

# HART & SLAGADERS

P 206097 | AFGIFTEKANTOOR BRUSSEL X

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

03/2017

## MEDISCH ARTIKEL

# SGLT2-INHIBITOREN BIJ DE BEHANDELING VAN TYPE 2-DIABETES: CARDIOVASCULAIRE EFFECTEN

Y. TAES, ENDOCRINOLOGIE. AZ SINT-JAN BRUGGE-OOSTENDE AV

Type 2-diabetes is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekte (myocardinfarct, vaatlijden, cerebrovasculair accident, ...) en microvasculaire aandoeningen (retinopathie, nefropathie). Een strikte glycemiecontrole heeft een duidelijke risicoreductie van microvasculaire complicaties aangetoond in meerdere grotere follow-up studies.

Het effect van de verschillende antidiabetica op de macrovasculaire complicaties is echter niet eenduidig en de gegevens zijn globaal beperkt. Glitazones zijn vanuit bepaalde studies zelfs geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico. Voor metformine werd vanuit de UKPDS een voordeel aangetoond bij obese patiënten. De LEADER studie met liraglutide, een injecteerbare GLP-1 analoog kon recent een gunstig cardiovasculair profiel aantonen met een lagere cardiovasculaire mortaliteit tot gevolg.

SGLT2-remmers zijn een nieuwe klasse orale antidiabetica. Ze verhogen de excretie van glucose in urine door inhibitie van de natrium-glucose transporter 2 (SGLT2) in de proximale tubulus van het nefron. Deze transporter is verantwoordelijk voor 80 % van de glucosereabsorptie in de nier. Deze nieuwere antidiabetica, de SGLT2-remmers, hebben gunstige effecten op glycemie, bloeddruk, lichaamsgewicht en intrarenale hemodynamiek.

Recent werden de resultaten van twee studies gepubliceerd die de cardiovasculaire veiligheid van de nieuwe SGLT2-inhibitoren onderzochten, respectievelijk de EMPA-REG-studie (empagliflozine) en CANVAS(R)-studie (canagliflozine).

### EMPA-REG-studie

De EMPA-REG-studie is een gerandomiseerde studie die de cardiovasculaire effecten van empagliflozine bestudeerde bij 7.000 type 2-diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico (antecedenten van myocardinfarct of cerebrovasculair accident (CVA); coronairlijden; instabiele angor; perifere arterieel vaatlijden). Het primaire eindpunt werd bepaald op basis van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA.



## INHOUD

**I MEDISCH ARTIKEL**  
SGLT2-inhibitoren bij de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire effecten

**II MEDISCH ARTIKEL**  
Aortapathologie: van anatomie tot behandeling.



Het gebruik van empagliflozine werd geassocieerd met een duidelijke vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit. Om één bijkomend overlijden te voorkomen dienden 39 patiënten gedurende 3 jaar behandeld te worden met empagliflozine (NNT = 39). Er was geen significante vermindering van het aantal myocardinfarcten en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten over een follow-up periode van 3 jaar.

De resultaten betreffende de secundaire eindpunten tonen eveneens een positief effect op de totale mortaliteit en op het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen aan.

In een tweede manuscript werden de effecten van empagliflozine op de microvasculaire complicaties (nefropathie) gepubliceerd. Het gebruik van empagliflozine was geassocieerd met een lager risico op progressieve nefropathie (aanwezigheid macroalbuminurie, verdubbeling van de creatininemie, noodzaak nierdialyse of renale mortaliteit) ten opzichte van placebo. Effecten op retinopathie dienen nog gepubliceerd te worden.

### CANVAS en CANVAS-R

Canagliflozine kent 2 belangrijke studies: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) en de CANVAS-Renal (CANVAS-R), welke opgezet werden om cardiovasculaire veiligheid van het product te evalueren. Binnen de CANVAS-R werden ook de effecten op albuminurie bestudeerd.

De CANVAS (n=4330) en CANVAS-R -studie (n=5812) werden opgezet bij type 2-diabetespatiënten met verhoogd cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar canagliflozine of placebo.

Canagliflozine was geassocieerd met significant minder cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of beroerte)(RR : 0.86). Daling van de globale mortaliteit was net niet significant.

Een nefroprotectief effect van canagliflozine werd aangetoond. Progressie van albuminurie was lager in de canagliflozine groep en regressie van albuminurie was hoger bij canagliflozinegebruik vergeleken met placebo.

Een samengesteld renaal eindpunt (40% daling van GFR, niervervangende behandeling (dialyse) en renale sterfte) was minder frequent (HR: 0.60) bij gebruik van canagliflozine.

Opmerkelijk was een hoger (HR: 1.97) amputatierisico (onderste ledematen) bij gebruik van canagliflozine. Het meest frequent (71%) werd een amputatie ter hoogte van de teen of metatarsaal beschreven. Onderliggende oorzaak en mechanisme van deze observatie is onduidelijk.

### Bijwerkingen en commentaren

De studies met empagliflozine en canagliflozine zijn belangrijk gezien deze studies een duidelijke risicoreductie voor cardiovasculaire aandoeningen bij hoogrisicopatiënten met type 2-diabetes aantonen. Cardiovasculaire mortaliteit is immers de voornaamste oorzaak van mortaliteit bij type 2-diabetes, en tot nu toe werd slechts voor een beperkt aantal antidiabetica, een vermindering van mortaliteit aangetoond of gesuggereerd, met name voor metformine en liraglutide.

De mechanismen onderliggend aan het gunstig effect van empagliflozine en canagliflozine zijn niet eenduidig te verklaren. De korte tijdsduur waarbinnen de gunstige effecten werden vastgesteld (daling cardiovasculaire mortaliteit na 3 maanden (EMPA-REG)), maakt een positieve invloed van strikte diabetescontrole op het onderliggende atherosclerotische proces minder waarschijnlijk. Evenmin kunnen de gunstige effecten van de SGLT2 inhibitoren verklaard worden door een effect op de bloeddruk, gewichtscontrole of invloed op atherosclerose.

Gezien het verminderd aantal ziekenhuisopnames in het kader van hartfalen, speelt het diuretisch effect van de SGLT-2-inhibitoren vermoedelijk wel een rol.

Ongewenste effecten bij gebruik van SGLT2-inhibitoren zijn globaal eerder mild.

Urogenitale infecties treden frequenter op bij de patiënten behandeld met empagliflozine en canagliflozine.





Specifieke aandacht dient besteed te worden aan het voorkomen van diabetische ketoacidose. Deze ernstige acute diabetescomplicatie treedt normaal alleen op in condities van absoluut insulinetekort, zoals bij type 1-diabetes of endogene pancreasinsufficiëntie. Het risico hierop bij gebruik van SGLT2-inhibitoren is duidelijk verhoogd, doch blijft in absolute aantallen laag. Het onderliggende mechanisme is evenwel onduidelijk. Lagere circulerende insulinespiegels, toegenomen lipolyse en vorming van ketonen zijn vermoedelijk contributief.

De incidentie van ketoacidose voor empagliflozine en canagliflozin, berekend vanuit de EMPA-REG en CANVAS studie is globaal laag en bedraagt 0.1% en 0.5%-0.8%.

Canagliflozine was geassocieerd met een lager risico op cardiovasculaire eindpunten, maar eveneens met een hoger risico op amputatie ter hoogte van de onderste ledematen. Empagliflozine was niet geassocieerd met hoger amputatierisico.

De resultaten van andere studies (o.a. DECLARE-studie met dapagliflozine) moeten afgewacht worden om het effect van de andere SGLT-2-inhibitoren op de cardiovasculaire events bij type 2-diabetes beter te kunnen evalueren.

Samenvattend zijn de SGLT2-inhibitoren efficiënte antidiabetica, welke gewichtsverlies in de hand werken. Bovendien kennen zij gunstige cardiovasculaire en nefroprotectieve effecten met name een daling in cardiovasculaire mortaliteit en minder episodes van hartfalen. Canagliflozine is evenwel geassocieerd met een toename van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen, waarbij het gebruik in een hoogrisicopopulatie strikt dient geëvalueerd te worden.

---

#### Referenties

- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Aug 2. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9. [Epub ahead of print]
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 ;375 :311-22
- B. Zinman, C. Wanner, J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657



# 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 beslaait overeenkomend met 5 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 beslaait 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 beslaait 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 beslaait 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 amliskiren 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. **Pediatrische 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 linker ventrikel (bijv. hooggradige aortastenose), - Hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct. - Het gelijktijdig gebruik van perindopril en geneesmiddelen die amliskiren 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, dyspepsie, 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 (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** Immunusysteemaandoeningen 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 Vaak Perindopril Soms** Diarree, constipatie **Amlodipine 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 Palpaties **Amlodipine Vaak Perindopril Soms**\* Angina pectoris **Amlodipine - Perindopril Zeer zelden** Myocardinfarct mogelijk secundair aan een 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** 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 galblaasaandoeningen** 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 onderhuidsaandoeningen** 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** Mictiestoornis, 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**\* Letsels, intoxicaties en verichtingongevallen **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 calciumkanalblockers. 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](http://www.fagg.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg-atmps.be](mailto:adversedrugreactions@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.

## MEDISCH ARTIKEL

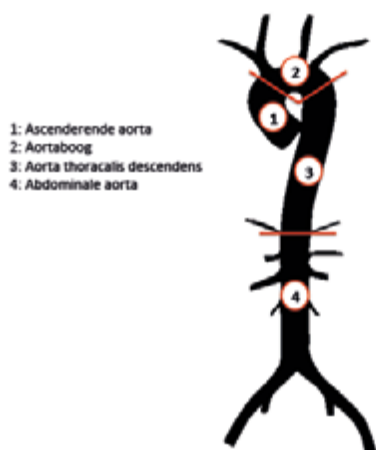
# AORTAPATHOLOGIE: VAN ANATOMIE TOT BEHANDELING

JULIE DE BACKER, CARDIOLOGIE EN MEDISCHE GENETICA UZ GENT

## De Aorta: begrippen uit de anatomie

Als elastische slagader fungeert de aorta niet alleen voor transport van- maar ook als reservoir voor zuurstofrijk bloed.

Om redenen van diagnostiek en behandeling wordt de aorta klassiek onderverdeeld in verschillende anatomische regio's (figuur 1) hoewel het wel belangrijk is om de aorta als één orgaan te beschouwen – pathologie in één segment gaat vaak gepaard met afwijkingen op andere niveaus.<sup>(1)</sup>



FIGUUR 1:  
anatomische onderverdeling van de aorta in verschillende segmenten: ascenderende aorta van aan de klep tot aan de A. Brachiocephalica; de aortaboog van aan de A. Brachiocephalica tot aan de linker A. Subclavia; de Aorta Thoracalis Descendens vanaf de linker A. Subclavia en de abdominale aorta onder het diafragma

De wand van de aorta bestaat uit een intima, media en adventitia laag en biedt niet alleen de nodige stevigheid en elasticiteit maar dient ook voor correcte transmissie van signalen om zo het nodige biologische evenwicht in de wand te bewaren (“mechanobiologie”). In dit proces van mechanobiologie spelen zowel cellen (endotheelcellen, gladde spiercellen en fibroblasten) als de tussenliggende extracellulaire matrix een belangrijke rol. Veranderingen in de mechanobiologie, bijvoorbeeld door hoge bloeddruk (=mechanisch) of door genetische afwijkingen in één van de componenten van de wand (=biologisch) zullen het evenwicht verstoren en aanleiding geven tot pathologie<sup>[2,3]</sup>.

## Pathologie

Vanuit klinisch perspectief worden aandoeningen van de aorta onderverdeeld in acute en chronische presentaties. Hierbij is het belangrijk te onderkennen dat acute pathologie (met name aortadissectie) vaak een eindstadium is van reeds langer bestaande (en vaak asymptomatische!) chronische pathologie.

In de chronische aandoeningen van de aorta onderscheidt men atherosclerose, inflammatoire aandoeningen en genetische pathologie.

Atherosclerose van de aorta toont hetzelfde ontstaansmechanisme als atherosclerose in andere vaatbedden en wordt gekenmerkt door vorming van vette plaques die inflammatoire cellen aantrekken en uiteindelijk verkalken; als gevolg van deze veranderingen in de vaatwand ontstaat lokale verzwakking (“locus minoris resistentiae”) waardoor uitzetting (aneurysmavorming) en scheuren in de wand (dissecties) kunnen ontstaan. Atherosclerose is ook in de aorta geassocieerd met ouderdom maar zal bij personen met een belast cardiovasculair risicoprofiel (vooral bij rokers en hypertensie) versneld worden. Atherosclerose kan ook



aanzien worden als een verstoring in de mechanobiologie waarbij door verhoogde druk signalen doorgegeven worden aan de cellen in de wand die op hun beurt secretoire en functionele veranderingen zullen vertonen en aanleiding geven tot de typische vaatwandafwijkingen.

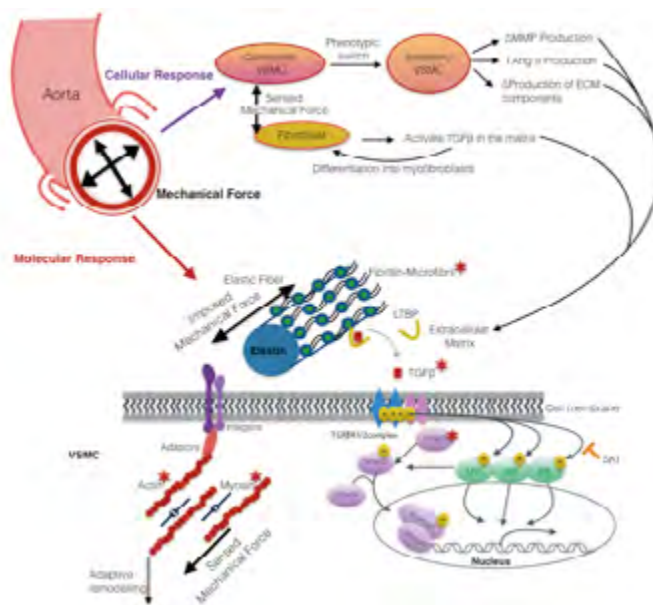
Inflammatoire aandoeningen van de aorta zijn zeldzaam en omvatten zowel immuun gemedieerde pathologie zoals giant cell en Takayasu arteritis als infectieuze pathologie zoals syfilis en salmonella aortitis.

Genetische aandoeningen van de aorta zal men vooral aantreffen bij jongere individuen - hoewel dit zeker geen absoluut criterium is! Genetische aortapathologie wordt gegroepeerd onder de term Heritable Thoracic Aortic Disorders (HTAD) en kunnen onderverdeeld worden in "syndromale" entiteiten zoals Marfan syndroom en niet-syndromale entiteiten waarbij de aortapathologie geïsoleerd voorkomt. Tussen de syndromale vormen bestaat belangrijke klinische overlap en ook genetisch bestaat er een belangrijke overlap (zie tabel). Grondig klinisch onderzoek van patiënten waarbij een genetische oorzaak vermoed wordt is belangrijk omdat een aantal klinische kenmerken sterk suggestief zijn voor bepaalde klinische entiteiten. Zo zal men lensluxatie nagenoeg exclusief aantreffen bij patiënten met Marfan syndroom veroorzaakt door fibrilline 1 (FBN1) mutaties. Andere typische kenmerken zijn weergegeven in tabel 1. Aanvullend genetisch onderzoek bij deze patiënten kan nuttig zijn voor het bevestigen van de juiste diagnose.

Het aantal causale genen voor thoracale aortapathologie is de laatste jaren sterk toegenomen. Deze genen kunnen volgens hun voornaamste functie in 3 grote categorieën onderverdeeld worden:

- (1) genen coderend voor componenten van de extracellulaire matrix,
- (2) genen coderend voor componenten van de TGF $\beta$  pathway en
- (3) genen coderend voor componenten van het contractiele apparaat van gladde spiercellen. Op basis van een verbeterde kennis van deze genen en hun functie heeft men de laatste jaren een beter inzicht verworven in de pathofysiologie van aorta aneurysmata en dissectie; op basis van deze kennis kunnen nieuwe perspectieven voor behandeling geëxploreerd worden.

Een schematisch overzicht van de huidige kennis van de pathofysiologie gebaseerd op het concept van mechanobiologie wordt weergegeven in figuur 2.



FIGUUR 2:  
als gevolg van mechanische factoren zoals verhoogde bloeddruk (weergegeven door de zwarte pijlen in de aorta) zullen zowel cellulaire veranderingen (bovenaan de figuur) als moleculaire veranderingen optreden (onderaan de figuur). VSMC: vasculaire gladde spiercel; ECM: extracellulaire matrix; MMP: Matrix Metalloprotease; TGF $\beta$ : Transforming Growth Factor  $\beta$ . Factoren waarin genetische afwijkingen een belangrijke rol spelen zijn aangegeven met een rode ster.

Kennis van het onderliggende genetische defect is dus belangrijk, niet alleen om het beleid en de behandeling te kunnen bijsturen voor de individuele patiënt maar ook om familieleden van de patiënt tijdig te kunnen identificeren en behandelen en verdere familieplanning mogelijk te maken<sup>[4,5]</sup>. Met behulp van de huidige "Next

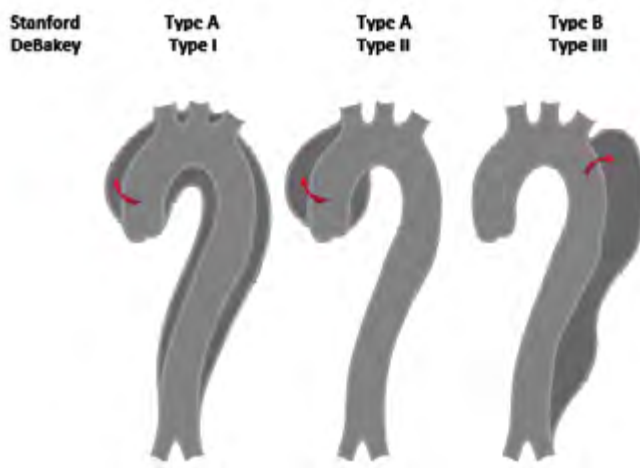




Generation Sequencing” technieken kan men meerdere genen tegelijk onderzoeken, wat in deze context een groot voordeel biedt<sup>[6,7]</sup>.

### Aortadissectie

Zoals reeds hogerop aangehaald moet aortadissectie aanzien worden als een eindstadium van reeds langer bestaande chronische pathologie. Bij een aortadissectie ontstaat op een plaats van verzwakking in de wand een scheur in de media laag waardoor bloed onder hoge druk tussen de wand terechtkomt en deze in twee splijt met vorming van een zogenaamd “waar” en een “vals” lumen. In functie van de locatie van de scheur en de uitgebreidheid ervan onderscheidt men verschillende types dissectie (zie figuur 3).



FIGUUR 3:

Classificatie van aortadissectie volgens Stanford en DeBakey. De onderverdeling volgens Stanford houdt enkel rekening met de ingangspoort (type A in de aorta ascendens, type B distaal van de linker A subclavia). DeBakey brengt ook de uitgebreidheid in rekening waarbij een gelocaliseerde scheur in de aorta ascendens Typell wordt genoemd en een uitgebreide scheur van ascendens tot abdominaal Typel.

Essentieel in deze onderverdeling is het verschil in aanpak tussen Stanford type A (heelkundige urgentie) en Stanford type B (in principe conservatief beleid) dissectie.

In geval van acute aorta dissectie toont tot 20% van de patiënten geassocieerde pathologie, al naargelang de locatie en het verloop van de dissectie: acute aortaklepinsufficiëntie, pericardtamponnade, myocardinfarcering door coronaire dissectie, neurologische uitval (cerebraal en/of spinaal), darmischemie of acuut nierfalen. De meeste patiënten met een type A dissectie zullen zich met acute thoracale pijn presenteren; steeds bedachtzaam zijn op een aortadissectie is hier essentieel gezien de aanpak fundamenteel verschilt van bv een acuut coronair syndroom. Bevestiging van de diagnose gebeurt door beeldvorming – CT scan is hierbij meest performant. Een transthoracale echocardiografie is nuttig om tamponnade uit te sluiten en de functie van de aortaklep te evalueren.

### Behandeling van aortapathologie

In geval van atherosclerotische aneurysmata van de aorta dienen uiteraard de klassieke cardiale risicofactoren aangepakt te worden volgens de geldende richtlijnen. Vooral rookstop en een agressieve aanpak van de bloeddruk zijn hierbij essentieel naast controle van het lipidenprofiel.

Inflammatoire immuun pathologie wordt behandeld met corticosteroiden, zo nodig in combinatie met andere immunosuppressiva. Infectieuze oorzaken dienen met de juiste antibiotica behandeld te worden.

De behandeling van genetische aortapathologie is erop gericht de toename van de aortadiameter af te remmen. De eerste experimenten met  $\beta$ -lyse in dit verband dateren al van de jaren 70<sup>[8]</sup>. In een eerste belangrijke medicamenteuze studie met propranolol, gepubliceerd in 1994 werd een duidelijke afremming van de groei





gezien in de behandelde groep patiënten in vergelijking met de controlegroep<sup>[9]</sup>. Jammer genoeg was de studie niet sterk genoeg om harde eindpunten te bestuderen. Sindsdien worden  $\beta$ -blokkers aanzien als gouden standaard voor de behandeling van deze patiënten. Opstarten in een vroegtijdig stadium zou een gunstiger effect geven<sup>[10]</sup>. Omdat er ook onder behandeling met  $\beta$ -blokkers nog altijd verdere groei van de aorta wordt gezien en omdat  $\beta$ -blokkers niet altijd goed verdragen worden door jonge patiënten, is men altijd blijven verder zoeken naar alternatieven.

Een hoopvol perspectief werd hierin geboden door de ontdekking van het belang van de TGF $\beta$  pathway in de pathofysiologie van aortavorming. Vanuit de nefrologie was gekend dat angiotensine receptor blokkers en met name Losartan een TGF $\beta$  antagoniserend effect hebben. Preliminaire studies in muizen met Marfan syndroom toonden zeer hoopvolle resultaten met niet alleen afremming van de groei van de aorta maar ook herstel van de histologische afwijkingen in de wand<sup>[11]</sup>. Verschillende humane studies zijn hierop gevolgd maar deze hebben jammer genoeg de verhoopde verwachtingen niet kunnen inlossen<sup>[12-15]</sup>.

Bij verdere toename van de aortadiameter is profylactische heelkunde noodzakelijk waarbij het gedilateerde stuk van de aorta vervangen wordt door een prothese. In de ascenderende aorta kan dit enkel via open cardiochirurgie en zal men proberen om de natieve aortaklep te bewaren gebruik makend van de David techniek (klepsparende aorta root vervanging). In geval van een te sterk verkalkte of beschadigde klep is men in sommige gevallen toch verplicht de klep te vervangen (Bentall procedure waarbij zowel een mechanische als een biologische klep kunnen overwogen worden). De grens voor heelkunde ligt klassiek op 55 mm voor niet genetische vormen en op 50 mm voor de klassiek genetische vormen zoals Marfan syndroom<sup>[1,16]</sup>. In geval van geassocieerde risicofactoren zoals een snelle toename van de diameter, aortaklepinsufficiëntie, familiaal voorkomen van dissectie bij lagere diameters of zwangerschapswens verlaagt men nog tot 45mm. Er zijn ook aanwijzingen dat bepaalde genetische afwijkingen heelkunde bij lagere diameters wettigen zoals bvb bij genen betrokken in de TGF $\beta$  pathway.

De acute behandeling van een aortadissectie bestaat uit agressieve bloeddrukcontrole en pijnstilling. Patiënten met een type A dissectie dienen urgente heelkunde te ondergaan. De mortaliteit van type A aortadissectie is hoog: tot 50% van de patiënten haalt het ziekenhuis niet en de in-hospitaal mortaliteit bedraagt ook nog eens 50%. Patiënten met type B dissectie worden in principe initieel medicamenteus behandeld gezien het hoge risico op paraplegie bij urgente ingrepen. Bèta-blokkers vormen ook hier de eerstelijnsbehandeling (initieel maakt men gebruik van snelwerkende IV producten). Bij onvoldoende effect zal men nitraten, calciumantagonisten of nitroprusside associëren. Men streeft naar een systolische bloeddruk onder de 120mmHg. Na de initiële IV behandeling zal men geleidelijk aan overgaan op perorale medicatie. Heelkunde voor type B dissectie kan geïndiceerd zijn in geval van gedocumenteerde orgaanschade.

## Conclusie

Pathologie van de aorta omvat een breed spectrum van zowel acute als chronische presentaties. Hoewel klassieke cardiovasculaire risicofactoren zeker een belangrijke rol spelen in deze pathologie en dan ook adequaat moeten behandeld worden heeft men de laatste jaren zeker een betere kennis verworven via studies van moleculair genetische mechanismen. Betere kennis van de onderliggende pathofysiologie en met name van het proces van de mechanobiologie biedt perspectieven voor meer doelgerichte behandelingen. In de uitwerking hiervan speelt kennis van de genetica een belangrijke rol die op termijn zal aanleiding geven tot meer gepersonaliseerde therapie.







Aandoening	Gen(en)	Voornaamste Cardiovasculaire bevindingen	Bijkomende klinische kenmerken
<b>Syndromaal H-TAD</b>			
Marfan	FBN1, TGFBR1&2, SMAD3, TGFB2	Sinus van Valsalva Aneurysma, Aorta Dissectie, Mitraalklepprolaps, Ventrikeldyfunctie	Lens luxatie, skeletale kenmerken (arachnodactylie, pectus afwijking, scoliose, platvoeten, verhoogde armspan, dolichocephalie), durale ectasie, striemen
Loeys-Dietz	TGFBR1&2, SMAD3, TGFB2, TGFB3	Sinus van Valsalva Aneurysma, Aorta Dissectie, Arteriële Aneurysmata en Dissecties, Arteriële Tortuositeit, patente ductus arteriosus, atriaal septum defect, bicuspide aorta klep	Bifide uvula/gespleten verhemelte, hypertelorism, pectus afwijkingen, scoliose, klompvoeten
Vascular Ehlers-Danlos	COL3A1	Arteriële Ruptuur en dissectie zonder voorafgaande dilatatie/aneurysma	Gastro-intestinale ruptuur, dunne end translucente huid, dystrophe littekens, faciale kenmerken (Madonna facies, dunne lippen, diepliggende ogen), klompvoeten, uterus ruptuur
Multisystemic smooth muscle dysfunction syndroom	ACTA2	Aorta Ascendens aneurysma, aorta dissectie, patente ductus arteriosus, aorta coarctatio, aortopulmonair venster, pulmonaal arteriële hypertensie	Congenitale mydriase, malrotatie van de darm, Moya-Moya, periventricular witte stof letsels
<b>Niet syndromaal H-TAD</b>			
	ACTA2 (10-21%), TGFBR1/2 (3-5%) FBN1 (3%), MYLK, SMAD3 (2%), TGFβ2, NOTCH1, MYH11, PRKG1, MAT2A, MFAP5	Thoracale Aorta Aneurysmata en -dissecties	Afwezigheid van syndromale kenmerken.

TABEL 1: overzicht van syndromale en niet syndromale genetische entiteiten van H-TAD (Heritable Thoracic Aortic Disease) met hun voornaamste cardiovasculaire en andere klinische manifestaties.

#### Literatuur

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 35, European Heart Journal. 2014. pp. 2873–926.
2. Humphrey JD, Milewicz DM, Tellides G, Schwartz MA. Cell biology. Dysfunctional mechanosensing in aneurysms. Science. 2014 May 2;344(6183):477–9.





3. Humphrey JD, Schwartz MA, Tellides G, Milewicz DM. Role of Mechanotransduction in Vascular Biology: Focus on Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circulation Research*. 2015 Apr 10;116(8):1448–61.
4. Milewicz DM, Regalado ES. Use of genetics for personalized management of heritable thoracic aortic disease: How do we get there? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014 Aug 5.
5. De Backer J, Renard M, Campens L, François K, Callewaert B, Coucke P, et al. Genes in Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections - Do they Matter?: Translation and Integration of Research and Modern Genetic Techniques into Daily Clinical Practice. *Aorta (Stamford)*. 2013 Jul;1(2):135–45.
6. Campens L, Callewaert B, Muiño Mosquera L, Renard M, Symoens S, de Paepe A, et al. Gene panel sequencing in heritable thoracic aortic disorders and related entities - results of comprehensive testing in a cohort of 264 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):9.
7. Wooderchak-Donahue W, VanSant-Webb C, Tvrdik T, Plant P, Lewis T, Stocks J, et al. Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan-like syndromes featuring aortopathy. *Am J Med Genet A*. 2015 May 5.
8. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J*. 1971 Sep;129(3):123–9.
9. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994 May 12;330(19):1335–41.
10. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff J-M, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *AJC*. 2007 Feb 1;99(3):406–9.
11. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006 Apr 7;312(5770):117–21.
12. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Nov 27;371(22):2061–71.
13. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Heart Journal*. 2015 Aug 21;36(32):2160–6.
14. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutiérrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European Heart Journal*. 2015 Oct 29.
15. Muiño Mosquera L, de Nobele S, Devos D, Campens L, de Paepe A, De Backer J. Efficacy of losartan as add-on therapy to prevent aortic growth and ventricular dysfunction in patients with Marfan syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *Acta Cardiol*. 2017 Jun 28;366(3):256–63.
16. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Vol. 121, *Circulation*. 2010. pp. e266–369.



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

**Voorzitter:**  
Prof. Dr. Alain De Wever

**Afgevaardigd-Bestuurder:**  
Dr. Luc Missault

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

**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)  
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 Medical)

**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