

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
April 2016  
Volume 43  
Nummer 4

---

Geneesmiddelen bij alcoholmisbruik  
en alcoholafhankelijkheid.  
Deel 2: de terugvalpreventie

> **blz. 28**

---

Recente informatie maart 2016:  
inspuitbare diltiazem, inspuitbare  
theofylline, insuline glargine 300 E/ml,  
dulaglutide, cannabis, ponatinib

> **blz. 31**

---

Substitutietherapie bij perioperatief  
stoppen van orale anticoagulantia

> **blz. 33**

---

Acetylsalicylzuur in lage dosis ter  
preventie van pre-eclampsie

> **blz. 35**

---

Gebruik van antidiabetica tijdens de  
ramadan

> **blz. 36**

---

**VANAF 2017:  
GEEN FOLIA MEER OP PAPIER**

> **binnenkaft**

Afgiftekantoor:  
8400 Oostende Mail  
P209156

[www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

In dit Folinummer wordt ingegaan op de plaats van geneesmiddelen in de terugvalpreventie na ontwenning van alcoholverslaving. Net als bij alcoholontwenning, die in het vorig Folinummer aan bod kwam, is het effect van geneesmiddelen bij de terugvalpreventie bescheiden. Psychosociale ondersteuning is bij deze patiënten essentieel en moet zeker altijd de farmacotherapeutische aanpak ondersteunen.

De beslissing tot substitutietherapie bij perioperatief stoppen van orale anticoagulantia bij chirurgische ingrepen met hoog bloedingsrisico wordt genomen met afwegen van enerzijds de grootte van het trombo-embolisch risico en anderzijds het bloedingsrisico van de ingreep. In deze Folia wordt concreter ingegaan op die situaties waarbij er een relatief gering trombo-embolisch risico is.

Vanaf 2017 zullen er geen gedrukte Foli nummers meer verstuurd worden, en zijn de Folia enkel beschikbaar op onze website. Het is dan ook belangrijk dat u via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) vanaf nu een account aanmaakt en aangeeft of u via e-mail de elektronische versie van de Folia wenst te ontvangen. Hierover vindt u meer op de startpagina van de website.

---

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

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be)

##### Administratief en technisch

BCFI

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen  
en Gezondheidsproducten (FAGG)  
Eurostation, blok II, 8ste verdieping  
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel  
E-mailadressen:

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

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

[informatica@bcfi.be](mailto:informatica@bcfi.be) (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

#### REDACTIERAAD

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

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

---

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

Verantwoordelijke uitgever:  
T. CHRISTIAENS  
Nekkersberglaan 11  
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

## GENEESMIDDELEN BIJ ALCOHOLMISBRUIK EN ALCOHOLAFHANKELIJKHEID DEEL 2: DE TERUGVALPREVENTIE

Indien bij een gemotiveerde patiënt beslist wordt een medicamenteuze behandeling ter ondersteuning van terugvalpreventie te starten, zijn acamprosaat, naltrexon en het beperkter onderzochte nalmefeen mogelijke opties. Hun effect is evenwel bescheiden, en ze dienen steeds gecombineerd te worden met een of andere vorm van psychosociale interventie. Acamprosaat en naltrexon zijn vooral onderzocht in het kader van behoud van abstinentie; nalmefeen is onderzocht ter vermindering van het alcoholgebruik bij niet-abstinente personen. Bij de keuze kan men zich laten leiden door gebruiksgemak, ongewenste effecten, interacties, contra-indicaties en kostprijs.

Disulfiram heeft nog slechts een zeer beperkte plaats, bv. bij zeer gemotiveerde en goed opgevolgde patiënten met volledige abstinentie als doel. Baclofen is, in afwachting van de resultaten van de lopende studies, niet aan te raden.

Dit artikel gaat over de terugvalpreventie. In Deel 1 dat in de Folia van maart 2016 verscheen, werd de alcoholontwenning besproken.

### Inleiding

Psychosociale interventies zijn de hoeksteen in de preventie van terugval, maar vallen buiten het bestek van dit artikel. Een medicamenteuze behandeling heeft enkel zin wanneer gecombineerd met een psychosociale aanpak; ook actieve deelname aan zelfhulpgroepen blijkt een langdurige positieve impact te hebben.

Bij patiënten met alcoholafhankelijkheid wordt na de ontwenningfase getracht het alcoholgebruik te stoppen (abstinentie) of, indien dit onmogelijk blijkt, het alcoholgebruik in de mate van het mogelijke onder controle te houden. De laatste 20 jaar is inderdaad het besef gegroeid dat behandeling na de ontwenningfase een gunstige invloed kan hebben, ook als geen volledige abstinentie wordt bereikt of behouden. Bijgevolg zijn in klinische studies de laatste jaren ook andere eindpunten dan behoud van abstinentie onderzocht, bv. het aantal alcoholvrije dagen of het aantal dagen van overmatig alcoholgebruik.

In België wordt voor volgende geneesmiddelen gebruik als hulpmiddel in de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid vermeld als indicatie in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP): acamprosaat (Campral®), disulfiram (Antabuse®), nalmefeen (Selincro®) en naltrexon (Naltrexone Accord®; de specialiteit Nalorex® heeft deze indicatie niet). Daarnaast zijn er meerdere geneesmiddelen die *off-label* worden gebruikt, bijvoorbeeld bepaalde antidepressiva en anti-epileptica, alsook baclofen waarvoor in de laatste jaren vooral in Frankrijk media-aandacht was.

De hieronder vermelde gegevens over de doeltreffendheid van deze geneesmiddelen zijn gebaseerd op een systematische review en meta-analyse die in 2014 verscheen in *JAMA* en onderwerp was van een publicatie van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). De gegevens hebben betrekking op studies die werden uitgevoerd in de ambulante zorg (waarvan slechts twee studies in de huisartsenpraktijk). In de meeste studies werden de patiënten geïncludeerd na een alcoholontwenningfase of na een periode van minstens 3 dagen zonder alcohol.

## Acamprosaat

Acamprosaat (een antagonist van o.a. het excitatoire glutaminezuur) is vooral onderzocht in het kader van het behoud van abstinentie. Acamprosaat (in de meeste studies 2 g p.d. in 3 doses) verminderde in placebogecontroleerde studies het risico van “opnieuw beginnen drinken”. De *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 12 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 8 tot 26; op basis van 16 studies over 12 tot 52 weken,  $n=4.847$ ): dit betekent dat 12 patiënten gedurende 12 tot 52 weken moesten behandeld worden om, ten opzichte van placebo, bij één bijkomende persoon herval te voorkómen. Voor het eindpunt “opnieuw overmatig drinken” (d.w.z.  $\geq 4$  alcoholische dranken per dag voor vrouwen;  $\geq 5$  voor mannen) werd geen statistisch significant voordeel gevonden.

De belangrijkste ongewenste effecten van acamprosaat zijn rash, jeuk en gastro-intestinale stoornissen. Acamprosaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie.

## Naltrexon

De opiaatantagonist naltrexon is vooral onderzocht in het kader van het behoud van abstinentie. Naltrexon (50 mg p.d. in 1 dosis) verminderde in placebogecontroleerde studies het risico van “opnieuw beginnen drinken”: de NNT bedroeg 20 (95%-BI 11 tot 500; op basis van 16 studies over 12 tot 24 weken,  $n=2.347$ ). Naltrexon verminderde ook het risico van “opnieuw overmatig drinken”, met een NNT van 12 (95%-BI 8 tot 26; op basis van 19 studies over 12 tot 24 weken,  $n=2.875$ ).

Een meta-analyse van de direct vergelijkende studies tussen acamprosaat en naltrexon ( $N=4$ , studies over 12 tot 16 weken) toonde geen verschil in doeltreffendheid.

De belangrijkste ongewenste effecten van naltrexon zijn gastro-intestinale stoornissen, slaap-

stoornissen, agitatie, gewrichtspijn, hoofdpijn, en zelden hallucinaties. Naltrexon is gecontra-indiceerd bij patiënten op opiaten wegens het risico van ernstige ontwenningsverschijnselen en van verlies van het analgetisch effect van het opiaat, alsook bij patiënten met leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie.

## Disulfiram

Voor disulfiram (dat de afbraak van alcohol beïnvloedt door inhibitie van het aldehyde-dehydrogenase) toonden gecontroleerde studies ( $N=4$ , duur van 12 tot 52 weken, dosis 250 mg p.d.) geen effect op het eindpunt “opnieuw drinken” of op andere eindpunten over alcoholconsumptie. De resultaten van de grootste studie (605 patiënten, duur van 52 weken) tonen wel een voordeel op de alcoholconsumptie bij de patiënten die de behandeling zeer nauwgezet volgen en van zeer nabij worden opgevolgd.

De belangrijkste ongewenste effecten van disulfiram zijn rash, hoofdpijn en slaperigheid; ernstige ongewenste effecten zoals hepatotoxiciteit, psychotische reacties, en perifere en optische neuropathie kunnen optreden. Bij alcoholinname (zelfs in heel kleine hoeveelheden) tijdens behandeling met disulfiram treedt, soms binnen de 10 minuten, flushing in het aangezicht op, samen met onder andere kloppende hoofdpijn, hartkloppingen, nausea en braken; bij inname van grote hoeveelheden alcohol kan cardiovasculaire collaps optreden die fataal kan zijn. Dergelijke reacties met alcohol kunnen optreden tot 2 weken na de laatste disulfiram-inname. Disulfiram mag pas gestart worden ten vroegste 24 uur na de laatste alcoholinname.

Disulfiram kan het effect van de vitamine K-antagonisten versterken. Disulfiram is gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen, coronairlijden, hypertensie of antecedenten van cerebrovasculair accident, en bij patiënten met

psychosen, ernstige persoonlijkheidsstoornissen of zelfdodingsrisico.

### **Nalmefeen**

Nalmefeen is, zoals naltrexon, een opiaatantagonist. Nalmefeen werd niet zozeer onderzocht in het kader van het behoud van abstinentie, maar wel in het kader van vermindering van de alcoholinname. Het aantal studies met nalmefeen is beperkter dan met acamprosaat of naltrexon. In meerdere van de studies geïnccludeerd in de meta-analyse werd nalmefeen niet toegediend volgens een vast doseringsschema, maar eerder op *as needed*-basis, d.w.z. enkele uren voordat de patiënt denkt te drinken (maximum één dosis nalmefeen per dag). Dit gebruik *as needed* is ook wat wordt aanbevolen in de SKP. In de meta-analyse was er met nalmefeen, ten opzichte van placebo, geen daling van het “aantal dagen per maand waarop werd gedronken”, maar wel van het “aantal dagen van overmatig drinken per maand” (- 2 dagen, 95%-BI -3,0 tot -1,0; op basis van 2 studies over 24 weken, n=1.322) en van het aantal alcoholische dranken per dag (- 1 glas, 95%-BI -1,8 tot -0,3; op basis van 3 studies over 12 à 52 weken, n=778).

De belangrijkste ongewenste effecten van nalmefeen zijn slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, nausea, en zelden hallucinaties en verwardheid. Nalmefeen is, zoals naltrexon, gecontra-indiceerd bij patiënten die opiaten nemen en bij patiënten met leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie.

### **Baclofen**

Voor baclofen, dat niet de indicatie “terugvalpreventie” heeft in de SKP, was er in de meta-analyse in *JAMA* onvoldoende onderbouwing om een uitspraak te doen over het effect op het behoud van abstinentie of over het effect op de

alcoholconsumptie. De risico-batenverhouding van baclofen in het kader van het behoud van abstinentie of van verminderen van problematisch alcoholgebruik is dus nog onduidelijk.

In Frankrijk werd in 2014 een tijdelijke toelating verleend voor het gebruik van baclofen in de terugvalpreventie na falen van de andere middelen<sup>1</sup>. Deze maatregel werd genomen in afwachting van de resultaten van twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies die momenteel lopende zijn in Frankrijk. De doses baclofen in deze studies konden worden opgedreven tot 180 mg p.d. in de ene studie, en tot 300 mg p.d. in de andere studie; dit is hoger dan de gebruikelijke dagdoses voor de klassieke indicaties van baclofen. Ondertussen worden in Frankrijk de ongewenste effecten van nabij gevolgd. Bij gebruik van baclofen in de terugvalpreventie zijn als ongewenste effecten vooral neuropsychische ongewenste effecten (bv. paresthesiën, duizeligheid, sedatie, verlaging van de convulsiedrempel, verwardheid, depressie, manische toestanden), alsook ontwenningverschijnselen bij plots stoppen van baclofen (met vooral hallucinaties en verwardheid) gerapporteerd.

### **Varia**

Voor *topiramaat* en, in mindere mate, *valproïnezuur*, is er beperkte evidentie van enig gunstig effect op de alcoholconsumptie. Voor andere geneesmiddelen zoals quetiapine en bepaalde SSRI's, kon geen uitspraak worden gedaan door te geringe onderbouwing.

### **Enkele commentaren**

- Alle studies met geneesmiddelen gebruikt in het kader van de terugvalpreventie zijn uitgevoerd bij gemotiveerde patiënten, in combinatie met een of andere vorm van psychosociale interventie. De doeltreffendheid van alleen

1 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>.

medicatie is niet onderbouwd. De aard van de psychosociale interventies in de studies is uiteenlopend, en het is niet mogelijk om een bepaald type interventie als eerste keuze naar voren te schuiven.

- De meeste studies met de verschillende geneesmiddelen hebben een “matig” risico van bias (bv. door onvolledige rapportering van het randomiserings- of blinderingsproces, of van de therapietrouw). De studies includeerden vooral veertigers met ernstige alcoholproblematiek (“alcoholafhankelijk” op basis van DSM-IV; “matig ernstige” tot “ernstige” *alcohol use disorders* volgens DSM-5<sup>2</sup>); het is niet gekend in hoeverre de effecten kunnen geëxtrapoleerd worden naar jongere of oudere patiënten of naar patiënten met minder ernstige alcoholproblematiek.

- Een medicamenteuze behandeling in het kader van terugvalpreventie dient steeds gestart te worden door artsen met ervaring in

het domein van de alcoholproblematiek, en regelmatige follow-up is belangrijk. De geneesmiddelen gebruikt in de terugvalpreventie zijn slechts miniem onderzocht in de huisartspraktijk. Nochtans is de detectie en aanpak van problematisch alcoholgebruik in de eerste lijn zeer belangrijk, zij het niet gemakkelijk (zie ook de website van Domus Medica en van SSMG).

- De geneesmiddelen gebruikt in de terugvalpreventie bij patiënten met alcoholverslaving zijn enkel onderzocht in termen van effect op alcoholconsumptie (een intermediair eindpunt). Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over hun effect op de harde eindpunten morbiditeit (bv. leveraantasting) en mortaliteit, of op de levenskwaliteit.

**Nota:** de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

2 <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/dsmfactsheet/dsmfact.pdf>

## Recente informatie maart 2016

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- De specialiteit Tildiem® (hoofdstuk 1.6.3.) onder vorm van inspuitable oplossing is uit de markt genomen, en er bestaat geen specialiteit meer op basis van **inspuitable diltiazem**.

- De specialiteit Euphyllin® (hoofdstuk 4.1.7.) is uit de markt genomen en er bestaat geen specialiteit meer op basis van **inspuitable theofylline**. Intraveneuze toediening van theofylline wordt niet meer aanbevolen voor de behandeling van astma.

- **Toujeo®** (hoofdstuk 5.1.1.4.) is een specialiteit op basis van **insuline glargine in een**

**concentratie van 300 E/ml** voor behandeling van type 1- en type 2-diabetes. Insuline glargine 300 E/ml heeft een langere werkingduur (> 24 u) dan insuline glargine 100 E/ml (Lantus®). Ze zijn niet onderling uitwisselbaar, en bij overschakelen van de ene concentratie naar de andere kan dosisaanpassing nodig zijn. Na 3 tot 4 dagen dagelijkse toediening van Toujeo® wordt de *steady-state* bereikt. Het effect op HbA1c van beide concentraties is vergelijkbaar.

- **Dulaglutide (Trulicity®▼)**; hoofdstuk 5.1.6.) is, zoals albiglutide, exenatide, li-

raglutide en lixisenatide, een analoog van *glucagon-like peptide-1* of GLP-1 (syn. incretinomimeticum). Dulaglutide heeft, zoals albiglutide, een lange werkingsduur en wordt voorgesteld in monotherapie (wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt) of in associatie met andere antidiabetica bij de behandeling van type 2-diabetes. De posologie bedraagt 0,75 à 1,5 mg in één subcutane injectie éénmaal per week; de *steady-state* wordt na 2 à 4 weken wkelijks injecteren bereikt. De ongewenste effecten (vooral gastro-intestinale stoornissen), contra-indicaties en interacties zijn deze van de andere GLP-1-analogen. Zoals voor de andere GLP-1-analogen is de invloed van dulaglutide op de langetermijncomplicaties van diabetes niet bekend, en er is geen bewijs dat dulaglutide een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere incretinomimetica bij de behandeling van type 2-diabetes. Vergelijkende studies met albiglutide of met exenatide met verlengde afgifte ontbreken.<sup>1</sup>

- De specialiteit **Sativex®** (hoofdstuk 10.8.) op basis van twee **cannabis-extracten** (2,7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol + 2,5 mg cannabidiol, via buccale verstuiving) is vanaf heden in België beschikbaar. Deze specialiteit kon reeds sinds eind juni 2015 ingevoerd worden uit het buitenland voor de behandeling van matige tot ernstige spasticiteit door multiple sclerose, toegevoegd aan andere antispastische behandelingen [zie Folia september 2015]. De behandeling met Sativex® dient gestart en gevolgd te worden door een gespecialiseerd geneesheer. De voornaamste ongewenste effecten van deze cannabinoïden zijn moeheid, duizeligheid, slaperigheid, psy-

chische stoornissen en gastro-intestinale last. Cannabinoïden worden afgebroken door cytochroom P450, wat een risico van interacties zou kunnen geven, vooral met de krachtige CYP3A4-inhibitoren. Cannabis is gecontra-indiceerd bij antecedenten van psychiatrische stoornissen (psychotische stoornissen, persoonlijkheidsstoornissen) en bij vrouwen die borstvoeding geven. Voorzichtigheid is ook geboden bij ernstige cardiovasculaire stoornissen, gedurende de zwangerschap en bij patiënten met antecedenten van middelennisbruik. Stoppen van de behandeling kan leiden tot dervingsverschijnselen. In kortetermijnstudies leidden cannabinoïden tot een statistisch significante verbetering van de spasticiteit ten opzichte van placebo, maar de superioriteit ten opzichte van placebo is beperkt en betreft slechts een minderheid van patiënten. De langetermijneffecten zijn niet bekend.<sup>2</sup> Sativex® wordt terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (o.a. voorschrift door een neuroloog of neuropsychiater, aflevering in een ziekenhuisapotheek) in categorie b volgens hoofdstuk IV.

- **Ponatinib (Iclusig®▼)**, hoofdstuk 13.7.) is een proteïnekinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van chronische myeloïde leukemie en Philadelphiachromosoom-positieve acute lymfoblastische leukemie. Ponatinib kan leiden tot allerlei, soms ernstige, ongewenste effecten zoals hematologische, gastro-intestinale en cardiovasculaire stoornissen, pneumonie, pancreatitis, musculo-skeletale pijn; arteriële en veneuze trombo-embolische stoornissen die soms fataal zijn, zijn ook beschreven. Het gaat om een weesgeneesmiddel.<sup>3</sup>

1 *Pharma Selecta* 2015;31:24-8

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34:246-50; *Australian Prescriber* 2015; 38:212-5

3 *La Revue Prescrire* 2015; 35:176-81; *Australian Prescriber* 2015; 38:2212; *Pharma Selecta* 2014; 30:12-5

## SUBSTITUTIETHERAPIE BIJ PERIOPERATIEF STOPPEN VAN ORALE ANTICOAGULANTIA

Bij chirurgische ingrepen met hoog bloedingsrisico dient men de orale anticoagulanta te stoppen. Bij patiënten met hoog trombo-embolisch risico worden de vitamine K-antagonisten tijdelijk vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht. Bij patiënten met gering trombo-embolisch risico lijkt tijdelijke substitutie van een oraal anticoagulans door een heparine met laag moleculair gewicht geen meerwaarde te bieden, en dit kan zelfs gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico.

Bij chirurgische ingrepen bij patiënten behandeld met antitrombotica wordt men geconfronteerd met het wankel evenwicht tussen het trombo-embolisch risico enerzijds en het risico van bloedingen anderzijds. De vraag rijst dan ook of de antitrombotische behandeling al dan niet moet worden voortgezet tijdens de perioperatieve periode, en of – wanneer beslist wordt het anticoagulans te stoppen – moet gestart worden met een substitutietherapie. De aanpak van de antitrombotische behandeling tijdens de perioperatieve periode werd reeds besproken in de Folia van juni 2011, december 2011 en februari 2012. Naar aanleiding van recente publicaties<sup>1,2,3</sup>, komen we terug op de vraag of substitutietherapie met een heparine met laag moleculair gewicht (*low-molecular-weight heparins* of LMWH) al dan niet moet gestart worden bij perioperatief stoppen van orale anticoagulanta.

In deze tekst wordt aangenomen dat het *trombo-embolisch risico* hoog is in volgende situaties: mechanische mitralis-, tricuspidalis- of pulmonaalklepprothese; mechanische aortaklepprothese + voorkamerfibrillatie; mitralis- of pulmonaalklepplijden + voorkamerfibrillatie; antecedenten van hartembolie of systemische embolie; recente

(< 3 maanden) diepe veneuze trombose; perifere bypass-chirurgie met antecedenten van trombose.

De *risicofactoren voor bloedingen* zijn de volgende: hypertensie > 160 mmHg, nier- of leverfunctiestoornissen, antecedenten van CVA, antecedenten van of voorbeschiktheid tot bloedingen, instabiele INR, leeftijd > 65 jaar, gebruik van antiaggregantia, NSAID's of alcohol.

De *ingrepen met een gering bloedingsrisico* zijn: extracties van maximum twee tanden, cataractchirurgie en dermatologische ingrepen.

### Vitamine K-antagonisten (VKA)

*Ingrepen met gering bloedingsrisico*

Er wordt aangenomen dat de behandeling met VKA in principe kan worden voortgezet.

*Ingrepen met hoog bloedingsrisico*

In dit geval is het nodig de VKA tijdelijk te stoppen.

- Bij patiënten met hoog trombo-embolisch risico is het nodig de VKA tijdelijk te vervangen door een LMWH.
- Bij patiënten met gering trombo-embolisch risico is het nodig de VKA tijdelijk te stoppen maar de vraag of een substitutietherapie moet gestart worden, is niet duidelijk.

1 *BMJ* 2015;351:h2391 (doi:10.1136/bmj.h2391)

2 *NEJM* 2015;373:823-33 (doi:10.1056/NEJMoa1501035)

3 *JAMA Intern. Med.* 2015; 175:1163-8 (doi:10.1001/jamainternmed.2015.1843)



lijk te beantwoorden. Er is inderdaad slechts weinig goede evidentie ter ondersteuning van de aanbevelingen hierover. De niet-gerandomiseerde studies suggereren dat substitutie niet nodig is.

- Een gerandomiseerde gecontroleerde studie (BRIDGE<sup>2</sup>) vergeleek het effect van substitutietherapie met een LMWH ten opzichte van geen substitutietherapie tijdens de perioperatieve periode. De studie werd uitgevoerd bij 1.884 patiënten met voorkamerfibrillatie (met minstens één van de volgende CHADS<sub>2</sub>-risicofactoren: linkerhartfalen, hypertensie, leeftijd > 75 jaar, diabetes, antecedenten van CVA of TIA). De patiënten met hoog trombo-embolisch risico (bv. deze met hartklepprothese of met recente antecedenten van trombo-embolisch accident) waren van de studie uitgesloten. De resultaten toonden geen statistisch significant verschil qua incidentie van trombo-embolische accidenten tussen de groep die een LMWH had gekregen en de groep die geen substitutiebehandeling had gekregen (0,3 % versus 0,4 %), maar het risico van majeure bloedingen was groter in de groep die substitutietherapie had gekregen (3,2 % versus 1,3 %).
- De resultaten van de BRIDGE-studie komen overeen met deze van de tot op heden uitgevoerde niet-gerandomiseerde studies. Een nieuwe cohortstudie<sup>3</sup> versterkte onlangs deze conclusies. Deze studie werd uitgevoerd bij 1.178 patiënten behandeld met warfarine omwille van veneuze trombo-embolie. De meerderheid van de patiënten vertoonde een gering risico van recidief. De resultaten toonden geen statistisch significant verschil qua risico van recidief van

trombo-embolie tussen de groep die een substitutietherapie kreeg en de groep die geen substitutietherapie kreeg (0 versus 0,2 %), maar het bloedingsrisico was hoger bij de patiënten die een substitutietherapie kregen (2,7 % versus 0,2 %).

### **Nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)**

Met de NOAC's is de vraag in verband met tijdelijke substitutie door een LMWH minder relevant, gezien de NOAC's een korte halfwaardetijd hebben. Dit laat toe de duur van het stoppen van de NOAC te beperken, en het effect van de behandeling treedt vlug op bij herstarten. De waarnemingen in bepaalde doeltreffendheidsstudies met NOAC's bij voorkamerfibrillatie zijn in overeenstemming met deze hypothese. Gecontroleerde studies opgezet om dit probleem te evalueren, ontbreken echter. Voor postoperatieve bloeding worden momenteel specifieke antidota ontwikkeld maar ze zijn nog niet beschikbaar in België (situatie op 29/03/16).

### **Besluit**

De resultaten van de studies die uitgevoerd werden met VKA, en het farmacokinetisch profiel van de NOAC's wijzen erop dat bij patiënten met een gering trombo-embolisch risico, tijdelijke substitutie van een oraal anticoagulans door een LMWH tijdens de perioperatieve periode geen meerwaarde biedt en zelfs kan gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico. Hoewel nog niet alle vragen definitief zijn opgelost, pleiten de huidige gegevens niet voor systematische substitutietherapie bij perioperatief stoppen van orale anticoagulantia. In elk geval dient een risicobatenanalyse te gebeuren voor elke individuele patiënt.

## ACETYLSALICYLZUUR IN LAGE DOSIS TER PREVENTIE VAN PRE-ECLAMPSIE

Bij zwangere vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie, wordt bij toediening van acetylsalicylzuur in lage dosis (60 tot 100 mg per dag) vanaf het einde van het eerste zwangerschapstrimester, een geringe vermindering gezien van het risico van pre-eclampsie, van intra-uteriene groeiachterstand en van voortijdige bevalling, maar niet van de perinatale mortaliteit. Het is echter moeilijk om in de praktijk de vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie te identificeren.

Pre-eclampsie wordt gekenmerkt door het optreden van arteriële hypertensie ( $> 140/90$  mmHg) en proteïnurie ( $> 0,3$  g/24 u) na 20 weken zwangerschap bij een vrouw die tevoren normotensief was. Pre-eclampsie is een belangrijke oorzaak van perinatale morbiditeit en mortaliteit, vandaar de interesse voor de preventie ervan. De etiologie van pre-eclampsie is niet goed bekend, en de studies over het preventief effect van acetylsalicylzuur op het optreden van pre-eclampsie gaven soms tegenstrijdige resultaten. De *Preventive Services Task Force* in de Verenigde Staten (UPSTF) heeft recent de beschikbare gegevens herzien over de doeltreffendheid en veiligheid van acetylsalicylzuur in de preventie van pre-eclampsie bij de vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie. In de meta-analyse werd een hoog risico van pre-eclampsie gedefinieerd als de aanwezigheid van minstens één van volgende risicofactoren: antecedenten van pre-eclampsie, chronische hypertensie, diabetes, nieraandoening, auto-immuunziekte, meerlingenzwangerschap.<sup>1</sup>

Uit deze meta-analyse van gerandomiseerde studies blijkt dat toediening van acetylsalicylzuur aan een dosis van 60 tot 100 mg/dag na 12 weken zwangerschap bij vrouwen met hoog risico, leidt tot een statistisch significante vermindering van het aantal gevallen van pre-eclampsie (Relatief Risico (RR) 0,76; 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,62 tot 0,95), intra-uteriene groeiachterstand (RR 0,80; 95

%-BI 0,65 tot 0,99) en voortijdige bevallingen (RR 0,86; 95 %-BI 0,76 tot 0,98), maar niet tot een vermindering van de perinatale mortaliteit. De winst in absolute cijfers is echter bescheiden: de *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 42 om 1 extra geval van pre-eclampsie te vermijden, 71 om 1 extra geval van intra-uterine groeiachterstand te vermijden, en 65 om 1 extra geval van voortijdige bevalling te vermijden. De resultaten van deze meta-analyse toonden, bij gebruik van lage doses acetylsalicylzuur, geen verhoogd risico van complicaties zoals loslating van de placenta, postpartumbloeding of bloeding bij de pasgeborene.

De resultaten van deze analyse sluiten aan bij de aanbevelingen van onder andere de Wereldgezondheidsorganisatie, de *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en de *American College of Obstetricians and Gynecologists*.

- **Bij vrouwen met een hoog risico van pre-eclampsie** (d.w.z. met antecedenten van pre-eclampsie, chronische hypertensie, diabetes, nieraandoening, auto-immuunziekte, of in geval van meerlingenzwangerschap) wordt aanbevolen om acetylsalicylzuur in lage dosis (60 tot 100 mg per dag) toe te dienen vanaf het einde van het eerste zwangerschapstrimester.

- **Bij vrouwen met matig risico van pre-eclampsie** (d.w.z. met meerdere minder ernstige risicofactoren zoals eerste zwangerschap, leeftijd  $\geq 40$  jaar, interval tussen de bevallingen

1 *Ann Intern Med.* 2014; 161: 819-26 (doi: 10.7326/M14-1884)

gen > 10 jaar, BMI  $\geq$  35, familiale anteceden-  
den van pre-eclampsie), wordt eenzelfde  
preventieve aanpak soms voorgesteld maar  
het klinisch voordeel is nog beperkter dan bij  
vrouwen met hoog risico.

- **Bij vrouwen met laag risico van pre-eclampsie** wordt inname van acetylsalicyl-  
zuur niet aanbevolen.

### Commentaar van het BCFI

Niet alle risicofactoren van pre-eclampsie zijn  
goed geëvalueerd, en in de praktijk blijft het  
moeilijk om te bepalen welke patiënten baat  
zullen hebben van acetylsalicylzuur in lage do-  
sis. In de praktijk baseert men zich vooral op  
de antecedenten van pre-eclampsie, maar men  
dient ook rekening te houden met andere fac-

toren zoals arteriële hypertensie, meerlingen-  
zwangerschap, nierziekte. In het Gecommen-  
tarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt  
vermeld dat acetylsalicylzuur af te raden is tij-  
dens de zwangerschap, onder andere omwil-  
le van vermoeden van een teratogeen effect  
gedurende het eerste zwangerschapstrimes-  
ter en van het bloedingsrisico bij de moeder,  
de foetus en de pasgeborene bij inname van  
acetylsalicylzuur tijdens het derde zwanger-  
schapstrimester. Met de lage doses acetylsali-  
cylzuur zoals deze gebruikt ter preventie van  
pre-eclampsie, zijn er geen aanwijzingen voor  
een verhoogd bloedingsrisico tijdens de beval-  
ling. Uit voorzorg wordt toch aanbevolen om  
de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen  
vóór de voorziene bevallingsdatum te stoppen.

---

## GEBRUIK VAN ANTIDIABETICA TIJDENS DE RAMADAN

Op 6 juni 2016 start voor de moslims de jaar-  
lijkse ramadan, een maand van vasten van zons-  
opgang tot zonsondergang. In vroegere Folia  
werd aandacht besteed aan de problematiek  
van geneesmiddelen die meerdere malen daags  
moeten worden ingenomen [zie Folia mei  
2013]. Wat bij het moeilijke probleem van dia-  
betes? <sup>1</sup> In principe moet aan diabetespatiënten  
altijd geadviseerd worden niet te vasten.

- Vasten dient te worden afgeraden aan pa-  
tiënten met type 1-diabetes, onstabiele of  
slecht gecontroleerde diabetes en zwangere  
vrouwen met diabetes.

- Bij patiënten met type 1- of type 2-diabe-  
tes die met **insuline** worden behandeld, dient  
dosisaanpassing (basale en preprandiale insu-  
line) en regelmatige (zelf)controle van de gly-  
kemie te gebeuren, en eventueel dient men

over te gaan naar een ander type insuline, in  
overleg met de endocrinoloog.

- **Metformine** heeft in het algemeen de voor-  
keur als orale behandeling, en dit geldt ook bij  
personen die vasten. Het risico van hypoglykemie  
is gering. Een driemaal daagse inname kan wor-  
den vervangen door een tweemaal daagse inname.

- **Hypoglykemiërende sulfamiden en gli-  
niden** worden, gezien het hoge risico van hypo-  
glykemie, best vermeden en, indien toch gebruikt,  
wordt tijdelijke halvering van de dosis aangeraden.

- **Glitazonen, gliptines en incretine-  
mimetica** geven een gering risico van hy-  
poglykemie en vereisen geen dosisaanpassing.

- **Gliflozinen** worden, gezien de nog geringe  
ervaring bij personen die vasten en het risico  
van dehydratie en van keto-acidose [zie Folia  
september 2015], niet aanbevolen.

---

1 *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;3:e000108 (doi:10.1136/bmjdr-2015-000108) (via [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477152/pdf/bmjdr-2015-000108.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477152/pdf/bmjdr-2015-000108.pdf)); [www.diabetesfederatie.nl/images/DIAB-1139439-0001\\_diabetes-en-ramadan\\_brochure2015\\_inclDisclaimerV2.pdf](http://www.diabetesfederatie.nl/images/DIAB-1139439-0001_diabetes-en-ramadan_brochure2015_inclDisclaimerV2.pdf); [www.diabetesfederatie.nl/images/DIAB-1139439-0001\\_diabetes-en-ramadan\\_medicatiekaart2014.pdf](http://www.diabetesfederatie.nl/images/DIAB-1139439-0001_diabetes-en-ramadan_medicatiekaart2014.pdf); *Diabetic Medicine (early online)* publicatie 25/2/16; doi: doi:10.1111/dme.13080

