneumologie van het UZ Leuven (Leuven, 19 oktober 2017) is professor Johan Vansteenkiste daar verder op ingegaan.

De laatste jaren werden vier fase III-studies gepubliceerd over immunotherapie bij patiënten met een recidief van niet-kleincellige longkanker: CheckMate 017, CheckMate 057, Keynote-010 en OAK (1-4). De resultaten waren concordant: immunotherapie verbetert de totale overleving in vergelijking met docetaxel en is veel minder toxisch.

De gegrondheid van een tweedelijns therapie met PD-1- of PD-L1-antagonisten wordt nu erkend. Het responspercentage bedraagt ongeveer 20% en in een aantal gevallen wordt een duurzame respons verkregen met een sterke positieve invloed op de langetermijnoverleving. De bijgewerkte resultaten van de patiënten die hebben deelgenomen aan de fase I-studie CA209-003 naar nivolumab tonen een algemene vijfjaarsoverleving van 16% (5).

In 50-70% van de gevallen treden bijwerkingen op, maar het percentage graad 3/4-bijwerkingen bedraagt slechts ongeveer 10%. Het aantal graad 3/4-bijwerkingen dat specifiek kan worden toegeschreven aan de immunotherapie bedraagt 5%. Ook het aantal patiënten dat de behandeling heeft moeten stopzetten wegens bijwerkingen, was 5%.

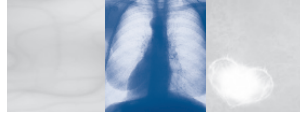
## Als tweedelijns therapie

De ESMO heeft in 2016 aanbevelingen gepubliceerd voor de tweedelijns therapie bij een EGFR- en ALK-negatieve kanker (6). Nivolumab wordt aangeraden bij voorbehandelde patiënten met een gevorderd spinocellulair carcinoom (SCC, *squamous cell carcinoma*) en is ook een optie bij voorbehandelde patiënten met

een niet-spinocellulair carcinoom (NSCC, *non-squamous cell carcinoma*). Bij tumoren met PD-L1-expressie heeft nivolumab een beter effect dan docetaxel en bij tumoren zonder PD-L1-expressie zijn de resultaten vergelijkbaar met nivolumab en docetaxel, maar nivolumab is veel minder toxisch.

Nog altijd volgens de aanbevelingen van 2016 is een combinatie van nintedanib en docetaxel een therapeutische optie bij een adenocarcinoom, vooral bij patiënten bij wie de tumor snel verergert binnen 9 maanden na het starten van de eerstelijnschemotherapie.

Tot slot wordt pembrolizumab aanbevolen bij patiënten met een gevorderd SCC of een NSCC met PD-L1-expressie die al een behandeling met een platinaverbinding hebben gekregen.



## PNEUMOLOGIE

### *Als eerstelijns therapie*

De Keynote-024-studie heeft pembrolizumab als eerstelijns therapie bij een gevorderde niet-kleincellige longkanker met een PD-L1-expressie van minstens 50% vergeleken met chemotherapie (7). De immunotherapie was significant beter: een mediane progressievrije overleving van 10,3 maanden met pembrolizumab en van 6 maanden met chemotherapie (HR 0,50;  $p < 0,001$ ).

Bij 1.653 patiënten kon de PD-L1-expressie worden gemeten. Bij 500 van die patiënten (30%, 500/1.653) bedroeg de expressie minstens 50%. Uiteindelijk werden 305 van de 500 patiënten met een PD-L1-expressie van minstens 50% ook gerandomiseerd. Dat is 15,8% van de populatie van patiënten die aanvankelijk in aanmerking kwamen voor een eventuele deelname aan de studie (305/1.934). Gezien de resultaten die werden behaald met pembrolizumab als eerstelijns therapie dienen de aanbevelingen te worden herzien. Die herziening was nog aan de gang op het ogenblik van het congres.

### *Niet-reseceerbaar stadium III*

Ongeveer een derde van de patiënten met een niet-kleincellige longkanker vertoont een stadium III-tumor. De referentiebehandeling voor patiënten in een goede algemene toestand met een niet-reseceerbare tumor is radio-chemotherapie. De mediane progressievrije overleving met die behandeling is echter niet erg gunstig: ongeveer 8 maanden, met een vijfjaarsoverleving van slechts 15% (8, 9). De laatste jaren werd geen belangrijke vooruitgang geboekt in dat domein.

In dat opzicht is de PACIFIC-studie, een fase III-studie, een aanwinst. Die heeft durvalumab, een PD-L1-antagonist, als consolidatietherapie bij patiënten met een stadium III-

tumor die niet was verergerd na minstens 2 cycli van radio-chemotherapie, vergeleken met een placebo (10). De mediane progressievrije overleving was 16,8 maanden met durvalumab en 5,6 maanden met de placebo ( $p < 0,001$ ).

### **De PACIFIC-studie toont aan dat durvalumab als consolidatietherapie na radio-chemotherapie bij patiënten met een niet-kleincellige stadium III-longkanker significant effectiever is dan de placebo.**

De progressievrije overleving na 12 maanden was respectievelijk 55,9% en 35,3%. Na 18 maanden was dat respectievelijk 44,2% en 27%. Het responspercentage was hoger in de durvalumabgroep: 28,4% versus 16% ( $p < 0,001$ ) en de duur van de respons was ook langer in die groep: het aantal patiënten dat nog altijd een respons vertoonde na 18 maanden was immers 72,8% in de durvalumabgroep en 46,8% in de placebogroep. De tijd tot overlijden of optreden van metastasen op afstand was 23,2 maanden met durvalumab en 14,6 maanden met de placebo ( $p < 0,001$ ).

Het aantal graad 3/4-bijwerkingen was 29,9% met durvalumab en 26,1% met de placebo. De frequentste bijwerking was een pneumonie (respectievelijk 4,4% en 3,8% van de patiënten). De frequentie van graad 3/4-hoest was vergelijkbaar in de twee groepen (0,4%). Het aantal patiënten dat de studie heeft stopgezet, was 15,4% in de durvalumabgroep en 9,8% in de placebogroep.

De PACIFIC-studie is de eerste studie die het nut van immunotherapie bij een niet-gemetastaseerde tumor heeft aangetoond. Volgens prof. Vansteenkiste zullen

de verdere gegevens van die studie waarschijnlijk een voordeel aantonen op het vlak van de totale overleving en zal de behandeling dienovereenkomstig moeten worden aangepast.

### *Naar een andere therapeutische sequentie?*

Studies die in 2017 werden gepubliceerd, hebben ook de therapeutische sequentie, de duur van de behandeling en de tolerantie onderzocht.

Een aanvullende analyse van de Keynote-024-studie, die pembrolizumab als eerstelijns therapie heeft vergeleken met chemotherapie, ging over de PFS2 (*progression free survival 2*) (11). De meeste patiënten van de chemotherapiegroep kregen pembrolizumab na het eerste deel van de studie, waarin de PFS1 kon worden bepaald. In de pembrolizumabgroep was het aantal patiënten bij wie de behandeling werd voortgezet groter, maar een aantal van de patiënten bij wie pembrolizumab werd stopgezet, werd daarna behandeld met chemotherapie.

De PFS2 was opnieuw significant beter bij de patiënten die aanvankelijk immunotherapie hadden gekregen: HR 0,54 ( $p < 0,001$ ). Er was ook een duidelijk verschil in de totale overleving. Als die observatie door andere studies wordt bevestigd, zou de therapeutische sequentie moeten worden veranderd. De PFS2 blijkt immers significant langer te zijn met



de sequentie immunotherapie-chemotherapie dan met de sequentie chemotherapie-immunotherapie, de sequentie tyrosinekinaseremmer-chemotherapie of de sequentie chemotherapie-tyrosinekinaseremmer.

### *De bijwerkingen beter opvangen*

Een behandeling met checkpointremmers bewerkstelligt een lange therapeutische respons, maar kan ook bijwerkingen veroorzaken die toe te schrijven zijn aan het effect van checkpointremmers op het immuunsysteem (12). Die effecten kunnen zich manifesteren in verschillende organen zoals de darmen, de huid, de endocriene klieren, de lever en de longen, maar in feite kunnen alle weefsels van het lichaam worden aangetast. Met de populariteit van immunotherapie zullen dan ook almaar meer patiënten worden blootgesteld aan die effecten. Een vroege diagnose en een correcte aanpak van die bijwerkingen zijn dus erg belangrijk. De ESMO heeft daarvoor in 2017 aanbevelingen gepubliceerd (13).

**De sequentie immunotherapie-chemotherapie blijkt beter te zijn dan de sequentie chemotherapie-immunotherapie.**

### *Duur van de behandeling*

De CheckMate 153-studie, die op het jaarlijkse congres van de ESMO werd voorgesteld, heeft een continue behandeling met nivolumab vergeleken met een behandeling van 1 jaar bij voorbehandelde patiënten (14). Sommige patiënten blijken baat te hebben bij de behandeling, zelfs na stopzetting van de behandeling. Vandaar de terechte vraag of het gezien het risico op

bijwerkingen wel nodig is om de behandeling voort te zetten.

De patiënten werden dus gerandomiseerd na 1 jaar behandeling. Het voornaamste evaluatiecriterium was de incidentie van hooggradige bijwerkingen. In de continue groep werd de behandeling voortgezet tot tumorprogressie of optreden van belangrijke toxiciteit. In de stopzettingsgroep mocht de behandeling worden hervat in geval van tumorprogressie. Graad 3/4-toxiciteit was frequenter bij de patiënten bij wie de behandeling werd voortgezet, maar de prevalentie was toch lager dan 10%. Dat wijst erop dat de immunotherapie goed werd verdragen. De progressievrije overleving, niet het voornaamste evaluatiecriterium, was beter met een continue behandeling: de progressievrije overleving 1 jaar na de randomisatie was 65% en slechts 40% bij de patiënten bij wie de behandeling was stopgezet. Waarschijnlijk zal er ook een verschil zijn in de totale overleving. Het blijkt niet mogelijk te zijn even goede resultaten te behalen bij de patiënten bij wie de behandeling bij de randomisatie werd stopgezet en bij wie de behandeling naderhand werd hervat.

### *Biomarkers*

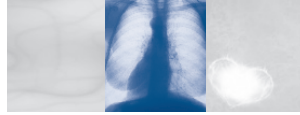
De CheckMate 026-studie heeft nivolumab als eerstelijns therapie vergeleken met chemotherapie bij patiënten met een stadium IV- of recidief van niet-kleincellige longkanker met een PD-L1-expressie van minstens 1% (15). Het voornaamste evaluatiecriterium was de progressievrije overleving bij patiënten met een PD-L1-expressie van minstens 5%. Het voordeel van de immunotherapie kon echter niet worden aangetoond. Er werd ook een verkennende analyse uitgevoerd om na te gaan of het aantal mutaties in de tumorcellen (*Tumor Mutation Burden*) invloed kan hebben op de resultaten (16). De patiënten werden

ingedeeld in tertielen naargelang de TMB: lage, intermediaire of hoge TMB. Het aantal patiënten met een hoge TMB was minder groot in de nivolumabgroep.

**Nivolumab als eerstelijns therapie zou de progressievrije overleving en het responspercentage kunnen verbeteren in vergelijking met chemotherapie als de tumorcellen een hoog aantal mutaties vertonen (*Tumor Mutation Burden, TMB*).**

De progressievrije overleving en het responspercentage bij de patiënten met een hoge TMB waren hoger in de nivolumabgroep: gemiddelde progressievrije overleving 9,7 maanden versus 5,8 maanden en responspercentage 46,8% versus 28,3%. Er werd geen duidelijk verband vastgesteld tussen de PD-L1-expressie en de TMB als voorspellers van de respons op nivolumab, maar die twee biomarkers zouden een additieve voorspellende waarde kunnen hebben: de patiënten met een hoge PD-L1-expressie en een hoge TMB zouden het best op de behandeling reageren.

De onderzoekers hebben bloedstalen onderzocht van patiënten die hadden deelgenomen aan de OAK-studie (17) of de POPLAR-studie (18). Die studies hebben aangetoond dat atezolizumab beter werkt dan chemotherapie bij voorbehandelde patiënten. Ze hebben gekeken naar het verband tussen de TMB in het bloed (*bTMB, Tumor Mutation Burden in Blood*) en de werkzaamheid van de immunotherapie (19). Die verkennende analyses leren dat de bepaling van de TMB in het bloed kan helpen



## PNEUMOLOGIE

om op een niet-invasieve wijze de patiënten te identificeren die baat zouden kunnen hebben bij atezolizumab: een bTMB van 16 of hoger zou samenhangen met een duidelijk betere progressievrije overleving. Opnieuw werd geen verband vastgesteld met de PD-L1-expressie en blijken de twee markers een additieve voorspellende waarde te hebben. Dat alles moet dus nog verder worden onderzocht.

Het is tot slot waarschijnlijk dat immunotherapie bij longkanker in de toekomst zal worden gebruikt in combinatie met chemotherapie of door verschillende checkpointremmers te combineren.

**Een soortgelijke analyse werd uitgevoerd met atezolizumab, maar dit keer werd het aantal mutaties in het bloed geanalyseerd om mogelijke problemen te voorkomen als gevolg van afname van een weefselmonster dat niet toereikend is om de moleculair-biologische tests uit te voeren. Het concept is vergelijkbaar met dat van vloeibare biopsies in het geval van gerichte behandelingen.**

Dit is een congresverslag met als doel informatie te verschaffen over het onderzoek. Het is mogelijk dat bepaalde gegevens niet worden gevalideerd door de bevoegde Belgische autoriteiten.

### Referenties

1. Brahmer et al. N Engl J Med 2015;373:123-35.
2. Borghael et al. N Engl J Med 2015;373:1627-39.
3. Herbst et al. Lancet 2016;387:1540-50.
4. Rittmeyer et al. Lancet 2017;389:255-65.
5. Brahmer et al. American Association for Cancer Research (AACR) 2017, abstract CT077.
6. Novello S et al. Annals of Oncology 2016;27(Suppl 5):v1-v27.
7. Reck et al. N Engl J Med 2016;375:1823-33.
8. Aupérin A et al. J Clin Oncol 2010;28:2181-90.
9. Ahn JS et al. J Clin Oncol 2015;33:2660-6.
10. Scott JA et al. N Engl J Med September 8, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1709937.
11. Brahmer JR et al. ASCO 2017, abstract 9000.
12. Michot JM et al. European Journal of Cancer 2016;54:139-48.
13. Haanen JBAG et al. Annals of Oncology 2017;28 (Suppl 4):iv119-iv142.
14. Spigel D et al. ESMO 2017 Congress, abstract 1297O.
15. Carbone DP et al. N Engl J Med 2017;376:2415-26.
16. Peters S et al. AACR 2017, abstract CT 082.
17. Rittmeyer A et al. The Lancet 2017;389:255-65.
18. Fehrenbacher L et al. The Lancet 2016;387:1837-46.
19. Gandara DR et al. ESMO 2017; abstract 12950.

# JOB

Health  
Dé rekruteringservice  
in de gezondheidszorg

## Verhoog uw kansen om de geschikte kandidaat te vinden!

De **SPECIALIST**  
De actualiteit voor de arts-specialist

**MEDI-SFEER**  
DE HUISARTS EN HUISARTSASSISTENT

**FarmaSfeer**  
DE HUISARTS EN HUISARTSASSISTENT

**NIEUW!**  
PLAATS UW  
VACATURES  
OOK IN ONZE  
NIEUWSBRIEF

**Neem NU contact met ons op!**

Natalie Van de Walle - n.vandewalle@rmnet.be - T. 02 785 05 44



Plaats uw vacatures in onze vakbladen en op de website van [www.jobhealth.be](http://www.jobhealth.be)



**JOB**  
Health

SAVE THE DATE  
17.03.2018



## MEMHO ME AND MY HOSPITAL

### Mis dit 2<sup>e</sup> symposium niet!

Accreditatie aangevraagd voor ethiek en economie

#### PROGRAMMA | van 8u30 tot 13u30

08.00 – 08.30 Onthaal en inschrijving

##### Is er morgen nog een specialist in de zaal?

- 08.30 – 08.40 **Introductie** - dr. Marc Brosens, secretaris generaal VBS/GBS
- 08.40 – 08.55 **Aanwerving en loopbaanbegeleiding van specialisten, een uitdaging**  
Dr. Ilke Montag, medisch directeur Imelda Bonheiden
- 08.55 – 09.10 **De specialist en IT: een gespannen verhouding**  
Karel Deyvere, Chief Security Officer Microsoft
- 09.10 – 09.20 **Q&A**
- 09.20 – 09.35 **Ziekenhuisfinanciering: hoe moet het verder?**  
Prof. Pol Leclercq, prof. gezondheidseconomie ULB
- 09.35 – 09.50 **De plaats van de specialist in het management**  
Bruno Lefébure, CEO Chirec
- 09.50 – 10.20 **Q&A moderatoren** - France Dammel, hoofdredactrice Le Spécialiste - Pascal Selleslagh, hoofdredacteur De Specialist  
Panel: dr. Luc Dirix, ASGB-Kartel • dr. Philippe Devos, Bvas • Pedro Facon, directeur FOD Volksgezondheid • dr. Michel Bafort, Orde • prof. dr. Philippe Coucke, hoofd Radiotherapie CHU Luik
- 10.20 – 10.40 Guest speaker: **Prof. Frank Vandebroucke** (KU Leuven, UA, Universiteit Amsterdam): pensioenen
- 10.40 – 11.10 Koffiepauze

##### Netwerkstress, leiderschap, visie

- 11.10 – 11.20 **Introductie** - dr. Jean-Luc Demeere, voorzitter VBS/GBS
- 11.20 – 11.35 **Kruisbestuiving vanuit het ziekenhuismanagement**  
François Burhin, CEO Epicura
- 11.35 – 11.50 **Kruisbestuiving vanuit de ziekenfondsen**  
Jean-Pascal Labille, socialistisch ziekenfonds
- 11.50 – 12.05 **Kruisbestuiving vanuit de juridische wereld**  
Mr. Filip Dewallens, Dewallens & partners
- 12.05 – 12.40 **Q&A moderatoren** - France Dammel, hoofdredactrice Le Spécialiste - Pascal Selleslagh, hoofdredacteur De Specialist  
Panel: dr. Roel Van Giel, Domus Medica • Margot Cloet, Zorgnet-Icuro • dr. Patrick Gérard, Gibbis, CEO St-Jean/Sint-Jan • dr. Marc Moens, Bvas • Aline Hotterbeex, Unessa, algemene ziekenhuizen
- 12.40 – 13.00 Guest speaker: **Alexander De Croo**, Vicepremier en minister van Ontwikkelings-samenwerking, Digitale Agenda, Telecom en Post (Open VLD) Leadership, digitalisering van de samenleving en de gezondheidszorg
- 13.00 Walking lunch

De **SPECIALIST**<sup>®</sup>  
De actualiteit voor de arts-specialist

Met de steun van



en de Vlaamse  
Vereniging voor  
Gezondheidsrecht

Interventie van  
**Prof. Frank  
Vandebroucke**  
en van de  
vicepremier  
**Alexander  
De Croo**

ONLINE  
REGISTRATION



INFO | [contact@health-avenue.be](mailto:contact@health-avenue.be)  
INSCHRIJVING | <http://sympo.despecialist.eu>  
PLAATS | Dolce La Hulpe Brussel



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:** Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke voorgevulde pen bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing. Repatha is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam dat door middel van recombinant-DNA-techniek in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) is geproduceerd. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie (injectie) (Sureclick). De oplossing is helder tot melkachtig, kleurloos tot geelachtig en is praktisch vrij van vaste deeltjes. **4. KLINISCHE GEGEVENS: 4.1 Therapeutische indicaties: Hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie:** Repatha is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet: in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd. Homozygote familiale hypercholesterolemie: Repatha is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie. Het effect van Repatha op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet vastgesteld. **4.2 Dosering en wijze van toediening:** Voorafgaand aan starten met Repatha moeten secundaire oorzaken van hyperlipidemie of gemengde dyslipidemie (bijv. nefrotisch syndroom, hypothyroïdie) worden uitgesloten. **Dosering: Primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie**

de aanbevolen doses nasofaryngitis (4,8%), infectie

Farmaceutische specialiteit	Publieksprijs (incl. BTW)
Repatha® 140 mg 6 voorgevulde pennen	€ 1255,37

van de bovenste luchtwegen (3,2%), rugpijn (3,1%), artralgie (2,2%), influenza (2,3%) en misselijkheid (2,1%). Het veiligheidsprofiel in de populatie met homozygote familiale hypercholesterolemie kwam overeen met dat in de populatie met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie. **Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm:** Bijwerkingen die werden gemeld in gecontroleerde klinische hoofdonderzoeken bij patiënten met primaire hypercholesterolemie, gemengde dyslipidemie en homozygote familiale hypercholesterolemie worden in tabel 1 weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de onderstaande afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Tabel 1. Bijwerkingen met Repatha: **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Vaak: Influenza, nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen. **Immuunsysteemaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag; Soms: Urticaria. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Vaak: Misselijkheid. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Rugpijn, artralgie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: Reacties op de plaats van de injectie. **Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen: Reacties op de plaats van de injectie:** De meest voorkomende reacties op de plaats van de injectie waren erythem, pijn en bloedingstoring op de injectieplaats. **Pediatrische patiënten:** Er is beperkte ervaring met Repatha bij pediatriese patiënten. Er waren 14 patiënten van  $\geq 12$  tot  $< 18$  jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie in de klinische onderzoeken opgenomen. Er werd geen verschil in veiligheid waargenomen tussen adolescente en volwassen patiën-

**Repatha®**  
(evolocumab)

DE ENIGE PCSK9-INHIBITOR TERUGBETAALD  
VOOR HETEROZYGOTE EN HOMOZYGOTE  
FAMILIALE HYPERCHOLESTEROLEMIE<sup>2</sup>



LAAT HOGE LDL-C  
ACHTER U

VOEG REPATHA® TOE  
VOOR EEN MAXIMALE  
RESPONS VAN BIJ  
DE START<sup>1</sup>

**mie bij volwassenen:** De aanbevolen dosis van Repatha is 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand; de twee doses zijn klinisch gelijkwaardig. **Homozygote familiale hypercholesterolemie bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder:** De aanbevolen aanvangsdosis is 420 mg eenmaal per maand. Na 12 weken behandeling kan de dosisfrequentie worden opgebouwd naar 420 mg eenmaal per 2 weken als er geen respons is bereikt, die klinisch van betekenis is. Patiënten die afereze ondergaan, kunnen de behandeling starten met 420 mg eenmaal per 2 weken zodat dit overeenkomt met hun schema voor afereze. **Patiënten met een nierfunctiestoornis:** Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis; zie rubriek 4.4 voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Patiënten met een leverfunctiestoornis:** Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis; zie rubriek 4.4 voor patiënten met matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. **Oudere patiënten (leeftijd  $\geq 65$  jaar):** Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig. **Pediatriese patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Repatha bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de indicatie primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van Repatha bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn niet vastgesteld voor de indicatie homozygote familiale hypercholesterolemie. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening:** Subcutaan gebruik. Repatha is bedoeld voor subcutane injectie in buik, dijbeen of bovenarm. Injectieplaatsen moeten worden afgewisseld en injecties mogen niet worden toegediend in gebieden waar de huid drukgevoelig, rood of hard is, of in een bloedingstoring. Repatha mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend. De dosering van 420 mg eenmaal per maand of per 2 weken moet worden toegediend met drie voorgevulde pennen waarvan de inhoud binnen 30 minuten achter elkaar wordt toegediend. Repatha is bedoeld voor zelftoediening door de patiënt, na goede training. Repatha kan ook worden toegediend door een persoon die is geïnstrueerd in de toediening van het product. Elke voorgevulde pen is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Voor instructies voor toediening, zie rubriek 6.6 en de 'gebruiksaanwijzingen' die in de doos worden meegeleverd. **4.3**

**Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. **4.8 Bijwerkingen:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest gemelde bijwerkingen tijdens hoofdonderzoeken naar primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie waren bij

ten met homozygote familiale hypercholesterolemie. De veiligheid en werkzaamheid van Repatha bij pediatriese patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie zijn niet vastgesteld. **Ouderen:** Er werden weliswaar geen veiligheidsproblemen waargenomen bij patiënten ouder dan 75 jaar, maar de gegevens in deze leeftijdsgroep zijn beperkt. Van het totale aantal van 6026 patiënten in klinische onderzoeken naar Repatha waren er 1779 (30%)  $\geq 65$  jaar oud, terwijl er 223 (4%)  $\geq 75$  jaar oud waren. Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten. **Immunogeniciteit:** In klinische onderzoeken testte 0,1% van de patiënten (7 van de 4846 patiënten met primaire hyperlipidemie of gemengde dyslipidemie en 0 van de 80 patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie) behandeld met ten minste één dosis Repatha positief voor de ontwikkeling van bindende antilichamen (4 van deze patiënten hadden kortstondig antilichamen). Van de patiënten die positief testten voor bindende antilichamen werden de sera verder onderzocht op neutraliserende antilichamen en geen van de patiënten testte positief voor neutraliserende antilichamen. De aanwezigheid van anti-evolocumab-bindende antilichamen had geen invloed op het farmacokinetische profiel, de klinische respons of de veiligheid van Repatha. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem. **België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie; EUROSTATION II; Victor Hortaplein, 40/40; B-1060 Brussel; [www.fagg.be](http://www.fagg.be); [adversdrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversdrugreactions@fagg-afmps.be). **Luxemburg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicaments/index.html>. **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nederland. **Lokale vertegenwoordiger:** Amgen n.v., Arianelaan 5, B-1200 Brussel, tel 02/775.27.11. **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/15/1016/002-005. **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum van herziening van de verkorte SPK:** september 2016.

1. Repatha® samenvatting van de product kenmerken, laatste versie.  
2. [www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be) laatste consultatie augustus 2017.

**AMGEN®**  
Cardiovascular