



# 1. Cardiovasculair stelsel

- 1.1. Hypertensie
- 1.2. Angina pectoris
- 1.3. Hartfalen
- 1.4. Diuretica
- 1.5. Bèta-blokkers
- 1.6. Calciumantagonisten
- 1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem
- 1.8. Antiarritmica
- 1.9. Hypotensie
- 1.10. Arteriële vaatstoornissen
- 1.11. Veno- en capillarotropica
- 1.12. Hypolipemiërende middelen
- 1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie
- 1.14. Alprostadil
- 1.15. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus
- 1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie

## 1.1. Hypertensie

De medicamenteuze behandeling van hypertensie is vooral gebaseerd op de middelen met bewezen gunstig effect op het cardiovasculaire risico:

- diuretica (*zie 1.4.*)
- $\beta$ -blokkers (*zie 1.5.*)
- calciumantagonisten (*zie 1.6.*)
- ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren, *zie 1.7.1.*)
- sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten, *zie 1.7.2.*)
- combinatiepreparaten van deze middelen (*zie 1.1.4.*).

Er is een beperkte plaats voor:

- $\alpha$ -blokkers (*zie 1.1.1.*)
- centraal werkende antihypertensiva (*zie 1.1.2.*)
- vasodilatoren (*zie 1.1.3.*).

**Aangezien diuretica,  $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen meerdere belangrijke indicaties hebben, worden ze in afzonderlijke hoofdstukken besproken.**

### Plaatsbepaling

- *Zie Folia maart 2014 en Folia maart 2019.*
- Hypertensieve crisis
  - Hypertensie is zelden een urgentie. Ook bij zeer hoge bloeddrukwaarden is onmiddellijke medicamenteuze tussenkomst slechts nodig bij snel progressieve beschadiging ter hoogte van hersenen, hart of nieren of in geval van (pre-)eclampsie. Te bruske bloeddrukdaling dient vermeden te worden, zeker bij cerebrovasculaire accidenten en bij ouderen. Bij een hypertensieve crisis met orgaanschade of neurologische symptomen dient men antihypertensiva toe in hospitaalmilieu, meestal parenteraal. In geval van hypertensieve crisis zonder orgaanschade wordt een orale behandeling ingesteld of opgedreven. Een onderbouwd voorkeurspreparaat is er niet, en men zal de keuze van het geneesmiddel maken in functie van eventuele comorbiditeit.
- Hypertensie als risicofactor



- Hypertensie is één van de belangrijkste risicofactoren voor cardiovasculaire, cerebrovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit. De meeste richtlijnen definiëren hypertensie als een bloeddruk  $\geq$  140/90 mmHg; de ACC/AHA-richtlijnen uit de VS, die 130/80 mmHg voorstellen, zijn een uitzondering [zie *Folia maart 2018*]. De aanpak van hypertensie is gebaseerd op het totale cardiovasculaire risico van de patiënt, bepaald op basis van de Europese SCORE2-criteria of de Amerikaanse Framingham-criteria. Een antihypertensieve behandeling wordt steeds gecombineerd met interventies tegen de andere risicofactoren zoals roken, hyperlipidemie, diabetes, obesitas en sedentarisme. De aan- of afwezigheid van orgaanaantasting bepaalt mee het verder beleid.
- Bij lichte tot matige verhoging van de bloeddruk zijn herhaalde bloeddrukmetingen op verschillende tijdstippen nodig vooraleer een medicamenteuze behandeling wordt ingesteld. De diagnose wordt bevestigd met zelfmeting thuis of ambulante 24 uren-bloeddrukmeting.
- Secundaire hypertensie is zeldzaam; vooral bij jonge personen, bij plots ontstane hypertensie of bij resistentie t.o.v. de medicamenteuze behandeling niettegenstaande goede therapietrouw kan deze diagnose in overweging genomen worden.
- Aanpassingen van de levensstijl die de bloeddruk en het cardiovasculaire risico verminderen (gewichtsreductie, rookstop, matigen alcoholgebruik, mediterraan dieet, verminderen zoutinname, fysieke activiteit, stressreductie) worden steeds voorgesteld (als enige maatregel of vaak samen met medicamenteuze behandeling).
- Medicamenteuze behandeling
  - De beslissing een medicamenteuze behandeling in te stellen zal afhangen van de bloeddrukwaarden, maar ook van het cardiovasculaire risico van de patiënt en van de aanwezigheid van orgaanschade (bv. linkerventrikelhypertrofie, nefropathie met microalbuminurie). Bij patiënten met een lichte arteriële hypertensie en een laag cardiovasculair risico wordt aangeraden eerst levensstijlaanpassingen te adviseren. Pas wanneer de bloeddruk na enkele maanden boven de drempelwaarden (140/90 mmHg) blijft, moet medicamenteuze behandeling overwogen worden. Bij patiënten met zeer hoge bloeddrukwaarden ( $\geq$ 180/110 mmHg) of bloeddrukwaarden die aanhoudend  $\geq$  160/100 mmHg blijven, zal men onmiddellijk een medicamenteuze behandeling instellen, samen met aanpassing van de levensstijl. Hetzelfde geldt bij waarden  $\geq$  140/90 mmHg in aanwezigheid van orgaanschade of bij een sterk verhoogd cardiovasculair risico.
  - In gerandomiseerde studies werd bewezen dat diuretica,  $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen de morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten met hypertensie verlagen. Uit meta-analyses blijkt dat voor eenzelfde bloeddrukdaling, de antihypertensiva van deze klassen een gelijkaardige reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit geven.  $\beta$ -blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan andere antihypertensiva (zie 1.5.).
  - De meeste richtlijnen verkiezen een combinatie van laaggedoseerde antihypertensiva boven optitratie tot de maximale dosis van één middel, dit wegens een lager risico van ongewenste effecten en de mogelijke additieve werking van middelen met verschillend werkingsmechanisme. Sommige richtlijnen raden aan direct te starten met een combinatie maar dit is onvoldoende op studiegegevens gebaseerd [zie *Folia maart 2019*].
  - Sommige patiëntenkarakteristieken en/of comorbiditeiten kunnen de keuze van het antihypertensivum bepalen.
    - Een laaggedoseerd thiazidediureticum is bij de meeste patiënten met ongecompliceerde hypertensie een goed onderbouwde keuze gezien de vele studies hiermee, de goede tolerantie en de lage kostprijs [zie *Folia april 2020*]. Dit geldt onder meer bij systolische hypertensie bij oudere patiënten. Het antihypertensieve effect van diuretica blijft bestaan, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.
    - Een  $\beta$ -blokker is onderbouwd bij patiënten met stabiele angina pectoris, na een myocardinfarct, bij voorkamerfibrillatie of (samen met andere middelen) bij hartfalen.
    - Een calciumantagonist is onderbouwd bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt en kan



- gekozen worden bij bestaan van stabiele angina pectoris.
- Een ACE-inhibitor kan gekozen worden bij linkerventrikeldisfunctie, o.a. na een hartinfarct, en bij (diabetische en niet-diabetische) micro- of macroalbuminurie.
  - Een sartan kan gekozen worden (maar is minder goed onderbouwd dan de ACE-inhibitoren) bij linkerventrikeldisfunctie en bij (diabetische en niet-diabetische) micro- of macroalbuminurie. Sartanen worden ook gebruikt wanneer patiënten een hardnekkige hoest ontwikkelen met een ACE-inhibitor.
  - Bij patiënten van Afrikaanse afkomst met hypertensie blijken calciumantagonisten en diuretica werkzamer dan  $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren of sartanen.
  - Bij heel wat patiënten, in het bijzonder bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie en/of een hoog cardiovasculair risico bij wie striktere bloeddrukcontrole nodig is, zullen uiteindelijk meerdere antihypertensiva moeten worden gebruikt om te komen tot een aanvaardbare bloeddrukdaling. De meeste antihypertensiva kunnen gecombineerd worden maar het is af te raden een ACE-inhibitor met een sartan te combineren, aangezien ze inwerken op hetzelfde systeem.
  - Ook boven de leeftijd van 65 jaar is antihypertensieve behandeling nuttig, ook bij geïsoleerde systolische hypertensie. Boven de 80 jaar bestaat er minder bewijs, maar algemeen wordt aangeraden om de antihypertensieve medicatie voort te zetten indien ze goed verdragen wordt. Bij gezonde 80-plussers met hypertensie kan opstarten van een behandeling ook nog zinvol zijn. Een te snelle of uitgesproken bloeddrukdaling, met hypoperfusie van de vitale organen, moet echter vermeden worden.
  - Streefwaarden: de ESC-richtlijn uit 2018 vermeldt een bloeddruk lager dan 140/90 mmHg als eerste doel van de behandeling. Indien de behandeling goed verdragen wordt, zou moeten gestreefd worden naar een systolische bloeddruk van 130-139 mmHg. Dit zou ook gelden bij ouderen (65+ en zelfs 80+); bij kwetsbare ouderen dienen de bloeddrukstreefwaarden individueel te worden bepaald, in functie van de tolerantie van de patiënt. Bij patiënten onder de 65 jaar wordt, indien dit verdragen wordt, zelfs voorgesteld te streven naar een systolische bloeddruk lager dan 130 mmHg (maar niet lager dan 120 mmHg). Voor de diastolische bloeddruk wordt voor alle patiënten een streefwaarde van 70-79 mmHg vooropgesteld [zie *Folia maart 2019*].
  - Een behandeling van hypertensie wordt in principe levenslang aangehouden. In de laatste levensfase of bij kwetsbare ouderen kan afbouwen of stopzetten van een antihypertensieve behandeling wel overwogen worden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - *Zie Folia februari 2012.*
  - Hypertensie tijdens de zwangerschap kan ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind. Er is weinig evidentie voor grens- en streefwaarden voor medicamenteuze behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap. Bij ernstige hypertensie (bloeddrukwaarden  $\geq 160/110$  mmHg) en bij hypertensie in aanwezigheid van klachten, orgaanschade of hoog risico (antecedenten van eclampsie, bestaand nierlijden) wordt medicamenteuze behandeling aangeraden in alle richtlijnen. Bij zwangere vrouwen met hypertensie zonder orgaanschade of risicofactoren ligt de grens voor behandeling in de Europese richtlijnen op 150/95 mmHg, al verschuift de behandelgrens in sommige andere richtlijnen naar 140/90 mmHg, zeker in geval van persistent verhoogde bloeddrukwaarden. Voor nog striktere grenswaarden ( $< 140/90$  mmHg) is er enkel onderbouwing uit studiegegevens bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie.
  - Antihypertensiva tijdens de zwangerschap:
    - De beschikbare studies laten niet toe om een antihypertensivum als eerste keuze naar voren te schuiven. **ACE-inhibitoren en sartanen zijn gecontra-indiceerd tijdens de gehele duur van de zwangerschap.**
    - Een  $\beta$ -blokker (meeste gegevens over labetalol) wordt in de meeste bronnen voorgesteld als



eerste keuze. Voor atenolol werd een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging van de foetus na langdurig gebruik door de moeder. Voor andere  $\beta$ -blokkers is dit minder duidelijk. **Gebruik van een  $\beta$ -blokker kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.**

- Een calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine met verlengde afgifte en over nicardipine) wordt voorgesteld als alternatief (bv. bij contra-indicatie voor een  $\beta$ -blokker).
- Methyldopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap omdat tot nu toe geen bewijs van teratogeniteit werd vastgesteld. Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met de zeldzame maar potentieel ernstige ongewenste effecten (zie 1.1.2.).
- Hydralazine werd vroeger gebruikt bij ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap, maar het gebruik ervan is verlaten.
- Diuretica worden in de meeste bronnen afgeraden tijdens de zwangerschap wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging). Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds vóór de zwangerschap behandeld werden met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
- Voor de andere antihypertensiva (alfa-blokkers, clonidine en moxonidine, urapidil) bestaan onvoldoende gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap.
- Pasgeborenen waarvan de moeder behandeld wordt met antihypertensiva moeten extra opgevolgd worden, zeker tijdens de eerste dagen na de geboorte en bij borstvoeding.
- Borstvoeding
  - Worden als veilig beschouwd:
    - de  $\beta$ -blokkers labetalol, metoprolol en propranolol
    - de calciumantagonisten nifedipine en nicardipine
    - de ACE-inhibitoren captopril, enalapril en quinapril
    - methyldopa
  - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

## Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt:

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

## Bijzondere voorzorgen

- De keuze voor een antihypertensivum met lange werkingsduur maakt eenmaaldaagse toediening mogelijk. Bij eenmaaldaagse toediening van antihypertensiva moet men nagaan of over 24 uur voldoende bloeddrukdaling wordt bekomen: daarvoor wordt de bloeddruk juist vóór de volgende geneesmiddeleninname gemeten. Bij twijfel kan ambulante 24 uurs-bloeddrukmeting nuttig zijn.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.
- Opletten voor orthostatische bloeddrukdaling, vooral bij volumedepletie en bij starten (eerste dosis), zeker voor  $\alpha$ -blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en vasodilatoren. Zeker bij ouderen de dosis langzaam verhogen.



### 1.1.1. Alfa-blokkers

#### Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- De plaats van de  $\alpha$ -blokkers bij de behandeling van hypertensie is beperkt (wegens vaststelling van toegenomen mortaliteit ten gevolge van hartfalen in vergelijking met de huidige eerstekeuze-antihypertensiva). Ze worden in de huidige richtlijnen slechts voorgesteld, toegevoegd aan andere antihypertensiva, bij therapieresistente hypertensie.
- Er zijn in België geen  $\alpha$ -blokkers meer beschikbaar met enkel hypertensie als indicatie. De  $\alpha$ -blokkers worden vooral bij benigne prostaathypertrofie gebruikt (*zie 7.2.1*). Van de in 7.2.1 besproken  $\alpha$ -blokkers, is enkel terazosine ook geregistreerd voor de behandeling van hypertensie.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*).

#### Contra-indicaties

- Antecedenten van orthostatische hypotensie of van syncope.

#### Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Water- en zoutretentie en oedeem, moeheid en sedatie, hoofdpijn, duizeligheid.
- Erectie- en ejaculatiestoornissen
- Floppy Iris Syndrome tijdens operatieve behandeling van cataract.
- Allergische reacties (jeuk, rash, zelden angio-oedeem).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in 1.1.

#### Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.1.*

### 1.1.2. Centraal werkende antihypertensiva

#### Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- De plaats van centraal werkende antihypertensiva in de aanpak van hypertensie is beperkt wegens een gebrek aan gegevens over hun invloed op morbiditeit en mortaliteit.
- Methyldopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap. Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met potentieel ernstige ongewenste effecten. Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in 1.1.



- Clonidine wordt ook in de algemene anesthesie gebruikt (indicatie niet vermeld in de SKP, zie 18.1.5).
- Het niet meer als antihypertensivum gebruikte guanfacine wordt gebruikt als behandeling voor ADHD bij kinderen, wanneer psychostimulantia onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden (zie 10.4). Ook clonidine wordt, op basis van beperkte evidentie, *off-label* in deze indicatie gebruikt.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie die onvoldoende reageert op andere middelen.

## Contra-indicaties

- Clonidine: hartgeleidingsstoornissen met bradycardie.
- Methyldopa: depressie; acuut leverlijden (SKP).
- Moxonidine: hartgeleidingsstoornissen met bradycardie, ernstig hartfalen.

## Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Clonidine: sedatie, monddroogte, nausea, obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn, depressie, slaapstoornissen, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie, *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling, voorbijgaande bloeddrukverhoging bij snelle intraveneuze toediening.
- Methyldopa: sedatie, asthenie, hoofdpijn, depressie, leverstoornissen, bradycardie, orthostatische hypotensie, water- en zoutretentie, oedeem, hemolytische anemie met positieve Coombs-test.
- Moxonidine: sedatie, asthenie, monddroogte, duizeligheid, *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling, verhoogde mortaliteit bij patiënten met hartfalen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.
- Methyldopa wordt traditioneel gebruikt bij hypertensie tijdens de zwangerschap omdat tot nu toe geen bewijs van teratogeniteit werd vastgesteld. Meestal wordt het middel goed getolereerd, maar men moet rekening houden met potentieel ernstige ongewenste effecten.
- Clonidine en moxonidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Met clonidine is er bij gebruik aan het eind van de zwangerschap een mogelijk risico op rebound hypertensie bij de neonat beschreven.
- Het gebruik van clonidine wordt afgeraden tijdens de borstvoeding wegens potentiële toxiciteit bij de zuigeling.

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verminderd effect van centraal werkende antihypertensiva door de meeste tricyclische antidepressiva en aanverwanten.
- Clonidine (en mogelijk ook moxonidine): verhoogd risico van *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling bij patiënten die ook een  $\beta$ -blokker gebruiken.
- Clonidine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).



## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.1.*

### 1.1.3. Vasodilatoren

Urapidil heeft naast vasodilaterende ook alfa-blokkerende eigenschappen.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 1.1.*
- Aangezien langetermijnstudies met harde eindpunten ontbreken, is de plaats van vasodilatoren bij de behandeling van hypertensie beperkt.
- Hydralazine en dihydralazine zijn niet als specialiteit beschikbaar in België, maar worden soms toegediend (uit het buitenland ingevoerd (*zie Inl.2.2.15.*) of magistraal bereid) ter behandeling van hypertensieve crises, en bij hypertensie die onvoldoende onder controle is met de andere antihypertensiva.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Urapidil:
  - Hypertensieve crises.
  - Perioperatieve hypertensie.

#### Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Water- en zoutretentie en oedeem.
- Hydralazine: ook lupus-like syndroom (na langdurige behandeling met hoge dosissen).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “*Zwangerschap en borstvoeding*” in 1.1.
- Hydralazine werd vroeger gebruikt bij ernstige hypertensie tijdens de zwangerschap, maar het gebruik ervan is verlaten. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). De gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
- Urapidil: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.1..*



### 1.1.4. Combinatiepreparaten

#### Plaatsbepaling

- Dergelijke vaste associaties laten geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen toe, maar zij bevorderen vermoedelijk de therapietrouw. Bij intolerantie is vaak onduidelijk welke component de oorzaak is. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.
- Sommige combinatiepreparaten zijn duurder dan de twee of drie componenten apart.
- Sommige richtlijnen raden combinatiepreparaten aan als starttherapie, maar dit is onvoldoende op studiegegevens gebaseerd (zie *Folia maart 2019*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie, indien gelijktijdig gebruik van twee of meer antihypertensiva nodig is (zie 1.1.).
- Voor sommige combinaties ook: stabiel coronairlijden (stabiële angina pectoris, postinfarct; zie 1.2.) en chronisch hartfalen (zie 1.3.).

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Deze van de individuele bestanddelen (zie 1.4., 1.5., 1.6. en 1.7.).
- Voor vele combinatiepreparaten worden in de SKP's ernstige nierinsufficiëntie en (ernstige) leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" in 1.1.
- **ACE-inhibitoren en sartanen zijn gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap** (zie *Folia februari 2012, 1.7.1. en 1.7.2.*).

#### Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

#### Posologie

- Sommige associaties bevatten lagere doses van de actieve bestanddelen dan wanneer de bestanddelen in monotherapie worden gebruikt, dit om het optreden van ongewenste effecten te verminderen; andere associaties bevatten de klassieke doses, voor gebruik bij ernstige hypertensie. Er wordt hieronder geen dosering voorgesteld; voor al deze producten geldt dat de dagdosis doorgaans in één inname wordt toegediend.

## 1.2. Angina pectoris

Bij de medicamenteuze behandeling van stabiele angina pectoris zijn middelen die ook de cardiale morbiditeit of mortaliteit doen dalen te verkiezen:

- $\beta$ -blokkers (zie 1.5.)
- calciumantagonisten (zie 1.6.).

Er is een beperktere plaats voor middelen waarmee geen winst op lange termijn is bewezen:

- nitraten





- molsidomine
- ivabradine
- ranolazine.

**Aangezien  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten meerdere belangrijke indicaties hebben, worden ze in afzonderlijke hoofdstukken besproken.**

## **Plaatsbepaling**

- Instabiele angor
  - Instabiele angor is een urgentie die ziekenhuisopname vereist. Onmiddellijke toediening van anti-ischemische medicatie (i.v. nitraten en  $\beta$ -blokkers), antiaggregantia (acetylsalicylzuur en een P2Y-receptorantagonist) en anticoagulantia (heparines, fondaparinux of bivaluridine) is vereist. Soms is ook een snelle revascularisatie (PTCA of CABG) noodzakelijk. Als de antiaggregerende behandeling reeds thuis gestart wordt, is het belangrijk een snel oplosbare vorm van acetylsalicylzuur te gebruiken (160 à 325 mg); indien enkel maagsapresistente tabletten beschikbaar zijn, moeten deze stukgebeten worden (*zie 2.1.1.1.*).
- Acute aanval van angina pectoris of preventie van een aanval vóór inspanning of stress
  - Sublinguale toediening van een nitraat (*zie 1.2.1.1.*).
- Onderhoudsbehandeling van stabiele angor
  - Bèta-blokkers (*zie 1.5.*) en calciumantagonisten (*zie 1.6.*) zijn het best onderbouwd en geven naast symptomatische verbetering ook langetermijnwinst op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit.
  - Ook nitraten, molsidomine, ivabradine en ranolazine worden gebruikt; voor deze middelen is er enkel bewijs van symptomatische winst.
    - Molsidomine is zeer weinig onderbouwd; het heeft een aantal eigenschappen van de nitraten. Er is geen bewijs van winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit.
    - Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme. Er is geen winst op morbiditeit en mortaliteit vastgesteld op lange termijn [*zie Folia januari 2013 en Folia januari 2015*].
    - Ranolazine, toegevoegd aan een standaard anti-angineuze behandeling, heeft slechts een beperkt effect op de frequentie van de angoraanvallen. Het geeft geen voordeel op vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit of levenskwaliteit. De risico-batenbalans is ongunstig [*zie Folia april 2021*].
- Bij silentieuze myocardischeemie worden  $\beta$ -blokkers of calciumantagonisten gebruikt.
- Bij alle patiënten met angor en zeker na een acuut coronair syndroom zal ook toediening van acetylsalicylzuur (*zie 2.1.1.1.*) en van een statine (*zie 1.12.1.*) gestart worden voor secundaire preventie (tenzij contra-indicaties). Bij patiënten, die reeds behandeld worden met een antiaggregans, een  $\beta$ -blokker en een hypolipemiërend middel, kan met ACE-inhibitoren of sartanen een licht bijkomend cardioprotectief effect bekomen worden.
- Interventionele benaderingen (stenting, coronaire bypass) geven bij patiënten met stabiele angor een iets betere symptomatische controle dan medicamenteuze benadering, vooral bij patiënten met frequente angoraanvallen. Op lange termijn is er echter geen winst op vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [*zie Folia maart 2021*].

### **1.2.1. Nitraten**

Nitraten veroorzaken een veneuze dilatatie met daling van de *preload* als gevolg; ze hebben ook een direct vasodilaterend effect op de arteriolen en de coronaire bloedvaten.

## **Plaatsbepaling**

- *Zie 1.2.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Sublinguaal:
  - Preventie en behandeling van aanvallen van angina pectoris.
- Oraal:
  - Preventie van aanvallen van angina pectoris.
  - Onderhoudsbehandeling van angina pectoris.
  - Acuut en chronisch hartfalen.
- Transdermaal:
  - Onderhoudsbehandeling van angina pectoris.
- Intraveneus:
  - Instabiele of refractaire angina pectoris.
  - Acuut en chronisch persisterend hartfalen.
  - Acuut myocardinfarct.

## Contra-indicaties

- Hypotensie en shock.
- Obstructieve cardiomyopathie, aorta- en/of mitralisstenose.
- Toegenomen intracraniale druk.

## Ongewenste effecten

- Hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling), orthostatische hypotensie (vooral bij volumedepletie).
- Transdermale systemen: ook huidirritatie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van nitraten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Hypotensie bij associëren met antihypertensieve middelen of alcohol.
- Ernstige hypotensie bij associëren met een fosfodiësterase type 5-inhibitor (*zie 7.3.1.*) of riociguat (*zie 1.13.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij hoge doses en bij de eerste toedieningen moet men de patiënt aanraden de sublinguale nitraten zittend of liggend in te nemen, gezien hypotensie, reflectoire tachycardie en syncope kunnen optreden.
- Bij sublinguale toediening moet aan de patiënt duidelijk uitgelegd worden dat een nauw contact van het geneesmiddel met de mond mucosa nodig is.
- Bij onvoldoende effect van sublinguale nitraten moet de patiënt dringend medisch advies vragen.
- Bij chronisch gebruik van nitraten kan tolerantie optreden, met vermindering van hun doeltreffendheid, vooral bij ononderbroken hoge plasmaconcentraties zoals bij gebruik van transdermale preparaten en bij intraveneus gebruik. Meestal worden dan ook nitraatvrije perioden ingelast, bijvoorbeeld door de avonddosis niet te geven of het transdermale systeem gedurende minstens 8 uur te verwijderen.
- De transdermale systemen op basis van nitroglycerine mogen niet verknipt worden, tenzij anders vermeld in de SKP.
- De meeste pleisters moeten van de thorax verwijderd worden bij defibrillatie, elektrische cardioversie of diathermie. Veiligheidshalve wordt best de SKP geraadpleegd.



### 1.2.1.1. Sublinguale en/of orale toediening

### 1.2.1.2. Transdermale toediening

### 1.2.1.3. Intraveneuze toediening

## 1.2.2. Molsidomine

### Plaatsbepaling

- *Zie 1.2.*
- Molsidomine is zeer weinig onderbouwd; het heeft een aantal eigenschappen van de nitraten. Er is geen bewijs van winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Angina pectoris, chronische behandeling.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van molsidomine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van SKP).

### Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen

- Deze van de nitraten (*zie 1.2.1.*); optreden van tolerantie kan niet uitgesloten worden.

## 1.2.3. Ivabradine

### Plaatsbepaling

- Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme.
- De risico-batenverhouding van ivabradine is onduidelijk (*zie Folia januari 2015*):
  - Bij angor is er geen winst op morbiditeit en mortaliteit vastgesteld op lange termijn (*zie 1.2.*).
  - Bij hartfalen zijn er minder ziekenhuisopnames, maar er is geen effect op andere morbiditeit of mortaliteit (*zie 1.3.*).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Angina pectoris: onderhoudsbehandeling wanneer  $\beta$ -blokkers gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden, of in combinatie met  $\beta$ -blokkers als deze onvoldoende doeltreffend zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van  $\geq 70$  slagen/min.
- Chronisch hartfalen (NYHA-klasse II tot IV) met systolische disfunctie, in combinatie met standaardbehandeling of wanneer  $\beta$ -blokkers gecontra-indiceerd zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van  $\geq 75$  slagen/min.

### Contra-indicaties

- Hartfrequentie  $< 70$  slagen/min.
- Sick Sinus Syndroom, sino-atriaal blok, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok, pacemakerafhankelijkheid.
- Acute fase van myocardinfarct of cerebrovasculair accident; instabiele angor.
- Instabiel of acuut hartfalen, cardiogene shock.
- Ernstige hypotensie ( $< 90/50$  mmHg).



- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).
- Gelijktijdig gebruik van diltiazem of verapamil.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Bradycardie, eerstegraads atrioventriculair blok, ventrikelextrasystolen, voorkamerfibrillatie.
- Fosfenen (lichtflitsen), wazig zicht.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van ivabradine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met middelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2.), dit door het bradycardiserend effect van ivabradine.
- Risico van te sterke daling van de hartfrequentie bij combinatie met  $\beta$ -blokkers, verapamil of diltiazem.
- Ivabradine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

## 1.2.4. Ranolazine

### Plaatsbepaling

- Zie 1.2.
- Ranolazine, toegevoegd aan een standaard anti-angineuze behandeling, heeft slechts een beperkt effect op de frequentie van de angoraanvallen. Het geeft geen voordeel op vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit of levenskwaliteit. De risico-batenbalans is ongunstig [zie Folia april 2021].

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling, in associatie, van stabiele angor, bij onvoldoende werkzaamheid van of intolerantie voor de eerste keuze anti-anginosa.

### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).
- Ernstige nierinsufficiëntie, matige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten van ranolazine zijn dosisafhankelijk: vertigo, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten, vermoeidheid.
- Beperkte verlenging van het QT-interval, dosisafhankelijk (zie Inl.6.2.2.).

### Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met middelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2.).
- Ranolazine is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en CYP2D6 en van P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van ranolazine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig optitreren in geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie en lichte leverinsufficiëntie.

## 1.3. Hartfalen

De medicamenteuze basisbehandeling van hartfalen bestaat uit:

- diuretica (thiaziden, lisdiuretica, *zie 1.4.*)
- ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren, *zie 1.7.1.*) of sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten, *zie 1.7.2.*) of het sacubitril/valsartan complex (ter vervanging van de ACE-inhibitor of sartaan).
- $\beta$ -blokkers (studies met bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol, *zie 1.5.*)
- een aldosteronantagonist (*zie 1.4.*)
- een gliflozine (of SGLT2-inhibitor, *zie 5.1.8.*)

Er is een beperktere plaats voor:

- digitalisglycosiden
- dobutamine (*zie 1.9.*)
- ivabradine (*zie 1.2.3.*)
- levosimendan
- milrinon
- nitraten (*zie 1.2.1.*)

**Aangezien diuretica,  $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren en sartanen meerdere belangrijke indicaties hebben, worden ze in afzonderlijke hoofdstukken besproken.**

## Plaatsbepaling

- *Zie Folia maart 2014.*
- Acuut hartfalen
  - Acuut hartfalen is een urgentie waarbij parenteraal lisdiuretica en sublinguaal nitraten gebruikt worden. Morfine wordt ambulante enkel toegediend in geval van angst, pijn of distress en zuurstof wordt toegediend in geval van gedaalde zuurstofsaturatie. In het ziekenhuis is er ook een plaats voor intraveneuze toediening van nitraten, milrinon, levosimendan, dobutamine of digoxine (enkel in geval van hartfalen bij VKF met snel ventriculair antwoord).
- Chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefraction
  - Diuretica verlichten bij chronisch hartfalen de symptomen van water- en zoutretentie. Meestal worden de lisdiuretica in deze indicatie verkozen wegens hun krachtiger diuretisch effect. De minimaal effectieve dosis van het diureticum wordt toegediend; hierbij is regelmatig wegen van de patiënt een goede indicator.
  - ACE-inhibitoren verbeteren de levenskwaliteit en de levensverwachting van de patiënt.
  - $\beta$ -blokkers worden als volgende stap met ACE-inhibitoren gecombineerd; ook zij verbeteren de levenskwaliteit en de levensverwachting.
  - Men tracht de gangbare doses van ACE-inhibitoren en  $\beta$ -blokkers geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden.
  - Sartanen zijn bij hartfalen enkel aangewezen indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden (bv. wegens hoest). De associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt afgeraden: in vergelijking met een ACE-inhibitor alleen is er geen bewijs van meerwaarde op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van verwickelingen (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe [*zie Folia september 2013*].
  - Het complex sacubitril/valsartan kan bij een geselecteerde populatie overwogen worden ter vervanging van een ACE-inhibitor of een sartaan (*zie 1.3.2. en Folia december 2016*). In sommige richtlijnen wordt het ook voorgesteld als startbehandeling in plaats van een ACE-inhibitor of sartaan, maar dit is weinig onderbouwd met studiegegevens.
  - Een aldosteronantagonist (spironolacton of eplerenon) kan ook geassocieerd worden bij patiënten



met blijvende klachten.

- Ook sommige gliflozines (zie 5.1.8.) lijken bij patiënten met blijvende symptomen onder een adequate basisbehandeling met een ACE-inhibitor of sartaan en een  $\beta$ -blokker een gunstig effect te hebben op het aantal hospitalisaties voor hartfalen en mogelijk ook de cardiovasculaire mortaliteit, zowel bij patiënten mét als zonder diabetes. Hun exacte plaats in de behandeling van hartfalen moet nog verder bepaald worden [zie *Folia februari 2021*]. In sommige richtlijnen worden ze reeds opgenomen in de basisbehandeling voor alle patiënten met hartfalen met gereduceerde ejectiefraction, hoewel ze in studieverband enkel onderzocht werden als toevoeging aan een bestaande behandeling bij patiënten met blijvende klachten onder deze bestaande behandeling.
- Ivabradine (zie 1.2.3.) associëren is te overwegen indien de hartfrequentie  $\geq 75$  slagen/min is en het hartritme sinusaal is. Er zijn minder ziekenhuisopnames, maar er is geen effect op mortaliteit; de risico-batenverhouding is onduidelijk [zie *Folia januari 2013*].
- De plaats van nitraten in de behandeling van chronisch hartfalen is omstreden.
- Digitalisglycosiden hebben geen bewezen invloed op de mortaliteit.
- Bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor, een sartaan of het sacubitril/valsartan complex dienen nierfunctie en kaliëmie nauwkeurig opgevolgd te worden, zeker als ook een aldosteronantagonist wordt gegeven.
- Om hypotensie te vermijden moet elk geneesmiddel aan een lage dosis gestart worden en traag opgedreven worden. Dit is bijzonder het geval voor het gebruik van  $\beta$ -blokkers in deze indicatie.
- Chronisch hartfalen met bewaarde ejectiefraction:
  - Met diuretica wordt een effect op de overvullingsklachten vastgesteld.
  - Met verschillende middelen ( $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, het complex sacubitril-valsartan, spironolacton en gliflozines) zijn er signalen van een gunstig effect op symptomen van hartfalen en/of hospitalisaties voor hartfalen, maar voor geen enkele geneesmiddelenklasse zijn er bij deze aandoening aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving [zie *Folia maart 2014, Folia december 2014, Folia december 2020 en Folia mei 2022*].
  - De behandeling moet worden toegespitst op controle van bloeddruk en vochtbalans en op het opsporen en adequaat behandelen van comorbiditeiten, zoals coronair lijden, voorkamerfibrillatie, obesitas, diabetes, nierinsufficiëntie en pulmonaire hypertensie [zie *Folia december 2020*].

### 1.3.1. Digitalisglycosiden

#### Plaatsbepaling

- Zie 1.3.
- Digoxine heeft nog slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van patiënten met hartfalen (zie 1.3.); het wordt soms nog gebruikt bij voorkamerfibrillatie en -flutter om de ventrikelfrequentie te vertragen, maar  $\beta$ -blokkers of de calciumantagonisten verapamil of diltiazem zijn beter onderbouwd en veiliger in gebruik (zie 1.8.).
- Metildigoxine heeft waarschijnlijk dezelfde eigenschappen, ongewenste effecten en interacties als digoxine, maar de gebruikservaring met digoxine en de onderbouwing ervan is veel groter.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie: om een snel ventriculair ritme te vertragen (*rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie, zonder herstel van het sinusritme, zie 1.8.) of indien er symptomatisch hartfalen is als gevolg van de voorkamerfibrillatie.
- Ernstig hartfalen bij onvoldoende antwoord op andere middelen.

#### Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Obstructieve cardiomyopathie.



- Reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White.
- Ventrikeltachycardie.
- Voorkamerfibrillatie en -flutter met traag ventriculair ritme.
- Digoxine: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- **Digoxine en metildigoxine hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, diarree en andere gastro-intestinale klachten.
- Ritme- en geleidingsstoornissen (o.a. ventrikelextasystolen, ventrikeltachycardie, voorkamertachycardie met atrioventriculair blok) met verhoogd risico bij hypokaliëmie.
- Neurologische verschijnselen (duizeligheid, depressie, agitatie), visusstoornissen (o.a. gestoord kleurenzicht).

## Interacties

- Verhoogde gevoeligheid voor digitalisglycosiden door geneesmiddelen die de kaliëmie verlagen (bv. kaliumverliezende diuretica, corticosteroïden) of de calciëmie verhogen (o.a. vitamine D).
- Verminderde resorptie van digitalisglycosiden door adsorbantia (bv. colestipol, colestyramine, kaolien); een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.
- Digoxine is een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine door amiodaron, ciclosporine, clarithromycine, itraconazol en verapamil, en daling van de plasmaconcentraties van digoxine door rifampicine en sint-janskruid.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van digitalisglycosiden tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Strikt opvolgen van de plasmaconcentraties van digoxine tijdens de zwangerschap is aangewezen wegens een mogelijke daling van de plasmaconcentraties door toename van renale excretie.

## Bijzondere voorzorgen

- **De therapeutisch-toxische marge is nauw.** Meten van de plasmaconcentraties van digoxine (huidige adviezen: bij voorkeur tussen 0,5 en 0,9 ng/ml, niet boven 1,2 ng/ml) is aangewezen, zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- De resorptie van digoxine is onvolledig en wisselend: verschillen in resorptie kunnen te wijten zijn aan de galenische vorm of aan interacties.
- De meeste gevallen van digitalistoxiciteit zijn te wijten aan interacties of aan te hoge doses. Bij nierinsufficiëntie moeten de doses verminderd worden. Bij ouderen is de nierfunctie steeds verminderd, en dient de dosis in elk geval gereduceerd te worden.
- Bij levensbedreigende digitalisintoxicatie worden digoxine-antilichamen gebruikt (zie 20.1.1.1.).

## Toediening

- Digoxine wordt in principe oraal toegediend; alleen bij hoogdringendheid of bij resorptiemoeilijkheden kan intraveneuze toediening aangewezen zijn.
- De beslissing al of niet een ladingsdosis te geven zal afhangen van de snelheid waarmee men de patiënt wil digitaliseren. Zeker bij de behandeling van hartfalen wordt geen ladingsdosis meer gegeven, wegens het risico van toxiciteit en gezien in urgentie andere middelen (bv. diuretica) aangewezen zijn.

### 1.3.2. Sacubitril/valsartan complex

Sacubitril is een inhibitor van neprilysine, een enzym dat tussenkomt in de afbraak van onder andere de natriuretische peptiden. Dit leidt tot daling van de arteriële bloeddruk, vasodilatatie en toename van de diurese.



Valsartan is een angiotensine II-receptorantagonist (zie 1.7.2). In dit complex is de biologische beschikbaarheid van valsartan hoger dan deze van valsartan in monopreparaat.

## Plaatsbepaling

- Zie 1.3.
- De meerwaarde van het complex sacubitril/valsartan ten opzichte van een ACE-inhibitor (of een sartaan) op het vlak van globale mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen is onduidelijk. Winst werd enkel aangetoond in één studie bij patiënten met blijvende symptomen van hartfalen met gedaalde ejectiefractie onder maximale behandeling met een ACE-inhibitor of sartaan, een bèta-blokker en diuretica. Dit ging ten koste van een extra verhoogd risico van hypotensie en angio-oedeem. Ouderen en patiënten met ernstig hartfalen waren ondervertegenwoordigd in deze studie [zie Folia december 2016]. Er zijn weinig gegevens op cardiovasculaire eindpunten over de meerwaarde van het complex bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd hartfalen, patiënten zonder voorafgaande geoptimaliseerde standaardbehandeling of patiënten die symptomovrij zijn onder een geoptimaliseerde standaardbehandeling.
- Bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie (zie 1.3.) kon er met het complex sacubitril/valsartan geen voordeel aangetoond worden ten opzichte van een sartaan in monotherapie [zie Folia december 2020].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.

## Contra-indicaties

- Deze van de sartanen: zwangerschap, hyperkaliëmie, bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
- Gelijktijdig gebruik van een ACE-inhibitor of een sartaan.
- Antecedenten van angio-oedeem.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Deze van de ACE-inhibitoren (zie 1.7.1.), met uitzondering van hoest.
- Verhoogd risico van hypotensie en angio-oedeem.

## Interacties

- Deze van de sartanen (zie 1.7.2.).

## Bijzondere voorzorgen

- Deze van de sartanen (zie 1.7.2.).
- Wegens het verhoogde risico van angio-oedeem wordt aanbevolen om na stoppen van een ACE-inhibitor 36 uur te wachten alvorens te starten met sacubitril/valsartan en vice versa.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Sartanen zijn, naar analogie met de ACE-inhibitoren, gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus).

### 1.3.3. Milrinon

Milrinon is een fosfodiësterase type 3-inhibitor en heeft positief-inotrope en vasodilaterende eigenschappen.





## Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*
- De plaats van milrinon is zeer beperkt (enkel in ziekenhuismilieu) omwille van de mogelijkheid van zeer ernstige ongewenste effecten.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Therapieresistent ernstig acuut hartfalen.

## Ongewenste effecten

- Ventriculaire en supraventriculaire aritmieën, hypotensie.
- Zelden: ventrikelfibrillatie, angina pectoris, bronchospasme, anafylactische shock.

## Bijzondere voorzorgen

- Continue monitoring is nodig.

### 1.3.4. Levosimendan

Levosimendan is een cardiaal stimulant met een positief inotroop en vasodilaterend effect. Levosimendan verhoogt de gevoeligheid van troponine C aan calcium, en inhibeert, aan hoge dosis, fosfodiësterase type 3.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*
- De plaats van levosimendan is zeer beperkt (enkel in ziekenhuismilieu) omwille van mogelijke zeer ernstige ongewenste effecten.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute decompensatie van ernstig chronisch hartfalen, resistent tegen de conventionele behandelingen.

## Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Frequent: ventriculaire aritmieën gaande tot ventrikeltachycardie, supraventriculaire aritmieën, hypotensie, hypokaliëmie, myocardischemie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen.

## Bijzondere voorzorgen

- Continue monitoring is nodig.

## 1.4. Diuretica

In dit hoofdstuk worden besproken:

- kaliumverliezende diuretica (thiaziden en aanverwanten, lisdiuretica)
- kaliumsparende diuretica (aldosteronantagonisten en andere)
- koolzuuranhydrase-inhibitoren
- combinatiepreparaten van een kaliumsparend en een kaliumverliezend diureticum.

De combinatiepreparaten van diuretica met andere middelen voor gebruik bij hypertensie worden in 1.1.4. besproken.

## Plaatsbepaling

- Diuretica (vooral thiaziden en aanverwanten en lisdiuretica) worden gebruikt bij water- en zoutretentie en oedeem, bv. bij hartfalen (*zie 1.3.*).



- Thiaziden en aanverwanten: deze diuretica verlagen de morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie (zie 1.1.). Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie is starten met een thiazidediureticum of aanverwant diureticum in lage dosis een correcte keuze, gezien de vele studies hiermee, de beperkte ongewenste effecten en de lage kostprijs [zie *Folia april 2020*]. Dit geldt ook bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt. Het antihypertensieve effect van diuretica blijft aanwezig, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.
- Lisdiuretica: wegens hun korte en krachtige werking zijn ze minder geschikt voor de behandeling van hypertensie, tenzij bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min). Ze worden voornamelijk gebruikt bij hartfalen.
- Kaliumsparende diuretica
  - Er zijn geen studies met kaliumsparende diuretica in monotherapie als startbehandeling bij hypertensie.
  - Spironolacton wordt soms gebruikt als aanvullende behandeling bij hypertensie resistent aan meerdere antihypertensiva.
  - Bij patiënten met mild tot ernstig hartfalen en blijvende klachten onder een combinatie behandeling met een ACE-inhibitor en een  $\beta$ -blokker, kan spironolacton of eplerenon worden geassocieerd, dit onder monitoring van de kaliëmie.
  - Finerenon lijkt werkzaam voor het vertragen van de progressie van de nierinsufficiëntie en mogelijk ook het verlagen van het cardiovasculaire risico bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes, die reeds behandeld worden met een ACE-inhibitor of een sartan.
- Koolzuuranhydrase-inhibitoren: ze worden nog gebruikt bij hoogteziekte (goed onderbouwde indicatie, maar niet vermeld in de SKP), acuut glaucoom en soms, toegevoegd aan lisdiuretica, bij ernstig oedeem ten gevolge van acuut gedecompenseerd hartfalen, maar niet meer voor de chronische behandeling van hypertensie of oedeem.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.
- In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
- Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds werden behandeld met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

## Bijzondere voorzorgen

- Na 2 à 3 weken behandeling de kaliëmie en natriëmie controleren, zeker bij oudere patiënten.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.

## Posologie

- Bij behandeling van hypertensie worden lage doses gebruikt.
- Meestal wordt de dagdosis in één dosis toegediend; de inname gebeurt best niet 's avonds of vlak voor het slapengaan, om nycturie te vermijden.

### 1.4.1. Kaliumverliezende diuretica

#### 1.4.1.1. Thiaziden en aanverwanten

Onder de naam thiaziden worden een aantal diuretica met een benzothiadiazinekern met sulfonamidesubstitutie



gegroepeerd. Sommige moleculen met een andere structuur (bv. chloortalidon en indapamide) worden gewoonlijk samen met de thiaziden besproken, gezien hun effecten gelijkaardig zijn.

Hydrochloorthiazide is het enige thiazide beschikbaar op de Belgische markt en dit enkel in combinatiepreparaten (zie 1.1.4.); chloortalidon en indapamide zijn wel als monopreparaat beschikbaar.

Thiaziden en aanverwante producten geven een dosisafhankelijke vermeerdering van de uitscheiding van natrium en water.

## Plaatsbepaling

- Zie 1.4.
- Op basis van oudere studies en jarenlange ervaring worden thiaziden gebruikt voor de profylaxe van calciumoxalaatlithiasis (indicatie niet vermeld in de SKP). In een recente grote studie zag men echter geen invloed van thiazidegebruik op de hervalfrequentie van nefrolithiasis.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Water- en zoutretentie, oedeem.

## Contra-indicaties

- Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie.
- Allergie voor sulfamiden.
- Actieve jicht.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyponatriëmie, magnesiumdeficiëntie.
- Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie, vooral bij hoge doses. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met thiaziden toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.
- Erectiestoornissen.
- Zelden: trombocytopenische purpura, fotosensibilisatie; licht verhoogd risico op basocellulair en plaveiselcelcarcinoom.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 1.4.
- Hydrochloorthiazide: er zijn geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen bij het kind. Hydrochloorthiazide kan een verminderde doorbloeding van de placenta geven wanneer de behandeling gestart wordt tijdens de zwangerschap. Het wordt daarom afgeraden om met dit preparaat tijdens de zwangerschap te starten.
- Chloortalidon en indapamide: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Thiazidediuretica zijn in verband gebracht met enkele ongewenste effecten bij het ongeboren kind (hypoglycemie, trombocytopenie, hyponatriëmie en hypokaliëmie).
- Het gebruik van chloortalidon wordt afgeraden tijdens de borstvoeding wegens het risico op stapeling door de lange halfwaardetijd.

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij



associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.

- Verminderd diuretisch en antihypertensief effect bij associëren met NSAID's.
- Verhogen van het risico van verslechtering van de nierfunctie (met verhogen van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij gelijktijdige behandeling met een diureticum + NSAID + ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit door de hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met calcium of vitamine D.

### **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 1.4.*
- Natriëmie en kaliëmie opvolgen, vooral bij ouderen: met de lage doses gebruikt bij hypertensie zijn elektrolytenstoornissen meestal geen probleem.
- Thiaziden en aanverwanten zijn minder doeltreffend bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

#### **1.4.1.2. Lisdiuretica**

De lisdiuretica onderscheiden zich van de thiaziden door een hoger maximaal natriuretisch effect en een grotere klaring van vrij water.

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 1.4.*
- In tegenstelling tot de thiaziden behouden de lisdiuretica, hooggedoseerd, ook bij ernstige inkrimping van de nierfunctie hun diuretische werking.
- Hypercalciëmie (samen met hydratatie) (indicatie niet vermeld in de SKP).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Acut longoedeem (intraveneuze toediening, of intramusculaire toediening indien intraveneuze toediening niet mogelijk is).
- Hypertensie (vooral bij ernstige nierinsufficiëntie).
- Water- en zoutretentie, oedeem van hepatische, renale of cardiale oorsprong.
- Bevorderen van de diurese bij sterk verminderde nierfunctie.

### **Contra-indicaties**

- Hypokaliëmie en hyponatriëmie.
- Anurie.
- Hepatische encefalopathie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyponatriëmie, magnesiumdeficiëntie, verhoogde calciumuitscheiding.
- Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie, vooral bij hoge doses. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk.
- Erectiestoornissen.
- Ototoxiciteit bij hoge doses.
- Zelden: fotosensibilisatie, trombocytopenische purpura.



## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 1.4.*
- Furosemide: De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn overwegend geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen bij het kind op basis van onze bronnen. Toename van de foetale urineproductie is mogelijk. Een mogelijke relatie tussen gehoorschade en het gebruik tijdens de zwangerschap is ook niet uit te sluiten.
- Bumetanide en torasemide: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Verminderd diuretisch en antihypertensief effect bij associëren met NSAID's.
- Verhogen van het risico van verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij gelijktijdige behandeling met een diureticum + NSAID + ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit door de hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van bepaalde cefalosporines, en van de nefro- en ototoxiciteit van de aminoglycosiden.
- Torasemide is een substraat van CYP2C9 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.4.*
- Natriëmie en kaliëmie opvolgen, zeker bij gebruik van hoge doses, bij patiënten met hartfalen of levercirrose en bij ouderen.
- Furosemide is lichtgevoelig (niet te lang aan licht blootstellen).

### 1.4.2. Kaliumsparende diuretica

Spironolacton, eplerenon en finerenon grijpen in via antagonisme van aldosteron; amiloride (enkel beschikbaar als combinatiepreparaat, *zie 1.4.4.*) werkt via inhibitie van het epitheliale natriumkanal.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.4.*
- Hartfalen: de ervaring met spironolacton is veel groter dan met eplerenon dat ook veel duurder is en slechts onder zeer specifieke voorwaarden terugbetaald wordt. Finerenon werd in deze indicatie nog niet onderzocht.
- Finerenon lijkt werkzaam voor het vertragen van de progressie van de nierinsufficiëntie en mogelijk ook het verlagen van het cardiovasculaire risico bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes, die reeds behandeld worden met een ACE-inhibitor of een sartaan. Meer gegevens op langere termijn en rechtstreekse vergelijkingen met de glijfazines zijn nodig om de juiste plaats van finerenon in deze indicatie te bepalen (*zie Folia maart 2023*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Eplerenon: hartfalen met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie  $\leq 30\%$ , of  $\leq 40\%$  na myocardinfarct).
- Finerenon: chronische nierinsufficiëntie (met albuminurie) bij type 2- diabetes.
- Spironolacton
  - Mild tot ernstig hartfalen (NYHA-klassen II tot IV) met linkerventrikeldisfunctie (*zie 1.3.*).
  - Hypertensie bij onvoldoende effect van een combinatie van verschillende antihypertensiva.
  - Primair en secundair hyperaldosteronisme.



- Cirrose met ascites en oedeem.

## Contra-indicaties

- Voorafbestaande hyperkaliëmie.
- Eplerenon en spironolacton: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Eplerenon: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7*), hyponatriëmie.
- Eplerenon en spironolacton: endocriene stoornissen (gynaecomastie, amenorroe, impotentie); waarschijnlijk minder met eplerenon.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 1.4.*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van kaliumsparende diuretica tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- **Stijging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsupplementen of met andere kaliumsparende middelen (o.a. NSAID's, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines, ACE-inhibitoren en sartanen) (*zie Inl.6.2.7*).**
- Verhoogd risico van nierfunctiestoornissen bij associëren met NSAID's.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Eplerenon en finerenon zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.4.*
- Ook met de lage doses spironolacton en eplerenon gebruikt bij de behandeling van hartfalen kan hyperkaliëmie optreden, omdat daarbij dikwijls ook ACE-inhibitoren of sartanen worden gebruikt (*zie Inl.6.2.7*).
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie: verhoogd risico van hyperkaliëmie.

## 1.4.3. Koolzuuranhydrase-inhibitoren

### Plaatsbepaling

- Koolzuuranhydrase-inhibitoren worden niet meer gebruikt voor de chronische behandeling van hypertensie of oedeem. Soms worden ze, toegevoegd aan lisdiuretica, gebruikt bij ernstig oedeem ten gevolge van acuut gedecompenseerd hartfalen.
- Glaucoom: orale vormen worden nog gebruikt bij acuut glaucoom; lokale vormen (oogdruppels) bij onderhoudsbehandeling van open hoek glaucoom (*zie 16.4*).
- Hoogteziekte [*zie Folia mei 2019*] en benigne intracranieële hypertensie zijn onderbouwde indicaties die niet vermeld worden in de SKP.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Glaucoom (vooral bij de acute aanval).

### Contra-indicaties

- Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hyperchloremische acidose.
- Bijnierschorsinsufficiëntie.
- Gesloten-hoekglaucoom (bij langdurige toediening).
- Allergie voor sulfamiden.



- Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, centrale effecten (agitatie, depressie, sedatie, paresthesieën).
- Metabole acidose en alkalinisatie van de urine, met mogelijk nierstenen.
- Zelden: hematologische stoornissen (trombocytopenie, anemie, agranulocytose), ernstige huidletsels (gaande tot syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell, zoals met andere sulfamiden), elektrolytenstoornissen.

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 1.4.*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van koolzuuranhydrase-inhibitoren tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### Interacties

- Ernstige acidose en centrale toxiciteit bij associëren met hoge doses salicylaten.

### 1.4.4. Combinatiepreparaten van diuretica

#### Plaatsbepaling

- Voor de associaties van diuretica met andere antihypertensiva, *zie 1.1.4.*
- Associëren van thiaziden of lisdiuretica met kaliumsparende diuretica gebeurt om de hypokaliëmie bij gebruik van kaliumverliezende diuretica tegen te gaan.
- Er is geen vaste associatie van een thiazide met een kaliumsparend diureticum meer beschikbaar in België. Spironolacton en een thiazide-diureticum kunnen zo nodig afzonderlijk worden voorgeschreven.
- Met deze preparaten kunnen de ongewenste effecten optreden die met de verschillende componenten gezien worden.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Oedeem of hypertensie waarvan de controle een associatie van meerdere diuretica vereist.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- *Zie 1.4.1.2. en 1.4.2.*
- **Gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (SKP) (let op bij ouderen) wegens risico van hyperkaliëmie met risico van levensbedreigende ritmestoornissen.**
- **Associëren met kaliumsupplementen is om dezelfde reden te vermijden. Gelijktijdige toediening van andere kaliumsparende middelen (o.a. NSAID's, ACE-inhibitoren, sartanen, heparines en trimethoprim (co-trimoxazol)) dient voorzichtig te gebeuren (*zie Inl.6.2.7.*).**

### 1.5. Bèta-blokkers

Bèta-blokkers vertragen het hartritme, verminderen de myocardcontractiliteit en verminderen de myocardiale zuurstofbehoefte. Ze induceren een geleidelijke daling van de bloeddruk.

Bepaalde farmacologische eigenschappen van  $\beta$ -blokkers hebben klinisch belang.

- Cardioselectiviteit ( $\beta$ -selectiviteit): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol. Cardioselectiviteit is relatief en neemt af met hogere doses.
- Intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA): acebutolol, carteolol (alleen oftalmologisch gebruik).
- Hydrofilie/lipofilie: atenolol, carteolol, esmolol, sotalol zijn hydrofiel; acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn lipofiel.



- Vasodilerend vermogen: carvedilol, labetalol en nebivolol.
- Ook alfa-blokkerende eigenschappen: labetalol en carvedilol.
- Korte werkingsduur: esmolol (toegediend via intraveneus infuus).
- Sotalol heeft naast  $\beta$ -blokkerende eigenschappen ook antiaritmische eigenschappen en wordt enkel als antiaritmicum gebruikt (zie 1.8.3.5).

Acebutolol is niet meer beschikbaar sinds januari 2023.

## Plaatsbepaling

- *Hypertensie (zie 1.1.):*  $\beta$ -blokkers verlagen bij hypertensie de morbiditeit en mortaliteit. Bèta-blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan diuretica, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren of sartanen, hoewel dit controversieel blijft. Het overgrote deel van de studies werd met atenolol uitgevoerd en het is daarom onduidelijk of deze bevindingen ook gelden voor de andere  $\beta$ -blokkers.
- *Angina pectoris (zie 1.2.):*  $\beta$ -blokkers vormen dikwijls de basis van de therapie, vooral na myocardinfarct. Het effect is waarschijnlijk even groot voor alle  $\beta$ -blokkers.
- *Secundaire preventie na myocardinfarct (gedurende minimum 12 maanden)* o.a. ter preventie van plotse dood: voordeel aangetoond voor acebutolol, metoprolol en propranolol. Sommige studies suggereren dat door de huidige aanpak van acuut myocardinfarct, toediening van  $\beta$ -blokkers in secundaire preventie minder belangrijk geworden is.
- *Ritmestoornissen:* onderhoudsbehandeling van sommige supraventriculaire en ventriculaire aritmieën (zie 1.8.). Sommige  $\beta$ -blokkers bestaan in intraveneuze vorm voor de spoedbehandeling van bepaalde supraventriculaire tachycardieën; een dergelijke intraveneuze behandeling mag alleen in gespecialiseerd milieu gebeuren. Sotalol onderscheidt zich van de andere  $\beta$ -blokkers door zijn klasse III-antiaritmische eigenschappen; **sotalol heeft echter pro-aritmogene eigenschappen**, en is alleen geïndiceerd bij bepaalde aritmieën (zie 1.8.3.5).
- *Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord:* vertraging van het hartritme voor *rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (zie 1.8.).
- *Stabiel chronisch hartfalen (zie 1.3.):* winst op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bewezen voor bisoprolol, carvedilol, metoprololsuccinaat en nebivolol.
- *Hyperthyreoïdie:* symptomatische behandeling van de cardiale symptomen tot euthyreoïdie is bereikt (vooral propranolol).
- *Profylactische behandeling van migraine (zie 10.9.2.):*  $\beta$ -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (vooral metoprolol en propranolol) hebben, op basis van de beschikbare evidentie, de beste risico-batenverhouding.
- *Essentiële tremor:* propranolol.
- *Podiumvrees:* propranolol.
- *Glaucoom:* lokale behandeling (zie 16.4.2.).
- *Prolifererend infantiel hemangioom:* propranololsiroop: sinds 1 maart 2022 wordt enkel nog de magistrale bereiding terugbetaald (aan 100%): *propranololhydrochloridedrank FNA [zie Folia april 2022]*.

## Indicaties (synthese van de SKP)

Gezien de  $\beta$ -blokkers een heterogene groep uitmaken heeft geen enkele  $\beta$ -blokker alle indicaties hieronder vermeld (zie rubriek "Plaatsbepaling" en ook de posologiekaders en de SKP's voor de specifieke indicaties van de verschillende  $\beta$ -blokkers).

- Hypertensie.
- Angina pectoris.
- Secundaire preventie na myocardinfarct.
- Aritmieën, vertraging van het hartritme.
- Stabiel chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefraction.
- Hyperthyreoïdie.





- Idiopathisch beven, palpities bij angst.
- Migraine: profylactische behandeling, *zie 10.9*.
- Slokdarmvarices: preventie van bloedingen.
- Propranolol siroop: prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is *zie Folia september 2016*].

## Contra-indicaties

- *Sick Sinus Syndroom*.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen.
- Associëren met verapamil intraveneus (*zie rubriek "Interacties"*).
- Carvedilol, nebivolol: leverinsufficiëntie (SKP). Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> wordt naast nebivolol ook metoprolol (evenwel enkel bij ernstige cirrose) als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld; carvedilol wordt daarentegen als "veilig" bij levercirrose beoordeeld (op voorwaarde dat de dosis aangepast wordt; *zie rubriek "Dosering"* voor aangepaste dosering bij leverinsufficiëntie).

## Ongewenste effecten

- Moeheid en verminderde inspanningscapaciteit.
- Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met  $\beta$ -blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen.
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder bij gebruik van cardioselectieve  $\beta$ -blokkers [*zie Folia februari 2012*].
- Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de  $\beta$ -blokkers met vasodilerend vermogen.
- Erectiestoornissen.
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele  $\beta$ -blokkers.
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan.
- Exacerbatie van psoriasis.
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden.
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met  $\beta$ -blokkers toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in 1.1.
- Meerdere bronnen stellen een  $\beta$ -blokker als eerste keuze voor bij hypertensie tijdens de zwangerschap (meeste gegevens over labetalol). Langdurig gebruik van atenolol leidt mogelijk tot groeivertraging bij de foetus. Ook labetalol, metoprolol en propranolol zijn in verband gebracht met groeivertraging, maar bij deze  $\beta$ -blokkers is het verband minder duidelijk. Met de andere  $\beta$ -blokkers is nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap.
- **Gebruik kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.** Monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling wordt geadviseerd.
- Borstvoeding: labetalol, metoprolol en propranolol kunnen veilig worden gebruikt. Acebutolol, atenolol en sotalol bereiken hoge concentraties in de moedermelk en worden tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden.



## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van  $\beta$ -blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil, in mindere mate met diltiazem, en met antiaritmica. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze  $\beta$ -blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- Verhoogd risico van bradycardie bij associëren met ivabradine.
- Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten.
- Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op anti-diabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve  $\beta$ -blokkers).
- Vermindering van het effect van  $\beta$ -mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve  $\beta$ -blokkers (zie ook rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Verminderd antwoord op adrenaline bij behandeling van een anafylactische reactie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van middelen zoals lidocaïne waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet.
- Carvedilol is een substraat van CYP2C9 en CYP2D6 en van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn substraten van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Labetalol is een substraat van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij stoppen van de behandeling met  $\beta$ -blokkers is het aanbevolen de dagdosis geleidelijk af te bouwen, zeker bij patiënten met coronairlijden.
- Wanneer  $\beta$ -blokkers worden opgestart voor de behandeling van hartfalen, bestaat er risico van initiële deterioratie van het hartfalen.
- Cardioselectieve  $\beta$ -blokkers kunnen gebruikt worden bij patiënten met COPD en eventueel bij patiënten met mild tot matig ernstig astma indien er een duidelijke indicatie is; wel moet er aandacht zijn voor optreden van bronchospasme bij inname van de eerste dosis [zie Folia februari 2012].
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.

## Posologie

- Bij de behandeling van hartfalen wordt met zeer lage doses gestart en tracht men de gangbare doses geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden. Bij de andere indicaties is de startdosis doorgaans iets hoger; ook hier kan de dosis geleidelijk verhoogd worden, naargelang het antwoord en de eventuele ongewenste effecten. Bij ouderen en bij risicopatiënten zal men voorzichtiger zijn bij starten en bij verhogen van de dosis.
- Voor sommige  $\beta$ -blokkers kan de dagdosis in één dosis worden toegediend, vooral bij hypertensie, waar de bloeddruk juist vóór de volgende inname moet gemeten worden. Wanneer het effect geen 24 uur aanhoudt, dient naar een tweemaal daagse dosering te worden overgegaan of een andere  $\beta$ -blokker gekozen te worden.
- Dosisaanpassing bij leverlijden:
  - Voor carvedilol moet de dosis verminderd worden bij matige tot ernstige leverinsufficiëntie.
  - Voor metoprolol moet de dosis verminderd worden bij matige leverinsufficiëntie (af te raden bij ernstige leverinsufficiëntie).



- Voor propranolol en labetalol moet de dosis verminderd worden bij leverinsufficiëntie.
- Bisoprolol kan veilig gebruikt worden tot aan de gebruikelijke dosis van 10 mg per dag.

## 1.6. Calciumantagonisten

Calciumantagonisten inhiberen, vooral ter hoogte van het cardiovasculaire systeem, de influx van calcium in de cellen, maar de verschillende klassen hebben tamelijk uiteenlopende effecten.

De *dihydropyridines* zijn vooral vasodilaterend en hebben minder direct effect op het hart.

*Verapamil* vertraagt de hartfrequentie en de geleiding over de AV-knoop. Tevens vermindert het de contractiliteit van het hart en van de gladde spiercellen.

*Diltiazem* geeft perifere vasodilatatie en vertraging van de hartfrequentie.

### Plaatsbepaling

- *Hypertensie (zie 1.1.)*: calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit. Ze hebben vooral een plaats bij systolische hypertensie bij ouderen en bij patiënten met stabiele angina pectoris.
- *Stabiele en vasospastische angor*: onderhoudsbehandeling (*zie 1.2.*).
- *Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord*: vertraging van het hartritme voor *rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (*zie 1.8.*) met verapamil en diltiazem (niet vermeld in de SKP van diltiazem); de dihydropyridines hebben dit effect niet.
- *Supraventriculaire tachycardie*: verapamil intraveneus (niet meer gecommmercialiseerd in België), *zie 1.8.*
- *Syndroom van Raynaud*: er is redelijk wat evidentie dat dihydropyridines (vooral gedocumenteerd voor nifedipine) de frequentie en de ernst van aanvallen van syndroom van Raynaud verminderen (indicatie niet vermeld in de SKP).
- *Tocolyse*: goed onderbouwde indicatie van nifedipine (indicatie niet vermeld in de SKP).
- *Cluster hoofdpijn*: verapamil wordt voorgesteld voor de preventie van aanvallen van clusterhoofdpijn, maar de evidentie hiervoor is beperkt (indicatie niet vermeld in de SKP).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Stabiele en vasospastische angor.
- Nimodipine: enkel preventie van ischemische letsels bij acute subarachnoïdale bloedingen.
- Verapamil: ook vertragen van het hartritme (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*).

### Contra-indicaties

- Dihydropyridines: onbehandeld hartfalen, instabiele angor, recent myocardinfarct.
- Verapamil en diltiazem: hartfalen, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, gelijktijdig gebruik van ivabradine.
- **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers, bij reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White en bij ventrikeltachycardie, wegens het gevaar voor hartfalen en shock.**
- Lercanidipine: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> worden felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine en verapamil als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Clevidipine: allergie aan soja, pinda's of eieren.

### Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Gingivale hyperplasie.
- Dihydropyridines: ook perifere vasodilatatie met hoofdpijn, enkeloedeem, warmte-opwellingen,



hypotensie en reflectoire tachycardie.

- Diltiazem en vooral verapamil: ook vermindering van de contractiliteit van het hart en te sterke hartfrequentiedaling.
- Diltiazem en verapamil: ook obstipatie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van de  $\beta$ -blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil en in mindere mate diltiazem. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers wegens het gevaar voor hartfalen en shock. Dit geldt omgekeerd ook voor de toediening van intraveneuze  $\beta$ -blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- Verapamil kan de afbraak van alcohol vertragen.
- Vele dihydropyridines (amlodipine, felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine), verapamil en diltiazem zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Sommige calciumantagonisten (bv. felodipine en verapamil) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstestapassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- Verapamil en diltiazem zijn daarenboven inhibitor van CYP3A4 en substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel 1c. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.

## Posologie

- De doses die hier worden gegeven zijn deze die gewoonlijk worden toegepast.

### 1.6.1. Dihydropyridines

Isradipine is niet meer beschikbaar sinds april 2023.

### 1.6.2. Verapamil

### 1.6.3. Diltiazem

## 1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem

ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren) en sartanen (angiotensine II-antagonisten) remmen, elk op een ander niveau, het renine-angiotensinesysteem (RAS). Ze veroorzaken hierdoor arteriële, arteriolaire en veneuze vasodilatatie en bloeddrukdaling. Sommige effecten kunnen verklaard worden door een vermindering van de hyperplasie van de vasculaire en cardiale gladde spiercellen.

### 1.7.1. ACE-inhibitoren



ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren) inhiberen de omzetting van angiotensine-I tot het actieve angiotensine-II.

## Plaatsbepaling

- *Hypertensie (zie 1.1.):* ACE-inhibitoren verlagen de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van hypertensie; ze zijn vooral geïndiceerd bij hypertensie met geassocieerde pathologieën zoals hartfalen, acuut myocardinfarct en nierlijden met micro- of macro-albuminurie (al of niet diabetisch).
- *Hartfalen met gedaalde ejectiefractie (zie 1.3.):* ACE-inhibitoren hebben een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit. Ze worden in deze indicatie samen met diuretica,  $\beta$ -blokkers en soms ook een aldosteronantagonist en/of gliflozine voorgeschreven.
- *Acuut myocardinfarct:* tenzij contra-indicatie wordt vanaf 24 uur na het infarct bij hemodynamisch stabiele patiënten een behandeling met een ACE-inhibitor ingesteld ter preventie van de remodelering van het linkerventrikel; na 6 weken tot 3 maanden wordt de patiënt opnieuw geëvalueerd, en bij bestaan van tekenen van linkerventrikeldisfunctie of hartfalen moet de behandeling met ACE-inhibitoren worden voortgezet.
- *Nefropathie:* afremmen van de progressie van de nierinsufficiëntie, vooral bij proteïnurie bij diabetici; voor sommige ACE-inhibitoren ook bij niet-diabetische nefropathie.
- Voor sommige ACE-inhibitoren bestaat mogelijk een beperkt bijkomend cardioprotectief effect bij patiënten met hoog cardiovasculair risico die reeds worden behandeld met een antiaggregans, een  $\beta$ -blokker en/of een hypolipemiërend middel.
- Associëren van een ACE-inhibitor met een sartaan is af te raden [zie *Folia september 2013*].
- Lisinopril wordt *off-label* gebruikt voor migraineprofylaxe. Er is slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid en de plaats ervan is onduidelijk (zie 10.9.2.).

## Indicaties (synthese van de SKP)

De indicaties en de doseringen vermeld in de SKP van de verschillende producten zijn deze waarover klinische studies bestaan. In welke mate tussen de ACE-inhibitoren relevante klinische verschillen bestaan, is echter niet duidelijk.

- Hypertensie.
- Hartfalen met gedaalde ejectiefractie.
- (Diabetische) nefropathie.
- Na myocardinfarct.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
- Hyperkaliëmie.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem op ACE-inhibitoren, erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan complex.
- Fosinopril: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Zofenopril: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> worden de ACE-inhibitoren als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

- Hoest (soms na meerdere jaren behandeling).
- Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-systeem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen.
- Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met



voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie.

- Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.
- Rash.
- Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree), smaakstoornissen.
- Angio-oedeem, dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem niet te wijten aan ACE-inhibitorgebruik.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.
- **ACE-inhibitoren zijn gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus).**
- Captopril, enalapril en quinapril worden als veilig beschouwd bij borstvoeding.

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (zie Inl.6.2.7).**
- Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een ACE-inhibitor + een NSAID + een diureticum.
- Vermoeden van verhoogd risico van hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken: sacubitril/valsartan complex, racecadotril, everolimus, sirolimus en temsirolimus, estramustine en vildagliptine (en mogelijk ook de andere gliptines).

## Bijzondere voorzorgen

- Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica (zie rubriek “Ongewenste effecten”), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van de ACE-inhibitor en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.
- Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten ACE-inhibitoren voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.
- De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van de ACE-inhibitor te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.



## Posologie

- Hieronder wordt aangegeven met welke dosis men gewoonlijk start, en tot waar men deze nadien mag verhogen, voor zover goed verdragen.
- Bij renovasculaire hypertensie en wanneer de patiënt reeds op diuretica of zoutarm dieet staat, zijn de begintdoses lager.

### 1.7.2. Sartanen

De sartanen zijn antagonisten van angiotensine-II ter hoogte van de angiotensine AT-receptor. Hun hemodynamische effecten zijn vergelijkbaar met deze van de ACE-inhibitoren.

## Plaatsbepaling

- Voor de meeste indicaties blijken de sartanen even werkzaam als de ACE-inhibitoren, maar de werkzaamheid van de ACE-inhibitoren is beter onderbouwd, zeker bij hartfalen. De sartanen kunnen gebruikt worden als er een indicatie is voor een ACE-inhibitor (*zie 1.7.1.*), maar deze laatste bijvoorbeeld hoest veroorzaakt.
- Ze worden ook gebruikt bij nefropathie, vooral bij patiënten met type 2-diabetes, maar er zijn meer studies met ACE-inhibitoren in deze indicatie.
- Associëren van een sartaan met een ACE-inhibitor is af te raden [*zie Folia september 2013*].
- Het gebruik van het complex sacubitril/valsartan bij hartfalen wordt besproken in *1.3.2*.
- Candesartan wordt *off-label* gebruikt voor migraineprofylaxe. Er is slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid en de plaats ervan is onduidelijk (*zie 10.9.2.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

De indicaties vermeld in de SKP van de verschillende producten zijn deze waarover klinische studies bestaan. In welke mate tussen de sartanen relevante klinische verschillen bestaan, is echter niet duidelijk.

- Hypertensie
- Hartfalen met gedaalde ejectiefractie
- (Diabetische) nefropathie
- Na myocardinfarct.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
- Hyperkaliëmie.
- Voor de meeste sartanen vermeldt de SKP ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie.
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> worden alle sartanen als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.1.*
- Deze van de ACE-inhibitoren (*zie 1.7.1.*), behalve dat hoest en angio-oedeem zeldzamer zijn.
- Olmesartan: ook ernstige enteropathie met villose atrofie en uitgesproken diarree (zeldzaam) [*zie Folia februari 2014*] en auto-immune hepatitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 1.1.*
- **Sartanen zijn, naar analogie met de ACE-inhibitoren, gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en**



andere morfologische afwijkingen bij de foetus).

## Interacties

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.
- **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (zie Inl.6.2.7).**
- Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een sartaan + een NSAID + een diureticum.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Candesartan, irbesartan, losartan en valsartan zijn substraten van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica (zie rubriek "Ongewenste effecten"), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van het sartaan en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.
- Bij perifere vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten sartanen voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.
- De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van het sartaan te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.

## Posologie

- Hieronder wordt aangegeven met welke dosis men gewoonlijk start, en tot waar men deze nadien mag verhogen, voor zover goed verdragen.
- Bij renovasculaire hypertensie en wanneer de patiënt reeds op diuretica of zoutarm dieet staat zijn de begin doses lager.
- Voor candesartan, losartan, telmisartan en valsartan moet de dosis verminderd worden bij leverinsufficiëntie.

## 1.8. Antiarritmica

### Plaatsbepaling

- Antiarritmica werken enkel symptomatisch en kunnen aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten. Daarom worden de meeste ritmestoornissen enkel behandeld bij hemodynamische weerslag of indien de aritmie subjectief als hinderlijk wordt ervaren. Voor diverse antiarritmica is in langetermijnstudies bij patiënten met coronairlijden of hartfalen verhoogde mortaliteit vastgesteld.





- Supraventriculaire ritmestoornissen
  - Het gebruik van antiaritmica beperkt zich meestal tot de behandeling van voorkamerfibrillatie en van symptomatische supraventriculaire aritmieën.
  - Bij episodes van acute supraventriculaire tachyritmieën (re-entry-tachycardie) wordt onder monitoring beoogd de episode te onderbreken met adenosine of eventueel een  $\beta$ -blokker of verapamil via intraveneuze injectie (verapamil i.v. alleen beschikbaar via import uit het buitenland (zie Inl.2.2.15.)).
  - Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie, zie *Transparantiefiche “Voorkamerfibrillatie” en Folia december 2012.*
    - Bij de *rate control* benadering, waarbij men de ventrikelfrequentie wil vertragen (zonder herstel van het sinusritme), worden  $\beta$ -blokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten gebruikt, alsook digoxine dat evenwel minder doeltreffend is.
    - Bij de *rhythm control* benadering is er een poging tot herstel van het sinusritme door elektrische of medicamenteuze cardioversie of in toenemende mate ablatie, met daarna antiaritmische onderhoudsbehandeling. Amiodaron is het meest werkzaam voor het behoud van het sinusritme maar heeft veel ongewenste effecten.
    - *Rhythm control* biedt in de meeste gevallen geen voordeel, maar is wel aangewezen als de patiënt last heeft van de voorkamerfibrillatie (palpaties, hartfalen, ...). Er zijn aanwijzingen dat snelle ritmecontrole, bekomen in de eerste maanden na het begin van de VKF-episode, bij bepaalde patiëntengroepen tot betere uitkomsten leidt; lopende studies moeten dit verder uitwijzen.
    - Bijna elke patiënt met voorkamerfibrillatie moet ook anticoagulantia innemen: vitamine K-antagonisten en directe orale anticoagulantia (DOAC's) worden in deze indicatie gebruikt (zie 2.1.2.).
  - Bij paroxysmale voorkamerfibrillatie zonder onderliggende hartaandoening: bij patiënten met weinig frequente, symptomatische episodes is éénmalige orale inname van een antiaritmicum (bv. flecaïnide, propafenon) op het ogenblik van de aanval dikwijls doeltreffend (*pill in the pocket approach*) [zie *Folia september 2007*]; dit laat dikwijls toe spoedopname en hospitalisatie te vermijden. De patiënt moet wel bij een vorige episode succesvol behandeld zijn met hetzelfde geneesmiddel.
  - Bij voorkamerflutter is de medicamenteuze aanpak vergelijkbaar met deze van voorkamerfibrillatie. Antiaritmica zijn bij flutter vaak minder werkzaam en de evidentie voor ablatie is hoog.
  - Ablatie is een therapeutische optie voor de behandeling van verschillende ritmestoornissen waaronder persisterende voorkamerfibrillatie en supraventriculaire re-entry tachycardieën.
  - Geïsoleerde voorkamerextrasystolen behoeven meestal geen behandeling.
- Ventriculaire ritmestoornissen
  - Bij potentieel levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen zoals ventrikeltachycardie, zijn antiaritmica minder doeltreffend dan een implanteerbare defibrillator. Antiaritmica kunnen bij patiënten met een defibrillator geassocieerd worden om het aantal interventies van de defibrillator te verminderen of te vermijden.
  - Ventrikelextrasystolen die geen of weinig symptomen geven, behoeven alleen antiaritmische behandeling als ze de hartfunctie aantasten.

## Contra-indicaties

- Hartfalen en atrioventriculaire geleidingsstoornissen voor de meeste antiaritmica.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), vooral voor amiodaron, disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant.

## Ongewenste effecten

- **De antiaritmica hebben vaak een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Proaritmische effecten met risico van verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*, vooral voor



disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant. Amiodaron veroorzaakt frequent QT-verlenging maar zelden *torsades de pointes*. Voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.

- Negatief inotropie effect voor vele antiaritmica (minder voor amiodaron).
- Verhoging van de stimulatierempel van pacemakers met risico van verlies van capture (waarbij de pacemakerstimulus niet meer gevolgd wordt door een myocardiale contractie), met de meeste antiaritmica.

## Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Amiodaron, disopyramide, flecaïnide, sotalol en vernakalant: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).

## Bijzondere voorzorgen

- De dosering en de keuze van de antiaritmica zijn afhankelijk van de aard van de aritmie, van de hartfunctie en soms van de lever- of nierfunctie.
- Hypokaliëmie en andere elektrolytenstoornissen kunnen het aritmogeen effect van antiaritmica versterken.
- Gezien de nauwe therapeutisch-toxische marge van de meeste antiaritmica is strikte opvolging nodig, bv. controle van het ECG, plasmaconcentratiebepaling.

### 1.8.1. Antiaritmica bij supraventriculaire aritmieën

- In verband met voorkamerfibrillatie, zie 1.8.
- Adenosine (i.v.) leidt tot kortdurend atrioventriculair blok (enkele seconden); vernakalant (i.v.) verlengt de atriale refractaire periode. Intraveneus verapamil kan ook gebruikt worden (zie 1.6.), maar de intraveneuze vorm is niet meer beschikbaar in België.

#### 1.8.1.1. Adenosine

### Plaatsbepaling

- Zie 1.8.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute aanpak van bepaalde supraventriculaire tachycardiëen, o.a. tachycardiëen door re-entry (in snelle intraveneuze injectie en onder strikte monitoring).
- Differentiaaldiagnose van bepaalde ritmestoornissen.

### Contra-indicaties

- Astma.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Supraventriculaire ritmestoornissen bij syndroom van Wolff-Parkinson-White.
- *Sick Sinus Syndroom*.
- Ernstige hypotensie, gedecompenseerd hartfalen.

### Ongewenste effecten

- Zie 1.8.
- **Sinusale bradycardie, asystolie en *torsades de pointes* met ventrikelfibrillatie kunnen optreden bij de overgang naar sinusritme.**
- Warmte-opwellingen, pijn op de borst, dyspneu, bronchospasme.



## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd effect van adenosine bij gebruik van dipyridamol: dosisreductie van adenosine is nodig.
- Verminderd effect van adenosine bij associëren met theofylline of coffeïne.

## Bijzondere voorzorgen

- Wegens het risico van ventrikelfibrillatie is gebruik van adenosine in afwezigheid van cardiopulmonale reanimatiemogelijkheden niet te verantwoorden.

### 1.8.1.2. Vernakalant

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8. en Folia december 2016.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Snelle conversie van recent ontstane voorkamerfibrillatie (minder dan 7 dagen) naar sinusritme (voor *rhythm control*, d.w.z. herstel van het sinusritme).

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*
- Ernstige aortastenose.
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 100 mmHg).
- Recent acuut coronair syndroom.
- QT-verlenging (> 440msec).
- Toediening van andere antiaritmica in de laatste 4 uren.

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Bradycardie, hypotensie.
- Paresthesieën.
- **Bij de overgang naar sinusritme kunnen sinusale bradycardie, asystolie en torsades de pointes met ventrikelfibrillatie optreden.**

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Int.6.2.2.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Wegens het verhoogde risico van hypotensie en bradycardie moet vernakalant toegediend worden onder continue cardiale monitoring.

### 1.8.2. Antiaritmica bij ventriculaire aritmieën

Het betreft lidocaïne en fenytoïne. Fenytoïne wordt soms gebruikt als terugvaloptie bij therapieresistente aritmieën en ook bij bepaalde therapieresistente vormen van epilepsie (*zie 10.7.2.5.*). Fenytoïne voor intraveneuze toediening is uit de markt genomen in november 2019. Deze antiaritmica behoren tot de klasse IB volgens Vaughan Williams.

#### 1.8.2.1. Lidocaïne



## Plaatsbepaling

- Zie 1.8.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Levensbedreigende ventrikularitmieën (bv. bij myocardischeemie, bij hartchirurgie): in infuus onder monitoring.

## Contra-indicaties

- Zie 1.8.

## Ongewenste effecten

- Zie 1.8.
- Tremor, excitatie, convulsies.

## Interacties

- Zie 1.8.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lidocaïne door  $\beta$ -blokkers.
- Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## 1.8.3. Antiaritmica bij supraventriculaire en ventriculaire aritmieën

Het betreft amiodaron, de  $\beta$ -blokkers (zie 1.5.), disopyramide, flecaïnide, propafenon en sotalol.

### 1.8.3.1. Amiodaron

Amiodaron behoort tot de klasse III volgens Vaughan Williams. Amiodaron heeft een zeer lange halfwaardetijd.

## Plaatsbepaling

- Zie 1.8.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie en -flutter: voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval. Als laatste optie te gebruiken voor *rate control*.
- Ernstige of subjectief slecht verdragen ventrikularitmieën.

## Contra-indicaties

- Zie 1.8.
- Schildklierstoornissen.
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- Zie 1.8.
- Gastro-intestinale stoornissen (nausea, braken, dysgeusie), vooral in het begin van de behandeling.
- Leverstoornissen: stijging van de transaminasen in het begin van de behandeling, zelden acute leveraantasting.
- Verstoring van de schildklier testen, hypo- en hyperthyreoïdie (frequent), thyreotoxicose (zelden).
- Fotosensibilisatie en huidpigmentatie.
- Corneaneerslag (reversibel en meestal asymptomatisch).
- Centrale effecten (extrapiramidale stoornissen, slaapstoornissen, nachtmerries).
- Longaantasting (o.a. interstitiële pneumonitis, fibrose, allergische pneumonitis, pleuritis).
- Polyneuropathie.



- QT-verlenging, maar zelden *torsades de pointes* (zie Inl.6.2.2).
- Bradycardie (frequent).
- Intraveneuze toediening: irritatie van de vene.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Amiodaron is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, gezien bij de pasgeborene schildklierafwijkingen en ernstige bradycardie zijn vastgesteld. Gezien amiodaron traag wordt uitgescheiden moet de behandeling meerdere maanden vóór de conceptie worden onderbroken.

## Interacties

- Zie 1.8.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2).
- Amiodaron is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4, en inhibitor van CYP2C9, CYP2D6 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine, en verhoogd effect van de vitamine K-antagonisten en van de DOAC's.

## Bijzondere voorzorgen

- Amiodaron mag gebruikt worden bij patiënten met hartfalen.
- Bepaling van de schildklierfunctie (TSH en vrij T) en van de levertesten bij het opstarten van de behandeling en verder om de 6 maanden, en regelmatige oftalmologische controle zijn aangewezen.
- Bescherming van de huid tegen UV-stralen.
- Amiodaron wordt na stoppen van de behandeling slechts zeer traag (over maanden) geëlimineerd. Hiermee moet rekening worden gehouden i.v.m. de ongewenste effecten en interacties.

### 1.8.3.2. Disopyramide

Disopyramide behoort tot de klasse IA volgens Vaughan Williams.

## Plaatsbepaling

- Zie 1.8.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van supraventriculaire ritmestoornissen, o.a. *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval bij voorkamerfibrillatie.
- Ernstige of subjectief slecht verdragen ventrikularitmieën.

## Contra-indicaties

- Zie 1.8.
- Deze van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.).

## Ongewenste effecten

- Zie 1.8.
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (zie Inl.6.2.2).
- Anticholinerge ongewenste effecten (zie Inl.6.2.3.).
- Hypotensie en syncope.
- Zelden: hypoglykemie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van disopyramide tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



- Gebruik van disopyramide is te vermijden tijdens het derde trimester van de zwangerschap wegens mogelijke inductie van weeën.

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Disopyramide is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

### 1.8.3.3. Flecaïnide

Flecaïnide heeft lokaal anesthetische eigenschappen en behoort tot de klasse IC volgens Vaughan Williams.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie en -flutter: voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval.
- Ventrikularitmieën: zelden.

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Tremor, excitatie, convulsies.
- Vertigo, visusstoornissen.

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Flecaïnide is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van flecaïnide tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Niet gebruiken voor asymptomatische of weinig symptomatische ventrikularitmieën na myocardinfarct of in geval van verminderde hartfunctie.
- Voorzichtigheid bij patiënten met coronairlijden en bij het associëren met een  $\beta$ -blokker en, in mindere mate, met amiodaron, digoxine, verapamil en diltiazem (negatief inotroop effect).

### 1.8.3.4. Propafenon

Propafenon heeft lokaal anesthetische eigenschappen en behoort tot de klasse IC volgens Vaughan Williams.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie en -flutter: voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval.
- Ventrikularitmieën: zelden.

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Tremor, excitatie, convulsies.
- Moeheid, gastro-intestinale stoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van propafenon tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- *Zie 1.8.*
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Propafenon is een substraat en inhibitor van CYP2D6, een inhibitor van CYP1A2 en inhibitor van P-gp (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine en van de DOAC's.

### 1.8.3.5. Sotalol

Sotalol heeft, naast zijn  $\beta$ -blokkerende eigenschappen, een aantal andere effecten op de cardiale geleiding, namelijk een vertraging van de repolarisatie en een verlenging van de effectieve refractaire periode. Het behoort tot de klasse III volgens Vaughan Williams.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorkamerfibrillatie en -flutter: voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval.
- Ernstige ventrikularitmieën.

## Contra-indicaties

- *Zie 1.8.*
- Bradycardie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- De ongewenste effecten van de  $\beta$ -blokkers (*zie 1.5.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Met sotalol is nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap en het is niet bekend of het een nadelig effect heeft op de foetale groei zoals sommige  $\beta$ -blokkers.



- In geval van blootstelling kort voor de bevalling, moet de pasgeborene de eerste 24-48u na de bevalling nauwkeurig geobserveerd worden op symptomen van  $\beta$ -blokkade (bradycardie, hypotensie, hypoglykemie).
- Borstvoeding: sotalol bereikt hoge concentraties in de moedermelk. Het gebruik ervan tijdens de borstvoedingsperiode wordt afgeraden.

## Interacties

- Deze van de  $\beta$ -blokkers (*zie 1.5.*) en de antiaritmica (*zie 1.8.*).
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

## Bijzondere voorzorgen

- **Gezien zijn proaritmische eigenschappen wordt sotalol best niet gebruikt in de klassieke indicaties van de  $\beta$ -blokkers.** Wegens dit aritmogeen risico dient starten van de behandeling of wijzigen van de dosering onder strikte ECG-controle te gebeuren.

## 1.8.4. Atropine en isoprenaline

### 1.8.4.1. Atropine

Atropine is het prototype van de anticholinergica. Atropine voor oftalmologisch gebruik wordt besproken in 16.3.

#### Plaatsbepaling

- Atropine heeft een plaats in de anesthesie en bij sommige cardiale urgenties en intoxicaties.
- Atropine wordt ook gebruikt bij doodsreutel (niet als indicatie vermeld in de SKP) [*zie Folia oktober 2001*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bradycardie met hemodynamische instabiliteit.
- Intoxicatie met cholinesterase-inhibitoren (insectenverdelgers, chemische wapens) en met bradycardiserende geneesmiddelen (*zie 20.1.2.4.*).
- Premedicatie bij anesthesie.

#### Contra-indicaties

- Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).

#### Ongewenste effecten

- Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).

#### Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerge eigenschappen (*zie Inl.6.2.3.*).

#### Bijzondere voorzorgen

- De tachycardie door atropine kan bij acute cardiale ischemie de ischemie verergeren.

### 1.8.4.2. Isoprenaline

Bij hemodynamisch belangrijke bradycardieën is het plaatsen van een pacemaker dikwijls aangewezen. In sommige omstandigheden kan isoprenaline in intraveneus infuus gebruikt worden.

#### Contra-indicaties

- Tachyaritmie, coronairlijden, ernstige hypertensie.





## 1.9. Hypotensie

### 1.9.1. Middelen bij acute hypotensie

#### Plaatsbepaling

- De behandeling van een acute hypotensieve toestand zoals shock is vanzelfsprekend in de eerste plaats causaal.
- Adrenaline (epinefrine) wordt gebruikt in de cardiopulmonaire resuscitatie zoals bij een hartstilstand en voor de spoedbehandeling van anafylactische shock of van andere ernstige allergische reacties (*zie Inl.7.3.*). Een auto-injector voor intramusculaire toediening is beschikbaar.
- In tegenstelling tot bijvoorbeeld adrenaline, noradrenaline en fenylefrine, heeft efedrine een stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Adrenaline: anafylactische shock, cardiopulmonaire resuscitatie.
- Argipressine: catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock.
- Dobutamine: inotrope ondersteuning, onder andere bij acuut hartfalen, acute hypoperfusie (trauma, heekunde, septische shock, hypovolemie), laag hartdebiet.
- Efedrine en fenylefrine: hypotensie tijdens anesthesie.
- Noradrenaline: acute hypotensie bij acuut myocardinfarct, anafylactische shock, andere shocktoestanden, coma of tijdens heekunde.

#### Ongewenste effecten

- Tachycardie en hypertensie, vooral bij intraveneuze toediening en hoge doses.
- Argipressine: aritmie, perifere ischemie, myocard- of darmischemie, waterintoxicatie.
- Fenylefrine: ook bradycardie.
- Zelden: ernstige lokale ischemie bij accidentele injectie (meestal in een vinger) met de auto-injectoren met adrenaline [*zie Folia februari 2013*].

#### Interacties

- Adrenaline: verminderd antwoord bij associëren met  $\beta$ -blokkers.
- Argipressine: gelijktijdig gebruik van carbamazepine, chloorpropamide, clofibraat, carbamide, fludrocortison of tricyclische antidepressiva verhoogt het risico van waterintoxicatie.
- Efedrine, fenylefrine: gevaar voor ernstige hypertensie-aanval bij gebruik samen met een selectieve MAO-A inhibitor (*zie 10.3.3.*) of met een selectieve MAO-B inhibitor (*zie 10.6.4.*), maar in minder mate dan met de vroeger beschikbare irreversibele, niet-selectieve MAO-inhibitoren.
- Noradrenaline: bloeddrukverhogend effect versterkt door tricyclische antidepressiva en MAO-inhibitoren; bij associëren met niet-selectieve  $\beta$ -blokkers, risico van hypertensie en reflectoire bradycardie ten gevolge van het  $\alpha$ -mimetisch effect.

#### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculair lijden (in het bijzonder hartaritmieën, ischemisch hartlijden, hypertensie), patiënten met hyperthyreoïdie, diabetici en ouderen.
- De auto-injectoren met adrenaline moeten, in tegenstelling tot adrenaline-ampullen, niet in de koelkast bewaard worden. De houdbaarheidsdatum dient regelmatig gecontroleerd te worden (houdbaarheidsduur van 2 jaar of minder, afhankelijk van de specialiteit).



## 1.9.2. Middelen bij chronische hypotensie

### Plaatsbepaling

- Chronische essentiële hypotensie als ziekte-entiteit is controversieel.
- Chronische lage bloeddrukken moeten alleen behandeld worden bij aanwezigheid van storende symptomen.
- Bij jongeren is chronische lage bloeddruk bijna nooit een indicatie tot medicamenteuze behandeling en er bestaat weinig evidentie dat geneesmiddelen enige blijvende verandering brengen in de bloeddrukcijfers of de eventuele symptomatologie.
- Bij de ernstige orthostatische hypotensie die kan gezien worden bij ouderen, bij diabetici en bij sommige neurologische aandoeningen, is er weinig evidentie dat de  $\beta$ - en  $\alpha$ -adrenerge agonist etilefrine doeltreffend is. Bij deze patiënten wordt soms beroep gedaan op mineralocorticoiden (magistrale bereiding, bv. "Gelules met 0,05 mg fludrocortisonacetaat TMF" tot maximaal 0,3 mg per dag). Extra zoutinname en steunkousen kunnen nuttig zijn. Slapen met verhoogd hoofdeinde van het bed wordt aangeraden.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Etilefrine: essentiële of orthostatische hypotensie (zie ook rubriek "Plaatsbepaling")

### Contra-indicaties

- Tachyarritmie, ischemisch hartlijden, hartkleplijden, obstructieve cardiomyopathie, ernstige hypertensie.
- Gesloten-hoekglaucoom.
- Prostaathypertrofie.
- Hyperthyreoïdie.

### Ongewenste effecten

- Tachycardie, hypertensie.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Vermindering van de uteroplacentaire bloedvoorziening; prikkelbaarheid en tachycardie bij de foetus.

## 1.10. Arteriële vaatstoornissen

### Plaatsbepaling

- Perifere arteriële vaatstoornissen (claudicatio, trofische letsels) maken een welbepaalde klinische entiteit uit. Dit staat in tegenstelling tot zogenaamde "cerebrovasculaire insufficiëntie", wat een slecht omschreven entiteit is.
- Er is geen bewijs dat deze producten een klinisch relevant effect hebben. Het aantonen van een farmacologisch effect (bijvoorbeeld een toename van het bloeddebiet of een verhoging van de huidtemperatuur) is geen bewijs van klinische doeltreffendheid. De doeltreffendheid kan slechts worden ingeschat door gecontroleerde studies die tonen dat de evolutie van objectiveerbare parameters gunstig wordt beïnvloed, bv. verbetering van de trofische letsels of klinisch relevante verlenging van de loopafstand.
- Men moet rekening houden met de ongewenste effecten en de kostprijs.
- Perifeer arterieel vaatlijden is een belangrijke indicator voor hoog cardiovasculair risico. Deze patiënten hebben een intensieve aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren nodig: rookstop, fysieke oefenprogramma's, bloeddrukcontrole, behandeling met acetylsalicylzuur (zie 2.1.1.1.) en statines (zie 1.12.1.).
- Invasieve benaderingen (stenting, chirurgie) hebben een belangrijke plaats bij ernstig perifeer arterieel



vaatlijden.

- Cinnarizine heeft eigenschappen van calciumantagonisten en van sederende H-antihistaminica. Het wordt, op basis van beperkte evidentie, ook voorgesteld voor de behandeling van vertigo (*zie 17.2.2.*) en de profylaxe van reisziekte en migraine.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Cinnarizine, naftidrofuryl, pentoxifylline: perifere arterieel vaatlijden (*zie ook rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Cinnarizine en piracetam: symptomen van cerebrovasculaire oorsprong (*zie ook rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Cinnarizine: ook behandeling van vertigo, profylaxe van reisziekte en profylaxe van migraine (*zie ook rubriek "Plaatsbepaling"*).

### **Contra-indicaties**

- Pentoxifylline: recente hersenbloeding of retinabloeding, acuut myocardinfarct, ernstige hartaritmieën.
- Piracetam: hersenbloeding, chorea van Huntington.

### **Ongewenste effecten**

- Cinnarizine: sedatie, extrapiramidaal syndroom, depressieve gevoelens, anticholinerge effecten (o.a. monddroogte, obstipatie (*zie Inl.6.2.3.*)).
- Pentoxifylline: warmte-opwellingen, gastro-intestinale stoornissen, bloedingen (vooral huid en slijmvliezen).
- Piracetam: gewichtstoename, nervositeit, hyperactiviteit, slaperigheid, verhoogde bloedingsneiging.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### **Interacties**

- Cinnarizine en piracetam: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Cinnarizine: voorzichtigheid bij patiënten met glaucoom, benigne prostaathypertrofie of urineretentie.
- Pentoxifylline: dosisreductie bij leverinsufficiëntie.

### **Posologie**

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid van deze middelen wordt geen dosering gegeven.

## **1.11. Veno- en capillarotropica**

### **Plaatsbepaling**

- Voor sommige venotrope middelen zijn er gecontroleerde studies die een tijdelijke vermindering van de subjectieve last en van het oedeem suggereren. Bij ernstige last kan een kortdurende behandeling uitgetest worden. Er is geen bewijs van effect op de evolutie van het veneus lijden, noch op het ontstaan van langetermijncomplicaties zoals veneus ulcus. Voor een gunstig effect op de heling van veneuze ulcera of op het voorkómen van recidieven van veneus ulcus is er onvoldoende evidentie uit kwaliteitsvolle studies.
- Maatregelen zoals het dragen van aangepaste steunkousen, het regelmatig bewegen en het vermijden van langdurig rechtstaan, vormen bij veneuze problemen van de onderste ledematen nog steeds de hoeksteen van de behandeling.
- Het gebruik van deze producten bij hemorroïden is weinig onderbouwd.



- Polidocanol wordt gebruikt bij het scleroseren van varices en hemorroïden.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen (zie ook rubriek “Plaatsbepaling”).
- Voor de meeste preparaten ook behandeling van (opstoten van) hemorroïdaal lijden (zie ook rubriek “Plaatsbepaling”).
- Polidocanol: sclerose van varices en hemorroïden.

### **Contra-indicaties**

- Aescine: nierinsufficiëntie (SKP).
- Polidocanol: (antecedenten van) veneuze trombo-embolie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van SKP).

### **Posologie**

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid van deze middelen wordt geen dosering gegeven.

## **1.12. Hypolipemiërende middelen**

### **Plaatsbepaling**

- Het doel van een medicamenteuze aanpak van dyslipidemieën is de preventie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die gepaard gaat met dyslipidemie en niet louter het verlagen van de lipidenwaarden. De behandeling van een dyslipidemie moet gezien worden binnen de aanpak van het totale cardiovasculaire risico. Veranderingen in levensstijl zoals stoppen met roken, voldoende lichaamsbeweging, een evenwichtige voeding en slechts matig gebruik van alcohol zijn essentieel als eerste stap en blijven vanzelfsprekend ook belangrijk als hypolipemiërende middelen worden gebruikt.
- Familiale dyslipidemieën gaan gepaard met een hoog cardiovasculair risico en vergen vrijwel altijd een medicamenteuze therapie.
- In de recentste Europese richtlijnen worden streefwaarden voor LDL-C voorgesteld. Deze zijn gebaseerd op een consensus uitgaande van een synthese van verschillende types studies, niet enkel op basis van gerandomiseerde studies. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de titratie-strategie en de hoogte van eventuele LDL-streefwaarden onderzochten in primaire preventie, en slechts enkele studies in secundaire preventie. In de Europese richtlijnen worden volgende streefwaarden vooropgesteld:
  - bij een laag tot matig globaal risico op hart- en bloedvaatziekten:  $\leq$  100 mg/dL.
  - bij personen met hoog risico: een LDL-C reductie van minstens 50% en een streefwaarde van  $\leq$  70 mg/dL.
  - bij patiënten met een sterk verhoogd risico, zowel in primaire als in secundaire preventie: een LDL-C reductie van minstens 50% en een streefwaarde van  $\leq$  55 mg/dL.
  - bij patiënten met gekende hart- en vaatziekten en met een tweede event binnen de 2 jaar na een eerste event, zou zelfs naar een LDL-C  $\leq$  40 mg/dL kunnen worden gestreefd.
  - patiënten met diabetes en patiënten met chronische nierinsufficiëntie worden sowieso beschouwd als patiënten met verhoogd of sterk verhoogd cardiovasculair risico.
- Statines: met statines werd in klinische studies een gunstig effect gezien op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en op de totale mortaliteit, met weinig ernstige ongewenste effecten. Statines spelen een belangrijke rol in de cardiovasculaire preventie bij personen met een duidelijk verhoogd totaal cardiovasculair risico, en zeker bij patiënten met gekende cardiovasculaire ziekten (secundaire preventie). Bij personen met een laag totaal cardiovasculair risico is de winst die wordt bekomen in



absolute termen gering en de *Number Needed to Treat* (NNT) dus hoog [zie *Folia juni 2019*].

- Ezetimibe in monotherapie: er zijn geen studies uitgevoerd met morbiditeit of mortaliteit als eindpunt, ook niet bij patiënten met een intolerantie of een contra-indicatie voor statines.
- Statine + ezetimibe: een beperkt gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit werd vastgesteld voor simvastatine + ezetimibe bij patiënten met nierinsufficiëntie (t.o.v. placebo) en bij patiënten met een recent coronair syndroom t.o.v. simvastatine monotherapie, maar er was geen verschil in cardiovasculaire of totale mortaliteit [zie *Folia april 2015*, *Folia november 2015* en *Folia mei 2016*]. Er zijn geen klinische studies die de werkzaamheid en veiligheid van ezetimibe, toegevoegd aan andere statines, onderzochten.
- Fibraten: er werd geen overtuigend effect op de mortaliteit aangetoond met fibraten. Studies met gemfibrozil (niet beschikbaar in België), bezafibraat en fenofibraat hebben in bepaalde risicogroepen een beperkt effect op sommige cardiovasculaire eindpunten aangetoond.
- Anionenuitwisselaars in monotherapie: er bestaan beperkte gegevens uit oudere studies over een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar deze middelen hebben talrijke ongewenste effecten.
- Omega-3-vetzuren: er is geen bewezen effect op de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit noch in primaire, noch in secundaire preventie met de in België beschikbare producten [zie *Folia september 2019*].
- Nicotinezuur en het verwante acipimox (niet meer beschikbaar in België): er werd geen voordeel gezien wanneer nicotinezuur werd geassocieerd aan een statine of aan een statine + ezetimibe. In één studie was er een toename van het aantal cerebrovasculaire accidenten.
- PCSK9-inhibitoren: alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen die binden aan een eiwit dat de afbraak van LDL-receptoren regelt waardoor meer LDL-receptoren beschikbaar komen. In combinatie met statines leiden ze tot een uitgesproken vermindering van de LDL-cholesterolwaarden. Enkel bij patiënten met bewezen atherosclerotische aandoeningen (de overgrote meerderheid na doorgemaakt acuut coronair syndroom), is een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld ten opzichte van monotherapie met een statine. De winst in absolute cijfers was gering, er was geen voordeel op de cardiovasculaire mortaliteit en de studies waren kort. Bij gebrek aan meer langetermijngegevens over hun klinische doeltreffendheid op harde eindpunten en hun ongewenste effecten, lijkt de plaats van de PCSK9-inhibitoren voorlopig zeer beperkt. Een ander probleem is hun zeer hoge prijs. Ze worden voornamelijk overwogen bij bepaalde patiënten met zeer sterk verhoogd cardiovasculair risico, bv. met familiale hypercholesterolemie [zie *Folia oktober 2016*, *Folia juli 2017* en *Folia februari 2019*]. In monotherapie zijn er geen studies met harde eindpunten, ook niet bij patiënten die intolerant zijn tegenover statines, al wordt dit als indicatie in de SKP vermeld.
- Inclisiran is een *small interfering RNA* dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt. Hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot een uitgesproken daling van de LDL-cholesterolwaarden. Studies met cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) en van lange duur ontbreken. De plaats van inclisiran ten opzichte van de andere hypolipemiërende middelen is dus nog onduidelijk [zie *Folia oktober 2021*].
- Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterol synthese. Het vermindert de hepatische LDL-cholesterolproductie. Het is beschikbaar als monopreparaat of in associatie met ezetimibe. De plaats ervan is nog onduidelijk aangezien er enkel bij statine-intolerante patiënten een studie met cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) werd uitgevoerd, waarin een voordeel ten opzichte van placebo kon worden aangetoond. Gegevens op cardiovasculaire eindpunten in andere populaties, rechtstreeks vergelijkende gegevens met andere hypolipemiërende middelen en gegevens op lange termijn ontbreken.
- Preparaten op basis van rodegist-rijst of op basis van oesterzwam worden soms voorgesteld als alternatieve behandeling van hypercholesterolemie. Ze zijn in België vrij te verkrijgen als voedingssupplement. Hun effect op de cholesterolspiegel is te wijten aan de aanwezigheid van monacoline K, een natuurlijk statine (lovastatine). Het is moeilijk te achterhalen hoeveel actief product in deze preparaten aanwezig is en de zuiverheid en veiligheid kunnen betwijfeld worden. Sinds juni 2022 zijn preparaten op basis van rodegist-rijst die 3 mg monacolines of meer per dagdosering bevatten niet



meer toegelaten in Europa. Deze middelen zijn geen alternatief voor de medicamenteuze aanpak van hypercholesterolemie en ze mogen niet gecombineerd worden met statines wegens het risico van overdosering en spiertoxiciteit [zie *Folia juni 2014 en Folia juni 2019*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van hypolipemiërende middelen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### 1.12.1. Statines

De statines inhiberen het 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A reductase (HMG-CoA-reductase). Dit leidt tot een daling van LDL-cholesterol (LDL-C), van het non-HDL-C en van het apolipoproteïne B. Statines beïnvloeden HDL-cholesterol en Lp(a) weinig en verlagen de triglyceriden met 10-20%. Statines hebben ook andere “pleiotrope” effecten op het atherotrombotische proces, maar het relatieve belang van deze effecten ten opzichte van het hypolipemiërend effect is onduidelijk.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.12., en Folia april 2017.*
- Secundaire preventie: studies tonen cardiovasculaire winst met statinetherapie bij alle patiënten met gedocumenteerde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, wat ook hun LDL-C gehalte is.
- Primaire preventie: de plaats van statines in de primaire preventie staat ter discussie. Bij patiënten met een laag cardiovasculair risico is het onzeker of de voordelen opwegen tegen de nadelen. De kosten-effectiviteit is het meest gunstig bij personen met het hoogste cardiovasculaire risico zoals patiënten met familiale hypercholesterolemie, met diabetes, met chronische nierinsufficiëntie, of met een verhoogd totaal cardiovasculair risico, ingeschat met bijvoorbeeld de SCORE2-modellen. Het KCE ontwikkelde hiervoor een decision support tool ([www.statines.kce.be](http://www.statines.kce.be)) [zie *Folia maart 2020*].
- Een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit is bewezen voor alle in België beschikbare statines; een klasse-effect wordt verondersteld. Patiënten kunnen erg verschillend reageren op eenzelfde dosis statine. De diverse statines hebben een verschil in potentie (effect per mg). Met meer potente moleculen (atorvastatine, rosuvastatine) kan men een sterker cholesterolverlagend effect bereiken. Deze potentere moleculen geven meer ongewenste effecten [zie *Folia juli 2015*].
- Er is veel discussie of men statines moet titreren in functie van de LDL-C streefwaarden (‘treat to target’ met intensieve statinebehandeling) of men, zoals in bijna alle gerandomiseerde studies gebeurt, een vaste dosis moet geven. Meerdere observationele studies tonen een voordeel voor titratie, maar dit is nauwelijks onderzocht in gerandomiseerde studies. In secundaire preventie werd in gerandomiseerde studies die standaarddoses van statines vergeleken met intensieve behandeling (potentere statines en/of hogere doses) een beperkte extra winst in morbiditeit vastgesteld in het voordeel van intensieve behandeling. Deze studies waren te klein en hadden onvoldoende power om zich uit te spreken over een effect op de mortaliteit. Er zijn geen gerandomiseerde studies in primaire preventie.
- Indien de cholesterol daling onvoldoende wordt geacht ondanks de maximaal getolereerde dosis, kunnen aan de statines anionenuitwisselaars, fibraten, ezetimibe, PCSK9-inhibitoren, bempedoïnezuur of inclisiran worden geassocieerd. Een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit is vastgesteld voor de combinatie ezetimibe + simvastatine bij patiënten met nierinsufficiëntie of een recent coronair syndroom; er was echter geen verschil in totale en cardiovasculaire mortaliteit, en men moet rekening houden met een toename van de ongewenste effecten [zie *Folia november 2015*]. Ook met de combinatie statine + PCSK9-inhibitor is er na een behandelingsduur van 2-3 jaar een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld bij zeer hoogrisicopatiënten (vooral post-infarct patiënten), zonder effect op de cardiovasculaire mortaliteit; gegevens op langere



termijn ontbreken [zie *Folia juli 2017 en Folia februari 2019*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypercholesterolemie.
- Preventie van cardiovasculaire ziekten.

## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie en verhoogde transaminasen (> 3 keer de bovengrens van de normaalwaarden) (SKP).
- Atorvastatine: op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> wordt atorvastatine als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Rosuvastatine: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Met intensieve lipidenverlagende therapie is een hoger risico van ongewenste effecten aangetoond [zie *Folia juli 2015*].
- Spierklachten: myalgieën, myopathie, zelden leidend tot rhabdomyolyse en nierfalen; dit risico verhoogt bij ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie, en bij associatie met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek “Interacties”).
- Gastro-intestinale stoornissen, matige en vaak voorbijgaande stijging van de transaminasen, zelden hepatitis.
- Beperkte stijging van de incidentie van type 2-diabetes.
- Zelden: polyneuropathie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Interacties

- Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met:
  - andere hypolipemiërende middelen zoals fibraten en bempedoïnezuur
  - colchicine
  - ciclosporine (door inhibitie van de OAT1B1 en OATP1B3 transporters)
  - (neo)macroliden
  - CYP3A4-inhibitoren (voor atorvastatine en simvastatine), CYP2C9-inhibitoren (voor rosuvastatine) of P-gp-inhibitoren (voor atorvastatine).
- Statines kunnen zich binden aan anionenuitwisselaars en moeten daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten door rosuvastatine, en misschien door de andere statines.
- Verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van bepaalde protease-inhibitoren (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) of van roxadustat door inhibitie van de transporter OATP.
- Atorvastatine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Rosuvastatine is een substraat van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, de behandeling tijdelijk stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen.
  - Indien de CK-concentraties minder dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarden bedragen, wordt een onderbreking van 2-4 weken aanbevolen. Bij ongewijzigde klachten mag het oorspronkelijke statine herstart worden en moeten andere oorzaken van de spierklachten overwogen



worden; bij verbetering van de klachten wordt aanbevolen om een ander statine op te starten. Indien hierna de klachten terugkeren, raadt men een derde statine aan in lage dosis of één van de reeds geprobeerde statines in een alternatief doseringsschema (om de andere dag of tweemaal per week).

- Als de CK-concentraties hoger zijn dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarde, wordt na een onderbreking van 6 weken of na normalisatie van de CK-waarden een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis of alternatief doseringsschema aanbevolen.
- Bij klachten die kunnen wijzen op leverlijden, de transaminasen bepalen en de behandeling stoppen indien de transaminasen blijvend meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen. Na normalisatie is een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis te overwegen.
- Hoge doses statines vermijden bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

## Posologie

- De statines worden bij voorkeur 's avonds gegeven, gezien de cholesterolsynthese vooral 's nachts gebeurt; voor atorvastatine en rosuvastatine is dit wegens de lange werkingsduur waarschijnlijk minder belangrijk.
- Men start met een lage dosis om de tolerantie te testen; na een 4-tal weken kan de dosis worden verhoogd. Bij patiënten die een acuut coronair syndroom hebben doorgemaakt, wordt aanbevolen meteen te starten met een hoge dosis. Voor de discussie omtrent streefcijfers voor LDL-C zie rubriek "Plaatsbepaling".
- Hoge doses simvastatine (80 mg per dag) moeten vermeden worden wegens verhoogd risico van rhabdomyolyse [zie *Folia september 2011*].

### 1.12.2. Fibraten

Fibraten zijn agonisten van nucleaire PPAR- $\alpha$  receptoren en moduleren de genexpressie van verschillende enzymen betrokken bij het lipidenmetabolisme. Fibraten doen de triglyceriden sterker dalen dan de statines; in mindere mate dalen ook totaal cholesterol en LDL-cholesterol, terwijl HDL-cholesterol stijgt.

## Plaatsbepaling

- Zie 1.12.
- De in België beschikbare fibraten hebben geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit.
- Meerdere observationele studies suggereren dat een nuchter triglyceridengehalte > 150 mg/dl het cardiovasculaire risico verhoogt, maar het is niet bewezen dat een vermindering van de hypertriglyceridemie door geneesmiddelen een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten.
- Fibraten worden zonder veel bewijs gebruikt in de preventie van pancreatitis bij personen met een sterk verhoogd triglyceridengehalte (> 500-1000 mg/dl nuchter). Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP's.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemieën: bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling aangewezen is en statines niet worden verdragen.
- Hypertriglyceridemie.

## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).
- Galblaasaandoeningen, galstenen inbegrepen.
- Ciprofibrat, fenofibrat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, leverafwijkingen, galsteenvorming, pancreatitis.
- Myalgieën, vooral bij associatie met een statine of in geval van nierinsufficiëntie.





- Verhoging van creatinine en van homocysteïne.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten en van hypoglykemiërende sulfamiden.
- Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met een statine of met colchicine.
- Fibraten kunnen zich binden aan anionenuitwisselaars en moeten daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.

### 1.12.3. Anionenuitwisselaars

De anionenuitwisselaars binden galzouten in de darm, en onderbreken zo hun enterohepatische cyclus. Dit leidt tot een daling van totaal cholesterol en LDL-cholesterol. Bij sommige patiënten stelt men een stijging van de plasmaconcentraties van de triglyceriden vast.

## Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.*
- Er bestaan beperkte gegevens uit oudere klinische studies waarbij met anionenuitwisselaars een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werd aangetoond, maar deze middelen zijn in onbruik wegens de talrijke ongewenste effecten en de beschikbaarheid van alternatieven.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemie bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling aangewezen is en statines niet worden verdragen.
- Jeuk bij obstructie-ictus.
- Diarree door malabsorptie van galzouten.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen (nausea, zeer vaak obstipatie).
- Deficiëntie aan vetoplosbare vitaminen, foliumzuur, calcium en ijzer bij langdurig gebruik van hoge doses.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Interacties

- Binding van sommige geneesmiddelen, o.a. digitalisglycosiden, vitamine K-antagonisten, levothyroxine, orale anticonceptiva en het noodanticonceptivum levonorgestrel [*zie Folia november 2021*], fibraten, statines en ezetimibe, op de anionenuitwisselaars: deze middelen moeten daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.

## Toediening en posologie

- De anionenuitwisselaars zijn beschikbaar als poeder dat in vloeistof moet worden opgelost.
- Deze middelen moeten vóór of gedurende de maaltijd met veel vocht ingenomen worden, bij voorkeur 's morgens.
- De dosis moet geleidelijk worden verhoogd.



#### 1.12.4. Ezetimibe

Ezetimibe inhibeert selectief de intestinale resorptie van cholesterol, wat leidt tot een daling van totaal cholesterol en LDL-cholesterol. Het heeft slechts weinig effect op triglyceriden en op HDL-cholesterol.

##### Plaatsbepaling

- Zie 1.12.
- Er zijn geen studies met ezetimibe in monotherapie met harde klinische eindpunten, ook niet bij patiënten die een statinebehandeling niet verdragen.
- Ezetimibe heeft in combinatie met een statine een beperkt effect op de cardiovasculaire morbiditeit bij sommige risicopatiënten maar geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit [zie *Folia november 2015*].

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemie: in monotherapie bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling van de dyslipidemie aangewezen is en statines niet worden verdragen; in associatie met een statine bij patiënten waarbij een sterkere daling van totaal cholesterol of LDL-cholesterol wordt nagestreefd dan bekomen met de maximaal getolereerde dosis van het statine.
- Secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom, al dan niet vooraf behandeld met een statine (zie rubriek "Plaatsbepaling" in verband met ezetimibe monotherapie).

##### Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

##### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
- Spieraantasting met zelden (meestal in associatie met een statine) rhabdomyolyse [zie *Folia april 2005*].

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

##### Interacties

- Ezetimibe kan zich binden aan anionenuitwisselaars en moet daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.

#### 1.12.5. Omega-3-vetzuren

Hoge doses omega-3-vetzuren (> 2 g/dag) verlagen de VLDL-concentratie en de triglyceriden door een daling van de hepatische synthese van triglyceriden.

##### Plaatsbepaling

- Zie 1.12.
- Enkele oudere studies toonden een beperkt effect in secundaire preventie, maar recentere publicaties tonen geen winst. Eén studie met een in België niet beschikbaar hooggedoseerd eicosapentaenzuurderivaat toont mogelijk wel winst, maar vertoont methodologische tekortkomingen [zie *Folia september 2019*].

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- De specialiteit op basis van omega-3-vetzuren wordt voorgesteld bij bepaalde vormen van



hypertriglyceridemie.

### **Ongewenste effecten**

- Dyspepsie en andere gastro-intestinale stoornissen, matige verhoging van de leverenzymen.
- In sommige studies met hooggedoseerde omega-3-vetzuren werd een toename van de incidentie van voorkamerfibrillatie vastgesteld.
- Zelden: rash, urticaria, bloedingen.

### **Interacties**

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten bij gelijktijdig gebruik met hoge dosissen omega-3-vetzuren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### **1.12.6. PCSK9-inhibitoren**

Alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen die binden aan een eiwit dat de afbraak van LDL-receptoren regelt waardoor meer LDL-receptoren beschikbaar komen.

### **Plaatsbepaling**

- *Zie 1.12.*
- Er zijn voor monotherapie geen studies met harde eindpunten bij patiënten die intolerant zijn tegenover statines, ook al is dit als indicatie aanvaard in de SKP.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale (voor alirocumab reeds vanaf de leeftijd van 8 jaar) en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:
  - in associatie met een statine of met een statine + andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd;
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Cardiovasculaire preventie bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen:
  - in associatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere hypolipemiërende middelen;
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Evolocumab: ook homozygote familiale hypercholesterolemie, in associatie met andere hypolipemiërende middelen.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

### **Ongewenste effecten**

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Bovenste luchtwegklachten en grieperig beeld.
- Myalgie of artralgie (zeldzaam).
- Zelden vorming van (neutraliserende) antilichamen; de klinische relevantie op lange termijn is niet duidelijk.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### 1.12.7. Inclisiran

Inclisiran is een *small interfering RNA* dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt. Hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot een uitgesproken daling van de LDL-cholesterolwaarden.

#### Plaatsbepaling

- Zie 1.12.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:
  - in associatie met een statine of met een statine + andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd;
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Dit geneesmiddel wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

#### Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### 1.12.8. Bempedoïnezuur

Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterol synthese. Het vermindert de concentratie van LDL-cholesterol.

#### Plaatsbepaling

- Zie 1.12.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:
  - in associatie met een statine of met een statine en andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd
  - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Dit geneesmiddel wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

#### Contra-indicaties

- Gelijktijdige toediening van simvastatine in een dosis hoger dan 40 mg.

#### Ongewenste effecten

- Hyperuricemie met risico van jichtaanvallen bij voorbeschikte patiënten.
- Pijn ter hoogte van de ledematen, mogelijk verhoogd risico van peesruptuur.
- Anemie, stijging van de leverenzymen.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

## Interacties

- Verhoging van de plasmaconcentraties van de statines met risico van myopathie (en rhabdomyolyse).

## Bijzondere voorzorgen

- De leverfunctie van de patiënt moet gecontroleerd worden bij aanvang van de behandeling, en nadien op geregelde tijdstippen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Wanneer de transaminasen meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen, moet de behandeling stopgezet worden.

## 1.12.9. Combinatiepreparaten

### Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen in monotherapie.
- Ezetimibe + statine: toevoegen van ezetimibe aan simvastatine verlaagt ten opzichte van simvastatine alleen in lichte mate de cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met recent coronair syndroom. Er is geen bewezen effect op de cardiovasculaire of totale mortaliteit. Over het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine of rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit).
- Fibraat + statine: er is geen bewijs dat deze combinatie de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit meer verlaagt dan het statine alleen.
- Bempedoïnezuur + ezetimibe: deze associatie lijkt werkzamer dan elk van de afzonderlijke componenten in monotherapie op vlak van reductie van de LDL-cholesterolconcentraties, maar er zijn geen studies beschikbaar op vlak van preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ezetimibe + statine:
  - hypercholesterolemie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico waarbij een sterkere daling van totaal cholesterol of LDL-cholesterol wordt nagestreefd dan deze bereikt met de maximaal getolereerde dosis van een statine alleen.
  - secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom, al dan niet vooraf behandeld met een statine.
- Fenofibraat + pravastatine: gemengde hyperlipidemie bij patiënten met goede regeling van LDL-cholesterol onder pravastatine 40 mg in monotherapie, waarbij een daling van de triglyceriden en een stijging van HDL-cholesterol wordt nagestreefd.
- Bempedoïnezuur + ezetimibe: primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie: in associatie met een statine bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd of in monotherapie in geval van intolerantie of contra-indicatie voor statines.

### Contra-indicaties

- Deze van de verschillende bestanddelen: *zie 1.12.1., 1.12.2., 1.12.4. en 1.12.8.*
- Leverinsufficiëntie (SKP).
- Pravastatine + fenofibraat: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Bempedoïnezuur + ezetimibe: gelijktijdige toediening met een statine bij patiënten met een actieve leveraandoening of aanhoudende verhoging van de leverenzymen.



## Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

- Deze van de verschillende bestanddelen: *zie 1.12.1., 1.12.2., 1.12.4. en 1.12.8.*
- Verhoging van het risico van spiertoxiciteit. Associaties met hoge doses simvastatine (80 mg per dag) moeten vermeden worden wegens verhoogd risico van rhabdomyolyse.
- De associatie bempedoïnezuur + ezetimibe wordt afgeraden in geval van matige leverinsufficiëntie.
- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

### 1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie

- Ambrisentan, bosentan en macitentan zijn antagonist van de endothelinereceptoren.
- Sildenafil en tadalafil zijn fosfodiësterase type 5-inhibitoren. Sildenafil en tadalafil worden ook gebruikt bij erectiestoornissen (*zie 7.3.1.*).
- Epoprostenol (*zie 2.1.1.4.*) is een natuurlijk prostaglandine.
- Riociguat stimuleert het oplosbaar guanylaatcyclase.
- Selexipag is een selectieve prostacycline(IP)-receptoragonist.
- Treprostinil is een prostacycline-analoog.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van bepaalde vormen van pulmonale hypertensie, in monotherapie of in onderlinge associatie. De indicatiestelling voor deze middelen gebeurt door de arts-specialist op basis van ernst en oorzaak van de pulmonale hypertensie. We verwijzen naar de SKP voor de specifieke indicaties van de verschillende middelen.

### Contra-indicaties

- Ambrisentan: idiopathische longfibrose, **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Bosentan: **zwangerschap**, leverinsufficiëntie (SKP).
- Macitentan: **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Riociguat: gebruik samen met fosfodiësterase type 5-inhibitoren of nitraten, idiopathische interstitiële pneumonie, **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Selexipag: ernstig coronairlijden, recent myocardinfarct of cerebrovasculair accident, hartfalen, ernstige aritmie, valvulopathie.
- Sildenafil en tadalafil: *zie 7.3.1.*
- Treprostinil: pulmonale hypertensie gerelateerd aan een veno-occlusieve ziekte, ernstige linkerventrikeldisfunctie of gedecompenseerd hartfalen, hartklepdefecten met myocarddisfunctie, coronaire hartziekte, ernstige aritmie, actieve bloeding, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Ambrisentan, bosentan en macitentan: verhoging van de leverenzymen en levertoxiciteit, anemie, oedeem, warmte-opwellingen, nasale congestie.
- Epoprostenol: *zie 2.1.1.4.*
- Iloprost: bloeding, hypotensie, hoest, hoofdpijn.
- Riociguat: hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, oedeem.
- Selexipag: hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen.
- Sildenafil en tadalafil: *zie 7.3.1.*
- Treprostinil: hoofdpijn, vasodilatatie, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, kaakpijn, reacties op de infusieplek, duizeligheid, hypotensie, bloedingen, jeuk, myalgie, artralgie, pijn in de extremiteiten, oedeem.



## Zwangerschap en borstvoeding

- **Ambrisentan, bosentan, macitentan en riociguat zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (teratogeniteit bij het dier) en gedurende de periode van borstvoeding.**
- Epoprostenol, selexipag, sildenafil, tadalafil en treprostinil: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Bosentan: verhoogd risico van levertoxiciteit bij associëren met glibenclamide.
- Ambrisentan is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Bosentan is een substraat en inductor van CYP3A4, en inductor van CYP2C9 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.) met o.a. vermindering van het effect van vitamine K-antagonisten. Een andere belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie (CYP3A4) is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Ambrisentan en bosentan: verhoogde plasmaconcentraties bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine, een inhibitor van de OATP1B1- en OATP1B3-transporters.
- Macitentan is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Riociguat: gebruik samen met nitraten of fosfodiësterase type 5-inhibitoren is gecontra-indiceerd omwille van verhoogd risico van hypotensie.
- Riociguat is een substraat van CYP2C8, CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Selexipag is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Sildenafil en tadalafil: zie 7.3.1.
- Treprostinil is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.). Verhoogd risico van bloeding bij associëren van treprostinil met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

## 1.14. Alprostadil

Alprostadil is een prostaglandine E.

De specialiteit op basis van alprostadil, bestemd voor intracaverneuze toediening bij erectiestoornissen, wordt vermeld in 7.3.3..

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Tijdelijk openhouden of het opnieuw openen van de ductus arteriosus bij neonaten met bepaalde ductusdependente hartafwijkingen (in afwachting van heelkunde).

## 1.15. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van een hemodynamisch significante patente ductus arteriosus bij preterme pasgeborenen van minder dan 34 weken gestatieleeftijd.

### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).



## 1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie

### Plaatsbepaling

- Dergelijke vaste associaties laten niet toe de dosis van de verschillende actieve bestanddelen aan te passen, maar ze verbeteren mogelijk de therapietrouw. Er is geen evidentie dat hiermee betere resultaten bekomen worden dan met een individuele aanpak van de voornaamste risicofactoren [*zie Folia november 2019*]. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril: secundaire preventie van cardiovasculaire events bij patiënten die onder controle zijn met elk van de bestanddelen.
- Atorvastatine + perindopril: cardiovasculair risicobeheer bij volwassenen die onder controle zijn met elk van de bestanddelen.
- Atorvastatine + perindopril + amlodipine: arteriële hypertensie en/of stabiel coronairlijden (stabiele angina pectoris, postinfarct) bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie, die reeds onder controle zijn met elk van de bestanddelen.

### Contra-indicaties

- *Zie 1.6., 1.7.1., 1.12.1. en 2.1.1.1.*
- Acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Atorvastatine + perindopril + amlodipine: leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 1.6., 1.7.1., 1.12.1. en 2.1.1.1..*

### Posologie

- Er wordt hieronder geen dosering voorgesteld; voor al deze producten geldt dat de dagdosis in één inname wordt toegediend.