

HERHAALDE MISKRAMEN: GEEN EVIDENTIE VAN DOELTREFFENDHEID VAN ANTITROMBOTISCHE BEHANDELING

Bij zwangere vrouwen die meerdere miskramen hebben gehad, wordt soms een antitrombotische behandeling gestart in de hoop het risico van een nieuw miskraam te verminderen. In een recent gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek bij dergelijke vrouwen kon geen voordeel worden aangetoond van acetylsalicylzuur (al dan niet in combinatie met nadroparine) op het aantal levend geboren kinderen. Verder onderzoek is vereist alvorens antitrombotische behandeling systematisch toe te passen in deze indicatie.

Antitrombotische behandeling wordt frequent aanbevolen bij zwangere vrouwen die meerdere miskramen hebben gehad in de hoop het risico van een nieuw miskraam te verminderen. Deze aanbeveling is gebaseerd op een aantal vaststellingen: het verband tussen herhaalde miskramen en trombofilie (d.w.z. de predispositie, genetisch bepaald of verworven, voor het optreden van veneuze trombo-embolie), de doeltreffendheid van antitrombotische behandeling bij het antifosfolipidensyndroom (verworven vorm van trombofilie), en de veiligheid van acetylsalicylzuur en heparines met laag moleculair gewicht tijdens de zwangerschap.

Er is geen evidentie uit gerandomiseerde studies dat een antitrombotische behandeling bij vrouwen met herhaalde miskramen voordelen biedt in termen van meer levend geboren kinderen. Een recente placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie (ALIFE-studie), uitgevoerd in Nederland, levert nu meer gegevens. Het ging om een studie bij 364 vrouwen met 2 of meer miskramen in het verleden, die trachtten zwanger te worden of maximaal 6 weken zwanger waren bij de start van de studie. De behandeling was als volgt:

- ofwel placebo;

- ofwel acetylsalicylzuur 80 mg p.d.;

- ofwel acetylsalicylzuur 80 mg p.d. en, zodra echografisch een levensvatbare zwangerschap (minstens 6 weken) werd vastgesteld, nadroparine (2.850 IE p.d.).

Placebo of acetylsalicylzuur werd verder gezet tot een zwangerschapsduur van 36 weken; nadroparine werd verder gezet tot start van de arbeid.

De studie werd bij een tweede interim-analyse gestopt gezien er tussen de drie groepen geen enkel verschil was in het aantal levend geboren kinderen (primaire eindpunt; dit aantal varieerde van 51 à 57% in de 3 groepen) en een verschil niet verwacht werd wanneer de studie zou worden verdergezet.

Er was evenmin een verschil voor wat betreft de incidentie van miskraam, intra-uteriene sterfte of obstetrische complicaties zoals pre-eclampsie of premature geboorte (secundaire eindpunten). Ook bij de vrouwen met erfelijke trombofilie (16% van de geïncludeerde vrouwen, vooral factor V Leiden-mutatie) kon geen voordeel van antitrombotische behandeling worden vastgesteld, maar daarvoor had de studie onvoldoende power.

Volgens de auteur van het bijbehorend editoriaal is het duidelijk dat antitrom-

botische behandeling niet systematisch moet worden gestart bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskramen; er wordt wel op gewezen dat verder onderzoek gewenst is bij vrouwen met drie of meer miskramen in het verleden en bij vrouwen met trombofilie.

Referenties

- Greer IA. Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? *New Engl J Med* 2010;362:1630-1
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, Hutten BA, Verhoeve HR et al. Aspirin plus heparin or aspirine alone in women with recurrent miscarriage. *New Engl J Med* 2010;362:1586-96

Flashes

- Bij **voorkamerfibrillatie** kan medicamenteuze vertraging van het ventriculair antwoord voorgesteld worden als eerste-keuzebehandeling bij patiënten met stabiele hemodynamische functie die weinig of geen symptomen hebben. In dat geval wordt klassiek aanbevolen te streven naar een hartfrequentie van 70 à 90/minuut in rust en 110 à 130/minuut bij inspanning, gebaseerd op de hypothese dat een lage hartfrequentie zou leiden tot minder symptomen en een betere cardiovasculaire functie [zie Folia januari 2004 en Transparantiefiche « Aanpak van voorkamerfibrillatie »]. In een recente gerandomiseerde studie (RACE II-studie) werd het effect van een **minder of meer uitgesproken vertraging van de ventrikelfrequentie** vergeleken bij 614 patiënten met permanente voorkamerfibrillatie; de hiervoor gebruikte geneesmiddelen waren β -blokkers, niet-dihydropyridinecalciumantagonisten en digoxine. De resultaten na een follow-up van twee jaar toonden dat een minder uitgesproken vertraging van de hartfrequentie (< 110/minuut in rust) even doeltreffend is als een meer uitgesproken vertraging van de hartfrequentie (< 80/minuut in rust en < 110/minuut bij matige inspanning) in termen van mortaliteit en cardiovasculaire complicaties (met inbegrip van hartfalen)

en ook gemakkelijker haalbaar is. [*N Engl J Med* 2010;362:1363-73, met editoriaal 1439-41]

- In verband met **prikkelbare-darmsyndroom** werd in de Folia van november 2009 o.a. geschreven dat **pepermuntolie** (onder vorm van maagsapresistente capsules met 0,2 of 0,4 ml, 3 maal per dag) doeltreffend is ter verlichting van de symptomen. Meerdere apothekers stelden de vraag hoe pepermuntolie **magistraal** kan verwerkt worden in maagsapresistente capsules. De eenvoudigste methode blijkt om, na omrekenen van het voorgeschreven volume pepermuntolie naar aantal druppels (dichtheid pepermuntolie 0.91 g/ml), de pepermuntolie in elke capsule afzonderlijk te druppelen, de capsules vervolgens aan te vullen met een absorberende vulstof en maagsapresistent te omhullen. Voor de volledige bereidingswijze verwijzen we naar de vraagbox van het Laboratorium voor Farmacotechnologie en Biofarmacie (KULeuven), zie <http://134.58.19.21/cgi-bin/pharbio/vrboxnr.cgi?1068>

Ondertussen is een voedingssupplement op basis van pepermuntolie in maagsapresistente capsules (Tempocol®) beschikbaar (de publieksprijs voor 60 maagsapresistente capsules met 0,2 ml pepermuntolie bedraagt als magistrale bereiding €21,79 en als voedingssupplement €14,95).