

# HART & SLAGADERS

P 206097 | AFGIFTEKANTOOR BRUSSEL X

Exemplaar voorbehouden aan het MEDISCH CORPS  
TIJDSCHRIFT VAN DE BELGISCHE CARDIOLOGISCHE LIGA

02/2017

EDITO

## SYMPOSIUM CARDIO 017: EEN TERUGBLIK

DR. LUC MISSAULT, CARDIOLOOG EN  
VOORZITTER WETENSCHAPPELIJK COMITÉ BELGISCHE CARDIOLOGISCHE LIGA

Op 13 mei 2017 verzamelden ruim 200 Belgische artsen te Brussel voor het jaarlijkse symposium georganiseerd door de Belgische Cardiologische Liga in samenwerking met Domus Medica. Zoals elk jaar lag daarbij de focus op de praktische benadering van de hartpatiënt in de huisartsgeneeskunde. De eerste sessie werd geopend met een klinische casus omtrent hartfalen gebracht door Dr De Smedt (Domus Medica). Prachtige plaatjes omtrent echocardiografie bij hartfalen kregen we daarna voorgeschoteld door Prof. Shivalkar uit Antwerpen. Naast de klinische aanpak door de huisarts is het duidelijk dat de echocardiografie de technische hoeksteen vormt voor de cardiologische benadering van hartfalen. Dr. Dupont gaf ons een uitstekend overzicht omtrent de therapeutische aanpak waarbij nieuwe therapie met ARNI (Angiotensine receptor blokker / neprilysin inhibitoren) en intraveneuze ijzertherapie als meest in het oog springende nieuwe elementen werden gebracht.

Tijdens de tweede sessie keerden we nog eens terug naar de getrouwe hypertensie: fibromusculaire displasie (Prof Vander Niepen), therapie (Dr Heuten) en een nieuwe globale visie op hypertensie (Prof Rietzschel).

De sessie reanimatie werd 'onverwacht' onderbroken door een gesimuleerde hartstilstand waarbij een excellente 'live' demonstratie werd gegeven door de ploeg van het Brusselse Sint-Pieter ziekenhuis. Aanvullend gaf Dr Ameloot een verhelderende lezing omtrent de belangrijkste aspecten van reanimatie. Wisselwerking tussen genetisch risico en gezonde levensstijl met betrekking tot cardiovasculaire ziekte werd besproken door ondergetekende waarna Dr Van Assche ons de guidelines voor cardiovasculaire preventie uitlegde.

Dr Mia Honinckx van het RIZIV zette de kers op de taart door ons een uitstekende lezing te geven omtrent de werking van het Fonds voor Medische Ongevallen alsook omtrent de definitie medisch ongeval met of zonder aansprakelijkheid. ||

INHOUD

I **EDITO**  
Symposium  
Cardio 017:  
een terugblik

II **MEDISCH ARTIKEL**  
Meting van de fractional  
flow reserve: nieuwe  
gegevens

## MEDISCH ARTIKEL

# METING VAN DE FRACTIONAL FLOW RESERVE: NIEUWE GEGEVENS

DR. JEAN-CLAUDE LEMAIRE EN DR. ERIC TISON

Door de Fractional Flow Reserve (FFR) te meten kan men op een eenvoudige manier de functionele weerslag van een kransslagaderlaesie evalueren. Er is een duidelijke correlatie tussen deze meetgegevens en de gegevens uit de gebruikelijke functionele ischemieproeven (klassieke inspanningsproef, farmacologische stressechografie, scintigrafie).

Het belang van deze meting werd meer bepaald aangetoond in het onderzoek FAME (FFR versus Angiography for Multivessel Evaluation). In dit onderzoek werden 1.005 patiënten met meerdere vernauwde vaten willekeurig verwezen naar angioplastiek op basis van de resultaten van de FFR-meting of naar angioplastiek op grond van louter angiografische karakteristieken.

Vernauwingen waarvoor a priori angioplastiek noodzakelijk was, waren nog voor de willekeurige indeling in groepen vastgesteld op grond van de angiografie. Bij de patiënten die in de groep angioplastiek alleen werden ingedeeld, werden al die vernauwingen verwijfd, maar in de groep angioplastiek met FFR-meting werden alleen de vernauwingen met een FFR < 0,8 verwijfd.

## Meting van de Fractional Flow Reserve

Het principe bestaat erin dat men de hemodynamische weerslag van een kransslagadervernauwing kwantificeert door bij maximale vaatverwijding door toediening van adenosine de verhouding te bepalen tussen de gemiddelde aortadruk en de druk voorbij de vernauwing, gemeten met behulp van een transstenotisch ingebrachte sensor.

Indien de vernauwing geen belemmering vormt voor de stroming van het bloed, is de prestenotische druk gelijk aan de poststenotische en is de verhouding bijgevolg 1.

Een vernauwing wordt als hemodynamisch significant beschouwd wanneer de verhouding < 0,8 is, wat overeenkomt met een drukvermindering met 20% voorbij de vernauwing.

Rekening houden met de gegevens van de FFR-meting leidde na één jaar tot een verlaging met 5,1 % van het risico dat zich een van de incidenten voordeed die samen het voornaamste beoordelingscriterium vormden (overlijden, myocardinfarct zonder fatale afloop en revascularisatie), namelijk 18,3% versus 13,2%;  $p = 0,02$ ). Bovendien daalde het aantal gebruikte stents ( $2,8 \pm 1,0$  versus  $1,9 \pm 1,3$ ;  $p < 0,001$ ), de hoeveelheid ingespoten contraststof, de kostprijs van de procedure en de eraan bestede tijd zonder dat wat angineuze symptomen betreft enig verschil kon worden vastgesteld tussen beide groepen.

Terwijl in de pathologie met meerdere vernauwde vaten lange tijd het dogma heerste dat men moest streven naar een angiografisch gezien zo compleet mogelijke revascularisatie (anatomische benadering), helde dit onderzoek veeleer over naar een revascularisatie die beperkt blijft tot de hemodynamisch significante laesies (functionele benadering). Deze nieuwe benadering werd geratificeerd door te verschijnen in de Europese aanbevelingen van 2010 inzake revascularisatie.

Ter gelegenheid van de jaarvergadering van het American College of Cardiology (Washington DC, 17-19 maart 2017) werden meerdere onderzoeken gepresenteerd die de informatie over de bijdrage van de FFR-meting aanvullen.

## COMPARE-ACUTE

Bij ongeveer 50% van de patiënten die een infarct krijgen met ST-elevatie (ST+) geeft de coronarografie één of meer angiografisch significante vernauwingen ( $\geq 50\%$ ) te zien op één of meer kransslagadertakken zonder verband met het infarct; wat men in een dergelijk geval moet doen blijft stof voor discussie.

Eerste elementen voor een antwoord kwamen van de onderzoeken PRAMI (DS Wald et al. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1115-23) en CvLPRIT (AH Gerschlick et al. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 963-72), die hebben aangetoond dat bij patiënten met meerdere vernauwde vaten die een ST+ infarct kregen beter resultaat werd verkregen met een onmiddellijke agressieve behandeling op grond van het angiografisch uitzicht dan met een conserverende behandeling die bestaat in een optimale behandeling met medicijnen bij wijze van eerste therapie,





eventueel in een tweede fase aangevuld met een revascularisatie, afhankelijk van de klinische symptomen en de uitingen van ischemie.

Het onderzoek DANAMI-3-PRIMULTI ([T Engström et al. Lancet. 2015; 386: 665-71](#)) betrof dan weer patiënten met meerdere vernauwde vaten en ST+ infarct bij wie de verantwoordelijke vernauwing aanvankelijk al was verwijfd. Willekeurig werden zij in twee groepen ingedeeld: de ene werd naar huis gestuurd met een optimale behandeling met medicijnen, bij de andere werd eerst nog een nieuwe angiografie verricht en werden de vernauwingen verwijfd die geen verband hielden met het infarct maar op grond van de FFR wel hemodynamisch significant waren. Deze tweede manier van werken bleek een beter resultaat op te leveren wat incidenten achteraf betreft (overlijden door om het even welke oorzaak, nieuw infarct zonder dodelijke afloop en revascularisatie in verband met uitingen van ischemie).

In tabel 1 staan de voornaamste gepresenteerde resultaten.

#### Incidentie (%) van de MACCE en van elk van de onderdelen na 12 maand in beide groepen van het gerandomiseerd onderzoek COMPARE-ACUTE

	agressief n = 295 450 laesies	conserverend n = 590 856 laesies	HR	p
MACCE	7,8	20,5	0,35	< 0,001
Overlijden alle oorzaken	1,3	1,7	0,80	0,70
Cardiovasculair overlijden	1,0	1,0	-	-
Nieuw infarct	2,4	4,7	0,50	0,10
Revascularisaties	6,1	17,5	0,32	< 0,001
Cerebrovasc. incidenten	0,0	0,7	-	-

Globaal genomen helt het onderzoek dus over in het voordeel van onmiddellijke complete revascularisatie op grond van de FFR-meting, maar dat resultaat valt in wezen toe te schrijven aan een vermindering van het aantal revascularisaties achteraf. De resultaten inzake overlijden en infarct wijzen in de goede richting maar halen niet de statistische significantie. Er loopt nu een omvangrijker onderzoek ([NCT01740479](#)) dat het mogelijk zou moeten maken uit te maken of deze benadering ook voordelig uitpakt op de "harde" criteria.

In afwachting valt alleszins te signaleren dat er bovendien sprake is van een significant geringer aantal ziekenhuisopnamen wegens hartproblemen, 4,4% versus 8,0% (relatief risico 0,54,  $p = 0,04$ ), dat de bijkomende verwijdingen niet gepaard gaan met

Het internationaal multicentrisch prospectief onderzoek COMPARE-ACUTE vult die verworven kennis aan door bij 885 stabiele patiënten met meerdere vernauwde vaten en een ST+ infarct na 1:2 randomisering volgende behandelingen met elkaar te vergelijken:

- onmiddellijke agressieve behandeling met complete revascularisatie aan de hand van de FFR-meting (agressieve groep,  $n = 295$ ),
- behandeling beperkt tot de vernauwing die verband houdt met het infarct, optimale therapie met medicijnen en later ( $\geq 45$  dagen) eventueel een revascularisatie, afhankelijk van de klinische symptomen en uitingen van ischemie (conserverende groep,  $n = 590$ ).

In deze groep werd de FFR-meting wel verricht maar niet bekendgemaakt.

Het voornaamste evaluatiecriterium is, na 12 maanden, de optelling van overlijdens door alle oorzaken, nieuwe infarcten, revascularisaties en cerebrovasculaire incidenten gegroepeerd onder de benaming MACCE.

een significante toename van aanzienlijke bloedingen of bloedingen zonder meer en dat het gemiddelde verschil in proceduretijd tussen de agressieve groep en de conserverende groep niet groter is dan zowat zes minuten.

Een andere manier om deze resultaten te interpreteren is de aandacht richten op het feit dat niet meteen ingrijpen bij laesies die wijzen op een  $FFR > 0,8$  een benadering is die perfect mogelijk is en zonder risico voor de patiënten.

Voor meer details verwijzen we naar het onderzoek zelf ([PC Smits et al. N Engl J Med. 2017; 376: 1234-44](#)) en naar de begeleidende redactionele tekst ([L Køber. N Engl J Med 2017; 376: 1282-4](#))



# NIEUW!

## Peramteva® De kracht van PERINDOPRIL & AMLODIPINE

120  
tabs

voordelig voor uw patiënt



	Verpakking	Publiekprijs	Remgeld	Remgeld Omnio
5 mg/5 mg	30 tabs	16,19€	4,04€	2,43€
	120 tabs	37,60€	9,92€	5,90€
5 mg/10 mg	120 tabs	51,12€	13,14€	7,81€
	30 tabs	19,47€	5,17€	3,10€
10 mg/5 mg	120 tabs	59,68€	14,80€	9,01€
	30 tabs	20,98€	5,69€	3,42€
10 mg/10 mg	120 tabs	73,21€	14,80€	9,80€

**NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Peramteva® 5 mg/5 mg Tabletten Peramteva® 5 mg/10 mg Tabletten Peramteva® 10 mg/5 mg Tabletten Peramteva® 10 mg/10 mg Tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke tablet bevat 5 mg perindopril toсилаat overeenkomend met 3,4 mg perindopril *in situ* omgezet tot perindopril natrium en 6,935 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 3,4 mg amlodipine. Elke tablet bevat 5 mg perindopril toсилаat overeenkomend met 3,4 mg perindopril *in situ* omgezet tot perindopril natrium en 13,87 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine. Elke tablet bevat 10 mg perindopril toсилаat overeenkomend met 6,8 mg perindopril *in situ* omgezet tot perindopril natrium en 6,935 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine. Elke tablet bevat 10 mg perindopril toсилаat overeenkomend met 6,8 mg perindopril *in situ* omgezet tot perindopril natrium en 13,87 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine. **Hulpstof met bekend effect:** Elke tablet bevat 41,672 mg lactosemonohydraat. Elke tablet bevat 41,672 mg lactosemonohydraat. Elke tablet bevat 83,344 mg lactosemonohydraat. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**FARMACEUTISCHE VORM** Tablet. (5 mg/5 mg) Witte, ovale, biconvexe tablet, met de inscriptie "5/5" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde. Afmetingen: ongeveer 4,3 mm breed en 8,1 mm lang. (5 mg/10 mg) Witte, vierkantige, biconvexe tablet, met de inscriptie "5/10" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde. Afmetingen: ongeveer 6,2 mm breed en 6,2 mm lang. (10 mg/5 mg) Witte, ronde, biconvexe tablet, met de inscriptie "10/5" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde. Afmetingen: ongeveer 6,9 mm in diameter. (10 mg/10 mg) Witte, ronde, biconvexe tablet, met de inscriptie "10/10" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde. Afmetingen: ongeveer 8 mm in diameter. **KLINISCHE GEGEVENS** **Therapeutische indicaties** Peramteva is geïndiceerd als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie en/of stabiele coronaire hartziekte bij patiënten die al onder controle zijn met perindopril en amlodipine tegelijk toegevend in dezelfde dosering. **Dosering en wijze van toediening** **Dosering** De vaste dosiscombinatie is niet geschikt voor de initiële behandeling. Als een verandering van de dosering vereist is, kan de dosis van de combinatie perindopril en amlodipine gewijzigd worden of individuele titratie van een vrije combinatie kan overwogen worden. **Speciale populaties Nierfunctiestoornis en ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)** De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen en bij patiënten met nierfalen. Bijgevolg moet de gebruikelijke medische follow-up een frequente monitoring van creatinine en kalium omvatten. De combinatie van perindopril en amlodipine mag toegediend worden aan patiënten met een Cl<sub>cr</sub> ≥ 60 ml/min, en is niet geschikt voor patiënten met een Cl<sub>cr</sub> < 60 ml/min. Bij deze patiënten wordt een individuele dosisstrategie met de monocomponenten aanbevolen. Amlodipine in gelijke dosissen gebruikt bij oudere of jongere patiënten wordt even goed verdragen. De normale doseringsschema's worden aanbevolen bij ouderen, maar het verhogen van de dosis moet met voorzichtigheid gebeuren. Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine zijn niet gecorreleerd met de graad van nierfunctiestoornis. Amlodipine is niet dialyseerbaar. Het gelijktijdig gebruik van perindopril en amlodipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). **Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2)** Er zijn geen doseringaanbevelingen vastgesteld voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis; daarom moet de dosis zorgvuldig geselecteerd worden en moet gestart worden aan de ondergrens van het doseringsbereik (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Om de optimale startdosis en onderhoudsdosis te vinden bij patiënten met leverfunctiestoornis, moeten de patiënten individueel getitreerd worden met behulp van de vrije combinatie van amlodipine en perindopril. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moet amlodipine gestart worden in de laagste dosis en langzaam getitreerd worden. **Pediatrie patiënten** De combinatie van perindopril en amlodipine mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten omdat de werkzaamheid en de tolerantie van perindopril en amlodipine, in combinatie, niet zijn vastgesteld bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 5.1). **Wijze van toediening** Orale toediening. Eén tablet per dag als eenmalige dosis, bij voorkeur in te nemen 's morgens en voor een maaltijd. **CONTRA-INDICATIES** - Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere ACE-remmers of dihydropyridine derivaten, - Voorgeschiedenis van angio-oedeem in associatie met een vroegere behandeling met ACE-remmers, - Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem, - Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6). - Ernstige hypotensie, - Shock, inclusief cardiogene shock, - Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bijv. hooggradige aortastenose), - Hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct. - Het gelijktijdig gebruik van perindopril en geneesmiddelen die amlodipine bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

**BIJWERKINGEN** a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel Perindopril Het veiligheidsprofiel van perindopril komt overeen met het veiligheidsprofiel van ACE-remmers: De meest frequente bijwerkingen die worden gerapporteerd in klinische trials en die werden waargenomen bij perindopril zijn: duizeligheid, hoofdpijn, parasthesie, vertigo, gezichtsstoornissen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, dysgeusie, dyspnoe, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierkrampen en asthenie. **Amlodipine** De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, opvliegers, buikpijn, misselijkheid, zwelling van de enkels, oedeem en vermoeidheid. b) Tabel van bijwerkingen De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met perindopril of amlodipine apart toegevend en worden volgens de MedDRA classificatie gerangschikt per lichaamssysteem en volgens de volgende frequentie: Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1000); niet bekend (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). MedDRA Systeem/Orgaanklasse Bijwerkingen Frequentie **Amlodipine Perindopril Bloed- en lymfestelselaandoeningen** Eosinofiele **Amlodipine - Perindopril Soms**\* Leukopenie/Neutropenie (zie rubriek 4.4) **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Zeer zelden** Agranulocytose of pancytopenie (zie rubriek 4.4) **Amlodipine - Perindopril Zeer zelden** Trombocytopenie (zie rubriek 4.4) **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Zeer zelden** Hemolytische anemie bij patiënten met een aangeboren G-6PDH-deficiëntie (zie rubriek 4.4) **Amlodipine - Perindopril Zeer zelden** Daling van hemoglobine en hematocriet **Amlodipine - Perindopril Zeer zelden** Immuunsystemeaandoeningen Allergische reacties **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Soms** Voedings- en stofwisselingsstoornissen Hyperglykemie **Amlodipine Zeer zelden Perindopril - Hypoglykemie** (zie rubrieken 4.4 en 4.5) **Amlodipine - Perindopril Soms**\* Hyponatriëmie **Amlodipine - Perindopril Soms**\* Hyperkaliëmie reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4) **Amlodipine - Perindopril Soms**\* Psychische stoornissen Slapeloosheid **Amlodipine Soms Perindopril - Stemtingsveranderingen** (inclusief angst) **Amlodipine Soms Perindopril Soms** Depressie **Amlodipine Soms Perindopril - Slaapstoornissen** **Amlodipine Soms Perindopril Zeer zelden** Zenuwstelselaandoeningen Slaperigheid (vooral in het begin van de behandeling) **Amlodipine Vaak Perindopril Soms**\* Duizeligheid (vooral in het begin van de behandeling) **Amlodipine Vaak Perindopril Vaak** Hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling) **Amlodipine Vaak Perindopril Vaak** Dysgeusie **Amlodipine Soms Perindopril Vaak Perindopril Vaak** Braken **Amlodipine Soms Perindopril Vaak Perindopril Vaak** Tremor **Amlodipine Soms Perindopril - Hypo-esthesie** **Amlodipine Soms Perindopril - Perifere neuropathie** **Amlodipine Zeer zelden Perindopril - Extrapyramidale stoornis** **Amlodipine Niet bekend Perindopril - Vertigo** **Amlodipine - Perindopril Vaak** **Oogaandoeningen** Visusstoornissen (inclusief diplopie) **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** **Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen** Tinnitus **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** Hartaandoeningen Palpitaties **Amlodipine Vaak Perindopril Soms**\* Angina pectoris **Amlodipine - Perindopril Zeer zelden** Myocardinfarct mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoog-risico patiënten (zie rubriek 4.4) **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Zeer zelden** Aritmie (met inbegrip van bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie) **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Zeer zelden** Tachycardie **Amlodipine - Perindopril Soms**\* Bloedvataandoeningen Flushing **Amlodipine Vaak Perindopril - Hypotensie** (en effecten gerelateerd aan hypotensie) **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** Beroepte mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoog-risico patiënten (zie rubriek 4.4) **Amlodipine - Perindopril Zeer zelden** Vasculitis **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Soms**\* **Ademhalingsstelsel-, borstkas- of mediastinum-aandoeningen** Dyspneu **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** Rhinitis **Amlodipine Soms Perindopril Zeer zelden** Hoest **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Vaak** Bronchospasmen **Amlodipine - Perindopril Soms** Eosinofiele pneumonie **Amlodipine - Perindopril Zeer zelden** **Maagdarmstelselaandoeningen** Tandvleeshyperplasie **Amlodipine Zeer zelden Perindopril - Buikpijn, misselijkheid** **Amlodipine Vaak Perindopril Vaak** **Braken** **Amlodipine Soms Perindopril Vaak Perindopril Vaak** **Dyspepsie** **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** **Veranderde stoelganggewoonten** **Amlodipine Soms Perindopril - Droge mond** **Amlodipine Soms Perindopril Soms** Diarree, constipatie **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** **Pancreatitis** **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Zeer zelden** **Gastritis** **Amlodipine Zeer zelden Perindopril - Dysgeusie** **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** **Lever- en galandaandoeningen** Hepatitis, geelzucht **Cytolytische of cholestatische hepatitis** (zie rubriek 4.4) **Amlodipine Zeer zelden Perindopril - Zeer zelden** Verhoogde leverenzymen (meestal consistent met cholestase) **Amlodipine Zeer zelden Perindopril - Huid- en onderhuidaandoeningen** Oedeem van Quincke **Angio-oedeem** van gezicht, extremiteten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4) **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Zeer zelden Perindopril - Perindopril Soms** Erythema multiforme **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Zeer zelden** Alopecia **Amlodipine Soms Perindopril - Purpura** **Amlodipine Soms Perindopril - Verkleuring van de huid** **Amlodipine Soms Perindopril - Hyperhidrosis** **Amlodipine Soms Perindopril Soms** Pruritus **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** Huiduitslag, exanthem **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** **Urticaria** **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Soms** Stevens-Johnson Syndroom **Amlodipine Zeer zelden Perindopril - Exfoliatieve dermatitis** **Amlodipine Zeer zelden Perindopril - Fotosensibiliteit** **Amlodipine Zeer zelden Perindopril Soms**\* Verergering van psoriasis **Amlodipine - Perindopril Zelden** **Pemfigoid** **Amlodipine - Perindopril Soms**\* **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen** Zwelling van de enkels **Amlodipine Vaak Perindopril - Artralgie, myalgie** **Amlodipine Soms Perindopril Soms**\* **Spierkrampen** **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** **Rugpijn** **Amlodipine Soms Perindopril - Nier- en urinewegaandoeningen** Mictiestoornissen, nycturie, toegenomen mictiefrequentie **Amlodipine Soms Perindopril - Nierfunctiestoornis** **Amlodipine - Perindopril Soms** Acuut nierfalen **Amlodipine - Perindopril Zeer zelden** **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen** Impotentie **Amlodipine Soms Perindopril Soms** Gynaecomastie **Amlodipine Soms Perindopril - Erectieproblemen** **Amlodipine - Perindopril Soms** **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** Oedeem **Amlodipine Vaak Perindopril Soms**\* Vermoeidheid **Amlodipine Vaak Perindopril - Pijn** op de borst **Amlodipine Soms Perindopril Soms**\* Asthenie **Amlodipine Soms Perindopril Vaak** **Pijn** **Amlodipine Soms Perindopril - Malaise** **Amlodipine Soms Perindopril Soms**\* **Pyrexie** **Amlodipine - Perindopril Soms**\* **Onderzoeken** Gewichtstoename, gewichtsafname **Amlodipine Soms Perindopril - Verhoging van serumbilirubine en leverenzymen** **Amlodipine - Perindopril Zelden** Verhogingen van bloedureum en serumcreatinine (zie rubriek 4.4) **Amlodipine - Perindopril Soms**\* **Letsel, intoxicaties en verlichtingngewichtafname** **Amlodipine - Perindopril Soms**\* **Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage** Aanvullende informatie in verband met amlodipine Uitzonderlijke gevallen van extrapiramideal syndroom zijn gemeld met calciumkanaalblockers. 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. Bloerpeesoefeningen 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: adverse@drugsreactions@fagg-atmps.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/5 mg: BE451537, 5 mg/10 mg: BE451546, 10 mg/5 mg: BE451555, 10 mg/10 mg: BE451564 **AFLIVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 11/2016.



### Van FFR naar iFR

We brachten u al meteen in herinnering dat de meting van de FFR gebeurt bij maximale vaatverwijding door toediening van adenosine, maar dat wordt niet altijd goed verdragen door de patiënt en houdt het risico van een licht maar soms ook ernstig incident in. Er zijn dan ook auteurs die zich zijn gaan afvragen of het niet mogelijk zou zijn de informatie die FFR levert te verkrijgen met behulp van een techniek waarvoor geen inspuiting van adenosine vereist is (instant wave-free ratio of iFR) en die de verhouding tussen de twee betreffende drukwaarden berekent in de diastolische fase, die tenslotte overeenkomt met een verwijdingsfase die men fysiologisch zou kunnen noemen. Twee onderzoeken werden voorgesteld: DEFINE-FLAIR en iFR-SWEDEHEART.

De hypothese bij het gerandomiseerd onderzoek **DEFINE FLAIR** was dat het gebruik van iFR of FFR voor het sturen van de angioplastiek bij kransslagaderpatiënten gelijke resultaten zou opleveren met betrekking tot de grote cardiovasculaire accidenten (MACE) na één jaar (overlijdens, infarcten zonder dodelijke afloop en niet-geplande revascularisaties samengeteld). De

laesies werden verwijd bij  $FFR < 0,80$  of  $iFR < 0,89$ . Het ging om een non-inferioriteitsonderzoek waarbij de marge was vastgelegd op een maximale variatie van 3,4%.

De voorgestelde resultaten hebben betrekking op 2.492 patiënten (stabiele angor 80%, acuut coronair syndroom 15%) en slaan op een follow-up van 12 maanden, terwijl een bijkomende follow-up gepland is op 5 jaar.

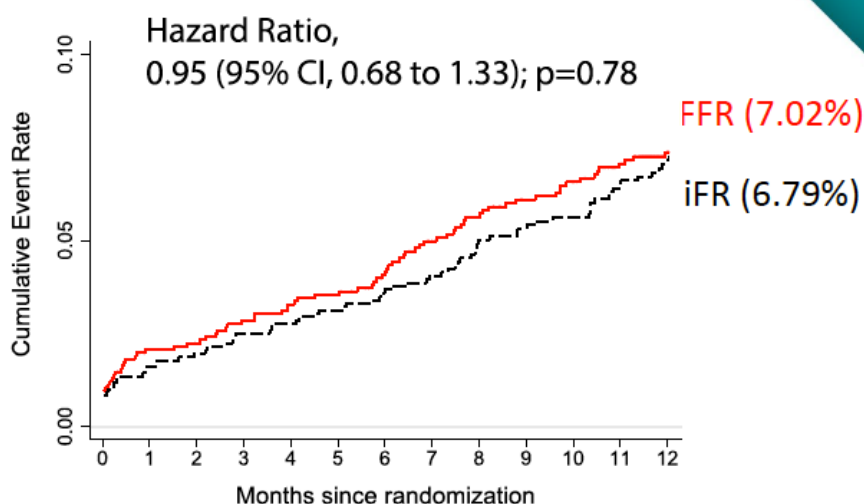
De angioplastiek werd in 72% van de gevallen via de onderarmslagader verricht, in 53% van de gevallen had de ingreep betrekking op de voorste interventriculaire tak en het gemiddeld aantal geëvalueerde bloedvaten per patiënt bedroeg ongeveer 1,5.

De iFR leidde tot verwijding van 45% van de laesies terwijl 53% werd verworpen, tegenover respectievelijk 50% en 47% met de FFR, waarbij de verschillen significant waren.

Na één jaar is er wat samengetelde grote cardiovasculaire incidenten betreft geen verschil tussen iFR en FFR als leidraad, niet voor de globale populatie (respectievelijk 6,79% en 7,02%, figuur 1) en ook niet voor de patiënten bij wie niet werd verwijd (respectievelijk 4,70% en 6,14%,  $p = 0,26$ ).

Figuur 1

## Primary endpoint (MACE) iFR equivalent to FFR with less PCI and CABG



### DEFINE FLAIR

Evenmin werd tussen iFR en FFR een significant verschil vastgesteld voor elk van de drie onderdelen van het voornaamste beoordelingscriterium.

Dat iFR als leidraad niet inferieur is wat cardiovasculaire incidenten betreft moet worden geplaatst in de context van

- een geringer gebruik van verwijdingen of overbruggingen
- een betere tolerantie van de iFR-procedure, die globaal genomen tien keer minder onaangename symptomen veroorzaakt (3,1% versus 30,8%;  $p < 0,001$ ), in het bijzonder dyspneu (1,0% versus 20,0%), pijn in de borstkas (1,5% versus 7,2%),



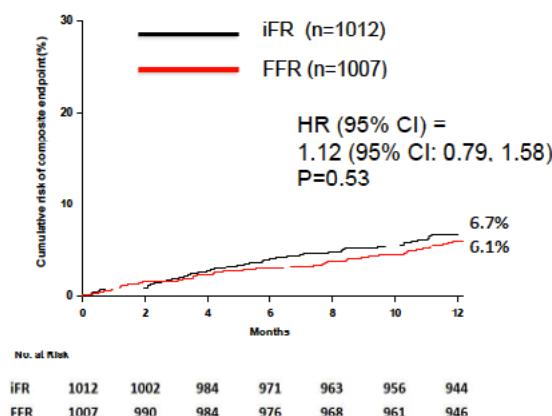
ritmestoornissen (0,2% versus 4,8%) en lage bloeddruk (0,3% versus 1,0%)

- een kortere proceduretijd (mediane vermindering met vier en een halve minuut).

**iFR-SWEDEHEART** is een zeer gelijkaardig Zweeds multicentrisch gerandomiseerd onderzoek, met dezelfde hypothese van non-inferioriteit van iFR in vergelijking met FFR (marge vastgelegd op 3,2%), dezelfde drempelwaarden om te verwijderen of te verwerpen, hetzelfde voornaamste beoordelingscriterium geëvalueerd na twaalf maand. Dit onderzoek betrof 2.037 patiënten (stabiele angor 62%, onstabiele angor 20%, infarctus zonder ST-elevatie 17%). Angiografische vernauwingen van 30 tot 80% kwamen in aanmerking voor de functionele evaluatie.

Figuur 2

## Primary Endpoint at 12 months (Death, MI, Unplanned revascularization)



De vaststellingen zijn in alle geteste subgroepen homogeen. Bij patiënten die niet werden verwijld maar met medicijnen werden behandeld, is het aantal ongeplande revascularisaties volkomen identiek bij de twee manieren van werken (2,5%). Ook hier blijkt het voornaamste voordeel het comfort van iFR, 3% onaangename symptomen tegenover 68,3% met FFR ( $p < 0,0001$ ).

Dat maakt samen twee onderzoeken die besluiten dat iFR niet inferieur is voor het opsporen van patiënten die verwijding behoeven, met als bijkomend

Er werden iets meer laesies geëvalueerd met iFR dan met FFR, respectievelijk 1,55 en 1,43 en minder functioneel significante laesies met iFR (29,2%) dan met FFR (36,8%), wat waarschijnlijk een rol speelt bij het grotere aantal stents dat werd aangebracht bij patiënten in de FFR-groep (1,73) dan in de iFR-groep (1,58). Na functionele evaluatie schommelen de revascularisatiepercentages tussen 53 en 56% en de resultaten zijn op elk vlak vergelijkbaar met de resultaten van het voorgaande onderzoek. Bevestiging van de non-inferioriteit van iFR in vergelijking met FFR, zowel met betrekking tot het voornaamste beoordelingscriterium (respectievelijk 6,7 versus 6,1; relatief risico 1,12,  $p = 0,53$ , figuur 2) als wat elk van de onderdelen daarvan afzonderlijk betreft.



voordeel het veel grotere comfort in vergelijking met de FFR-aanpak.

Voor alle details verwijzen we naar het nummer van het New England Journal of Medicine van 11 mei, waarin de onderzoeken DEFINE-FLAIR ([JE Davies et al. N Engl J Med. 2017; 376: 1824-34](#)) en iFR-SWEDEHEART ([M Götzberg et al. N Engl J Med. 2017; 376: 1813-23](#)) worden besproken en ook de begeleidende redactionele tekst staat ([DL Bhatt. N Engl J Med 2017; 376: 1879-81](#)).



**HART & SLAGADERS**  
Tijdschrift van de Belgische  
Cardiologische Liga

**Erevoorzitter :**  
M. Jean-Pierre Willaert

**Algemeen directeur :**  
Dr Freddy Van de Casseye

**Afgevaardigd Beheerder :**  
M. Thierry Pierard

**Wetenschappelijke raad :**  
Dr. Luc Missault (AZ Sint-Jan Brugge), voorzitter  
Dr M. de Pauw / Prof. Dr. E. Rietzschel (UGent)  
Prof. Dr. L. Piérard (ULg)  
Prof. Dr. J.L. Vandenbossche (ULB)  
Prof. Dr. C. Vrints (UA)  
Dr T. Vanassche (KUL)  
Prof. Dr. D. Schoors (VUB)  
Dr G. Van Camp (OLV Aalst)  
Prof. Dr. P. Chenu (UCL)  
Dr Patrick Lovens / Dr J. Vanderstraeten (SSMG)  
Dr. Jos De Smedt (Domus Medica)

**Redactiecomité :**  
Dr Jean-Claude Lemaire  
Dr Luc Missault  
Prof. Em. Christian Brohet  
Prof. Em. Pierre Block  
Prof. Em. D.L. Clement  
Dr Freddy Van de Casseye  
Cécile Gasparri

**Verantwoordelijke uitgever :**  
Dr Freddy Van de Casseye  
Elyzeese-Veldenstraat 63  
1050 Brussel

Jaarabonnement : 15 Eur  
BE73 0012 0738 4460

Giften vanaf 40 Eur (fiscaal  
aftrekbaar) : BE80 0010 6651 3077

Cette revue paraît également  
en français («Coeur & Artères»)

De Belgische Cardiologische  
Liga is niet verantwoordelijk voor  
de inhoud van de publiciteiten

**BELGISCHE  
CARDIOLOGISCHE LIGA**

Elyzeese-Veldenstraat 63  
1050 Brussel

Tel.: 02/649 85 37  
Fax: 02/649 28 28

info@liguecardiologica.be

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

Alle reproductierechten  
voorbehouden