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. Antiaritmica
1.9. Hypotensie
1.10. Arteriële vaatstoornissen
1.11. Veno- en capillarotropica
1.12. Hypolipemiërende middelen
1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie
1.14. Diverse geneesmiddelen bij cardiovasculaire aandoeningen
1.15. 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.*)
- β-blokkers (*zie 1.5.*)
- calciumantagonisten (*zie 1.6.*)
- ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzyminhibitoren, *zie 1.7.1.*)
- sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten, *zie 1.7.2.*)
- combinatiepreparaten van deze middelen (*zie 1.1.4.*)

Er zijn geen studies die winst aantonen op harde eindpunten voor:

- α-blokkers (*zie 1.1.1.*)
- centraal werkende antihypertensiva (*zie 1.1.2.*)
- vasodilatoren (*zie 1.1.3.*).

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

Plaatsbepaling

- Hypertensieve crisis
  - Hypertensie is zelden een urgentie. Ook bij zeer hoge bloeddrukwaarden is onmiddellijke medicamenteuze tussenkomst slechts nodig bij progressieve beschadiging ter hoogte van hersenen, hart of nieren of in geval van (pre-)eclampsie. Bij een hypertensieve crisis met orgaanschade of neurologische symptomen dient men antihypertensiva toe in hospitaalmilieu, meestal parenteraal; de keuze van het geneesmiddel hangt af van de ernst, eventuele comorbiditeiten en comedicatie en de betrokken eindorgaansystemen.[1,2] Te bruuske bloeddrukdaling dient vermeden te worden, zeker bij cerebrovasculaire accidenten en bij ouderen.[1,2] In geval van hypertensieve crisis zonder orgaanschade wordt een orale behandeling ingesteld of opgedreven volgens de algemene hypertensierichtlijnen; een onderbouwd voorkeurspreparaat is er niet.[2]
- 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 ⩾ 140/90 mmHg.[3] De aanpak van hypertensie is gebaseerd op het totale cardiovasculaire risico van de patiënt[4] , bepaald op basis van de Europese SCORE- of SCORE2-criteria.[5 6] De aan- of afwezigheid van orgaanaantasting bepaalt mee het verder beleid.[4]

- Bij lichte tot matige verhoging van de bloeddruk (< 180/110 mmHg) zijn herhaalde bloeddrukmetingen op verschillende tijdstippen nodig vooraleer een medicamenteuze behandeling wordt ingesteld. De diagnose wordt bevestigd met zelfmeting thuis of ambulante 24 uurs-bloeddrukmeting.[3 7]
- Secundaire hypertensie is zeldzaam. Die diagnose kan vooral worden overwogen bij jonge personen, bij plots ontstane hypertensie of bij resistentie t.o.v. de medicamenteuze behandeling ondanks een goede therapietrouw.[3]

- Niet-medicamenteuze behandeling
  - Aanpassingen van de levensstijl die de bloeddruk en het cardiovasculaire risico verminderen (rookstop, alcoholgebruik matigen, mediterraan dieet, gewichtsreductie, verminderen zoutinname, fysieke activiteit, stressreductie) worden steeds voorgesteld. Die maatregelen worden vaak - maar niet per se - geassocieerd met een medicamenteuze behandeling.[4]
- 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 albuminurie). Bij patiënten met een lichte arteriële hypertensie en een laag cardiovasculair risico kunnen eerst levensstijlaanpassingen geadviseerd worden. Pas wanneer de bloeddruk na enkele maanden boven de drempelwaarden (140/90 mmHg) blijft, wordt een medicamenteuze behandeling gestart. Bij patiënten met zeer hoge bloeddrukwaarden (⩾180/110 mmHg) of bloeddrukwaarden die aanhoudend ⩾ 160/100 mmHg blijven, is een onmiddellijke medicamenteuze behandeling aangewezen, samen met aanpassing van de levensstijl. Hetzelfde geldt bij waarden ⩾ 140/90 mmHg in aanwezigheid van orgaanschade of bij een sterk verhoogd cardiovasculair risico.[4]
  - In gerandomiseerde studies werd bewezen dat diuretica, β-blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen de morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten met hypertensie verlagen.[4] Uit meta-analyses blijkt dat voor eenzelfde bloeddrukdaling, de antihypertensiva van deze klassen een gelijkaardige reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit geven. β-blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan andere antihypertensiva (*zie 1.5.*).[8]
  - De meeste richtlijnen verkiezen een combinatie van laaggedoseerde antihypertensiva boven optitratie tot de maximale dosis van één middel. De reden daarvoor is dat de antihypertensiva die in associatie worden gebruikt, verschillende werkingsmechanismen hebben die een additief effect kunnen hebben op het verlagen van de bloeddruk. Bovendien is het risico op ongewenste effecten kleiner bij lage doses. Sommige richtlijnen raden aan direct te starten met een combinatie[4] maar dit is niet gebaseerd op gegevens uit gerandomiseerde studies.
  - 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*].[9] Dit geldt onder meer bij systolische hypertensie bij oudere patiënten.[10 11] Het antihypertensieve effect van diuretica blijft bestaan, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.[9]
    - Een β-blokker is onderbouwd bij patiënten met stabiele angina pectoris, na een myocardinfarct, bij voorkamerfibrillatie of (samen met andere middelen) bij hartfalen.[12]
    - Een calciumantagonist is onderbouwd bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt[10] en kan gekozen worden bij bestaan van stabiele angina pectoris.[4]

- Een ACE-inhibitor kan gekozen worden bij ventrikeldisfunctie, o.a. na een hartinfarct, en bij (diabetische en niet-diabetische) matig verhoogde (A2) of ernstig verhoogde (A3) albuminurie.[4]
- Een sartaan kan gekozen worden bij ventrikeldisfunctie en bij (diabetische en niet-diabetische) matig verhoogde (A2) of ernstig verhoogde (A3) albuminurie, maar het gebruik ervan is minder goed onderbouwd dan dat van de ACE-inhibitoren. Sartanen worden ook gebruikt wanneer patiënten een hardnekkige hoest ontwikkelen met een ACE-inhibitor.[4]
- Bij patiënten van Afrikaanse afkomst met hypertensie zijn er aanwijzingen dat calciumantagonisten en diuretica werkzamer zijn dan β-blokkers, ACE-inhibitoren of sartanen.[4 13]

- Bij heel wat patiënten zal de gewenste bloeddrukdaling pas bekomen worden door verschillende antihypertensiva te associëren, in het bijzonder bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie en/of een hoog cardiovasculair risico bij wie striktere bloeddrukcontrole nodig is.[4] De meeste antihypertensiva kunnen gecombineerd worden maar de associatie van een ACE-inhibitor met een sartaan wordt afgeraden, aangezien ze inwerken op hetzelfde systeem; dit gaat gepaard met een toename van ongewenste effecten zonder winst op cardiovasculaire eindpunten.[4 14]
- Streefwaarden: de meest recente Europese richtlijnen van ESH en ESC stellen een streefwaarde voor van < 130/80 mmHg, indien dit goed verdragen wordt. Bij ouderen worden soepeler streefwaarden voorgesteld (zie de rubriek “Oudere patiënten”).[15 16]
- 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.[17]

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - 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. In de meeste richtlijnen wordt de behandelgrens tegenwoordig op 140/90 mmHg gelegd.[18] Voor nog striktere grenswaarden (< 140/90 mmHg) is er enkel onderbouwing uit studiegegevens bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie.[19] In geval van ernstige hypertensie (>160/110 mmHg) is een doorvewijzing noodzakelijk om de bloeddruk zo snel mogelijk onder controle te brengen.[18]
  - 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 β-blokker wordt in de meeste bronnen voorgesteld als eerste keuze. De meeste gegevens zijn beschikbaar voor labetalol, maar ook atenolol, metoprolol en propranolol worden als waarschijnlijk veilig beschouwd. Voor al deze β-blokkers wordt echter een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging van de foetus bij langdurig gebruik door de moeder. Voor andere β-blokkers zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap. **Gebruik van een β-blokker in het derde trimester en tijdens 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 β-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. Er is echter geen consensus over de manier waarop de opvolging moet gebeuren.
- Borstvoeding
  - Worden als veilig beschouwd:
    - de β-blokkers labetalol, metoprolol en propranolol
    - de calciumantagonisten nifedipine, nicardipine en verapamil
    - de ACE-inhibitoren captopril, enalapril, perindopril en quinapril
    - methyldopa
  - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten is de niet-medicamenteuze aanpak van arteriële hypertensie dezelfde als bij jongere patiënten, namelijk het nemen van maatregelen op het vlak van leefstijl en voeding (zie de rubriek "Plaatsbepaling"). De relevantie ervan moet echter voor elk individu afzonderlijk worden beoordeeld en er moeten aanpassingen worden aangebracht op basis van de kenmerken en wensen van de oudere patiënt.
- Ook boven de leeftijd van 65 jaar is antihypertensieve behandeling nuttig, ook bij geïsoleerde systolische hypertensie.[4] Boven de 80 jaar bestaat er minder bewijs, maar algemeen wordt aangeraden om de antihypertensieve medicatie voort te zetten indien ze goed verdragen wordt.[10] Bij gezonde 80-plussers met hypertensie kan opstarten van een behandeling ook nog zinvol zijn.[4 10]
- Een antihypertensieve behandeling wordt in principe levenslang aangehouden. In de laatste levensfase of bij kwetsbare ouderen kan afbouwen of stopzetten van een antihypertensieve behandeling wel overwogen worden.
- Bij personen van 65 tot 79 jaar zijn de drempelwaarden voor het starten van een medicamenteuze behandeling identiek aan die van de algemene bevolking. Bij personen van 80 jaar en ouder zijn de drempelwaarden voor het starten van een behandeling hoger (150-160 mmHg).[15]
- Bij oudere patiënten worden iets soepeler streefwaarden voor de bloeddruk voorgesteld dan voor de algemene bevolking: 130-140 mmHg systolisch (of lager indien goed verdragen) bij 65-plussers en 140-150 mmHg systolisch (of lager indien goed verdragen) bij 80-plussers. Bij kwetsbare ouderen moeten de streefwaarden individueel worden bepaald, op basis van de tolerantie van de patiënt.[15 16] Een te snelle of uitgesproken bloeddrukdaling houdt het risico in van hypoperfusie van de vitale organen, en moet vermeden worden.
- De tolerantie voor de behandeling is een parameter die regelmatig moet worden geëvalueerd bij ouderen. Vooral in het begin van de behandeling is het raadzaam om lage doses toe te dienen en de doses zeer geleidelijk te verhogen, om het risico op ongewenste effecten (zoals orthostatische hypotensie) te verminderen [20] (*zie Folia juni 2025*).
- Bepaalde kenmerken en/of comorbiditeiten van de oudere patiënt kunnen de keuze van het antihypertensivum bepalen:
  - Zijn er geen comorbiditeiten, dan zijn een thiazide-diureticum of een calciumantagonist goed onderbouwde keuzes bij het opstarten van een medicamenteuze behandeling (*zie ook 1.4.1.1.* en *1.6.*).[21]
  - Is er sprake van comorbiditeiten, dan kan de keuze voor de initiële behandeling vallen op een ACE-inhibitor/sartaan, een calciumantagonist of een bètablokker (*zie ook 1.5.*, *1.6.* en *1.7.*).

- Soms is een combinatie van meerdere geneesmiddelen noodzakelijk. Het gebruik van vaste associaties maakt het echter moeilijk om de verschillende actieve bestanddelen te titreren.

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.[22 23]
- Opletten voor orthostatische bloeddrukdaling, vooral bij volumedepletie en bij starten (eerste dosis), zeker voor α-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 α-blokkers bij de behandeling van hypertensie is beperkt (wegens vaststelling van toegenomen incidentie van hartfalen in vergelijking met chloortalidon[24]). Ze worden in de huidige richtlijnen slechts voorgesteld, toegevoegd aan andere antihypertensiva, bij therapieresistente hypertensie.[4]
- Er zijn in België geen α-blokkers meer beschikbaar met enkel hypertensie als indicatie. De α-blokkers worden vooral bij benigne prostaathypertrofie gebruikt (*zie 7.2.1.*). Van de in 7.2.1 besproken α-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.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens

de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- *Zie 1.1.* voor algemene informatie over de aanpak van hypertensie bij een oudere patiënt.
- De voorzorgen bij gebruik van alfa-blokkers zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding ervan onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

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

- Wordt het antihypertensivum één keer per dag toegediend, dan moet men controleren of de bloeddruk gedurende 24 uur voldoende daalt: daarvoor meet men de bloeddruk vlak voor de volgende inname van het geneesmiddel. Bij twijfel kan een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur nuttig zijn.
- Let op voor orthostatische hypotensie, vooral bij het starten van de behandeling (eerste dosis) en in geval van hypovolemie, vooral bij ouderen.

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. Het is een aanvaardbaar alternatief voor een bèta-blokker of calciumantagonist.[18] 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 intraveneus 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.*).[25] [26] Ook clonidine (met gereguleerde afgifte, niet beschikbaar in België) wordt, op basis van beperkte evidentie, *off-label* in deze indicatie gebruikt.[25] [26]

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, vermoeidheid, 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, duizeligheid, depressie, nausea, leverstoornissen, bradycardie, orthostatische hypotensie, water- en zoutretentie, oedeem, verstopte neus, erectiestoornissen, verminderd libido, hemolytische anemie met positieve Coombs-test.
- Moxonidine: sedatie, asthenie, monddroogte, hoofdpijn, duizeligheid, slaapstoornissen, nausea, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, jeuk, *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*.
- Zwangerschap:
  - 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 neonaat beschreven.
- Borstvoeding:
  - Het gebruik van methyldopa tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig. Er werden geen ongewenste effecten gemeld bij de zuigelingen die borstvoeding kregen.
  - Clonidine komt in de moedermelk terecht en kan bij zuigelingen hoge concentraties bereiken, met een risico op ongewenste effecten en een verminderde lactatie. Het gebruik van een ander antihypertensivum is veiliger.
  - Moxonidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van moxonidine tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- *Zie 1.1*. voor algemene informatie over de aanpak van hypertensie bij een oudere patiënt.
- De voorzorgen bij gebruik van centraal werkende antihypertensiva zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Moxonidine vereist bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Clonidine en methyldopa vereisen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

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.

- Verminderde resorptie van methyldopa bij gelijktijdige inname van ijzer.
- Clonidine (en mogelijk ook moxonidine): verhoogd risico van *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling bij patiënten die ook een β-blokker gebruiken.
- Clonidine is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Wordt het antihypertensivum één keer per dag toegediend, dan moet men controleren of de bloeddruk gedurende 24 uur voldoende daalt: daarvoor meet men de bloeddruk vlak voor de volgende inname van het geneesmiddel. Bij twijfel kan een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur nuttig zijn.
- Let op voor orthostatische hypotensie, vooral bij het starten van de behandeling en in geval van hypovolemie, vooral bij ouderen.
- Clonidine en moxonidine: let op, vanwege het risico op *rebound*-hypertensie mag de behandeling niet bruusk worden onderbroken.

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. Ze worden soms toegediend (na invoer uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*)) ter behandeling van hypertensieve crises. Soms worden ze ook magistraal bereid bij hypertensie die onvoldoende onder controle is met de andere antihypertensiva.[4]

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 zelden lupus-like syndroom (na langdurige behandeling met hoge dosissen), acuut nierfalen.

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Oudere patiënten

- *Zie 1.1.* voor algemene informatie over de aanpak van hypertensie bij oudere patiënten.
- De voorzorgen bij gebruik van de vasodilatoren zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

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

- Wordt het antihypertensivum één keer per dag toegediend, dan moet men controleren of de bloeddruk gedurende 24 uur voldoende daalt: daarvoor meet men de bloeddruk vlak voor de volgende inname van het geneesmiddel. Bij twijfel kan een ambulante bloeddrukmeting gedurende 24 uur nuttig zijn.
- Let op voor orthostatische hypotensie, vooral bij het starten van de behandeling en in geval van hypovolemie, vooral bij ouderen.

1.1.4. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- Dergelijke vaste associaties laten geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen toe, maar zij bevorderen waarschijnlijk de therapietrouw.[4] 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 internationale organisaties raden combinatiepreparaten aan als starttherapie[4] , maar dit is niet gebaseerd op gegevens uit gerandomiseerde studies (*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 (stabiele angina pectoris, postinfarct; *zie 1.2.*) en chronisch hartfalen (*zie 1.3.*).

Contra-indicaties

- Thiaziden en aanverwanten
  - Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie.
  - Allergie voor sulfamiden.
  - Actieve jicht.
  - Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Bètablokkers
  - Ernstige of symptomatische bradycardie.
  - *Sick Sinus Syndroom.*
  - Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.

- Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve β-blokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve β-blokkers (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Ernstige of symptomatisch hypotensie.
- Acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen.
- Ernstig perifeer vaatlijden.
- Associëren met verapamil intraveneus (zie rubriek *"Interacties"*).
- Nebivolol: leverinsufficiëntie (SKP).

- Dihydropyridines
  - Onbehandeld hartfalen.
  - Instabiele angor.
  - Recent myocardinfarct.
  - Lercanidipine: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
  - Volgens de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* zijn felodipine en lercanidipine "te vermijden" bij levercirrose.
- ACE-inhibitoren
  - **Zwangerschap.**
  - Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
  - Hyperkaliëmie.
  - Voorgeschiedenis van angio-oedeem op ACE-inhibitoren, hereditair of idiopathisch angio-oedeem.
  - Gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan complex.
  - Zofenopril: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
  - Volgens de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* zijn ACE-inhibitoren "te vermijden" bij levercirrose.
- Sartanen
  - **Zwangerschap.**
  - Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
  - Hyperkaliëmie.
  - Voor de meeste sartanen vermeldt de SKP ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie.
  - Volgens de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* zijn alle sartanen "te vermijden" bij levercirrose.

Ongewenste effecten

- Thiaziden en aanverwanten
  - Dehydratie met het gevoel van een droge mond, orthostatische hypotensie, duizeligheid, verminderde eetlust.
  - 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.
  - Dermatitis, huiduitslag.[27 28]
  - Pruritus.
  - Erectiestoornissen.
  - Zelden: trombocytopenische purpura, fotosensibilisatie; licht verhoogd risico op basocellulair en plaveiselcelcarcinoom.
- Bètablokkers
  - Moeheid en verminderde inspanningscapaciteit.
  - Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met β-blokkers met intrinsieke sympathicomimetische

activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen.
    - (Orthostatische) hypotensie.
    - Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; lager risico bij gebruik van cardioselectieve β-blokkers.
    - Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de β-blokkers met vasodilaterend vermogen.
    - Erectiestoornissen.
    - Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele β-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 β-blokkers toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.
    - Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, transitstoornissen…).
- Dihydropyridines
    - Perifere vasodilatatie met hypotensie, reflectoire tachycardie, palpitaties, malaise, warmteopwellingen, flushing, hoofdpijn, enkeloedeem.
    - Visusstoornissen, moeheid, duizeligheid.
    - Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, gewijzigde darmtransit).
    - Dermatitis, huiduitslag.[28]
    - Gingivale hyperplasie.
- ACE-inhibitoren
    - 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.
    - Huiduitslag.
    - 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 dat niet te wijten was aan ACE-inhibitorgebruik.
- Sartanen
    - Deze van de ACE-inhibitoren, behalve dat hoest en angio-oedeem zeldzamer zijn.
    - Olmesartan: ook ernstige enteropathie met villeuze atrofie en uitgesproken diarree (zeldzaam) [*zie Folia februari 2014* en *Folia januari 2025*] en auto-immune hepatitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*
- Thiaziden en aanverwanten
    - Zwangerschap:
        - 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.
    - 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 tijdens de zwangerschap met dit preparaat 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 (hypoglykemie, trombocytopenie, hyponatriëmie en hypokaliëmie).
  - Borstvoeding:
    - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.
    - Het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.
    - Het gebruik van chloortalidon wordt afgeraden tijdens de periode van borstvoeding vanwege het risico op opstapeling door zijn lange halfwaardetijd.
    - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van indapamide tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Bètablokkers
  - Zwangerschap:
    - Meerdere bronnen stellen een β-blokker als eerste keuze voor bij hypertensie tijdens de zwangerschap. De meeste gegevens zijn beschikbaar voor labetalol, maar ook atenolol, metoprolol en propranolol worden als waarschijnlijk veilig beschouwd. Voor al deze β-blokkers wordt echter een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging bij de foetus bij langdurig gebruik door de moeder. Voor andere β-blokkers zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap.
    - Gebruik van een β-blokker in het derde trimester en tijdens 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.
- Dihydropyridines
  - Zwangerschap: bij contra-indicatie voor een β-blokker (eerste keuze bij hypertensie tijdens de zwangerschap volgens de meeste bronnen) wordt een calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine met verlengde afgifte en over nicardipine) voorgesteld als alternatief.
  - Borstvoeding: nifedipine en nicardipine zijn de best onderbouwde dihydropyridines tijdens de periode van borstvoeding en worden als veilig beschouwd.
- ACE-inhibitoren en sartanen
  - Zwangerschap: **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.***).**
  - Borstvoeding: enalapril en perindopril worden als veilig beschouwd tijdens de periode van borstvoeding. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van de andere ACE-inhibitoren en van de sartanen tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- *Zie 1.4.1.1.*, *1.5.*, *1.6.1.*, *1.7.1.* en *1.7.2.* om de rubriek *"Oudere patiënten"* van de betreffende geneesmiddelenklassen te raadplegen.

- De voorzorgen bij gebruik van combinatiepreparaten van antihypertensiva zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Bepaalde combinatiepreparaten vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Bepaalde combinatiepreparaten vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

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.
- Thiaziden en aanverwanten
  - Verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie (met verhoging van het risico op 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 op hypokaliëmie bij associëren met corticosteroïden, laxativa, amfotericine B of ACTH.
  - Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met SSRI's, lisdiuretica of carbamazepine.
  - Verhoogd risico op digitalistoxiciteit in geval van hypokaliëmie.
  - Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
  - Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met calcium of vitamine D.
  - Vertraagde renale eliminatie van cytotoxische producten (bv. methotrexaat, cyclofosfamide) en versterking van hun myelosuppressieve effecten.
- Bètablokkers
  - Verhoogd risico op ongewenste effecten van β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil en, in mindere mate, met diltiazem, of bij gelijktijdig gebruik van antiaritmica. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
  - Verhoogd risico op bradycardie bij associëren met ivabradine of bij gelijktijdig gebruik van oogdruppels op basis van bètablokkers.
  - Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten.
  - Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve β-blokkers).
  - Vermindering van het effect van β2-mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve β-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.
  - Metoprolol en nebivolol zijn substraten van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Dihydropyridines
  - Amlodipine, felodipine en lercanidipine zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inleiding.6.3.*). Sommige dihydropyridines (bv. felodipine) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.

- ACE-inhibitoren
  - **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren/sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog in combinatie met nierinsufficiëntie (***zie Inl.6.2.7.***).**
  - 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 het combineren van een ACE-inhibitor + een NSAID + een diureticum.
  - Een beperkt verhoogd risico van hypoglykemie bij patiënten op insuline, hypoglykemiërende sulfamiden, gliniden.
  - 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).
- Sartanen
  - **Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren/sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog in combinatie met 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 het 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 Ic. in Inleiding.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Voor veel combinatiepreparaten worden ernstige nierinsufficiëntie en (ernstige) leverinsufficiëntie vermeld als contra-indicaties in de SKP.
- Thiaziden en aanverwanten
  - De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie), zeker bij oudere patiënten.
  - Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
  - Thiaziden en aanverwanten zijn minder doeltreffend bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
  - Hypokaliëmie, die mogelijk wordt veroorzaakt door thiaziden en aanverwanten, kan het QT-interval verlengen.
- Bètablokkers
  - Aangeraden wordt om de behandeling te starten met de laagst mogelijke dosis.
  - Bij het stoppen van de behandeling met β-blokkers wordt aanbevolen de dagdosis geleidelijk af te bouwen gedurende een periode van minstens 2 weken, zeker bij patiënten met coronairlijden. Bruusk stoppen kan leiden tot tachycardie, hypertensie, ernstige angor, myocardinfarct of ventrikelfibrillatie.
  - Wanneer β-blokkers worden opgestart voor de behandeling van hartfalen, bestaat er risico van initiële deterioratie van het hartfalen.
  - Cardioselectieve β-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*]. De β1-cardioselectiviteit neemt af met hogere doses.
    - Bij eerstegraads atrioventriculair blok is voorzichtigheid geboden.
    - β-blokkers kunnen tekenen van hypoglykemie maskeren.
    - Levercirrose: volgens de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* zijn zowel nebivolol als metoprolol "te vermijden" bij cirrose (metoprolol echter alleen bij ernstige cirrose).
- Dihydropyridines
    - Bij patiënten met hartfalen is voorzichtigheid geboden met dihydropyridines, want ze kunnen het risico op cardiovasculaire events en mortaliteit vergroten (SKP). Is een verhoging van de dosering noodzakelijk, dan dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
- ACE-inhibitoren
    - Vanwege het risico op verslechtering van de nierfunctie moet worden gestart met lage doses die geleidelijk worden verhoogd, vooral bij oudere personen of patiënten met 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.
    - Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) moet tijdelijke onderbreking van de ACE-inhibitor worden overwogen bij gebruik van beeldvorming met een joodhoudende contraststof.[29]
- Sartanen
    - De bijzondere voorzorgen voor sartanen zijn dezelfde als die voor ACE-inhibitoren.

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

In dit hoofdstuk worden enkel geneesmiddelen besproken met als belangrijkste indicatie angina pectoris. Bètablokkers en calciumantagonisten hebben meerdere belangrijke indicaties en worden daarom in afzonderlijke hoofdstukken besproken (*zie 1.5.* en *1.6.*).

Plaatsbepaling

- Instabiele angor
    - Instabiele angor is een urgentie die ziekenhuisopname vereist.[30] Onmiddellijke toediening van anti-ischemische medicatie (nitraten en eventueel β-blokkers), antiaggregantia (acetylsalicylzuur en een $P2Y_{12}$-receptorantagonist) en anticoagulantia (heparines, fondaparinux of bivaluridine) is vereist.

Soms is ook een snelle revascularisatie (percutane transluminale coronaire angioplastie of *coronary artery bypass grafting*) noodzakelijk.[31] 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.*).[30]

- Acute aanval van angina pectoris of preventie van een aanval vóór inspanning of stress
  - Sublinguale toediening van een nitraat (*zie 1.2.1.1.*).[32]
- Onderhoudsbehandeling van stabiele angor
  - Naast medicamenteuze en interventionele behandelingen spelen ook aanpassingen van de levensstijl een belangrijke rol bij de behandeling van patiënten met coronaire hartziekte: hartrevalidatie, regelmatige fysieke activiteit, mediterraan dieet, matiging van het alcoholgebruik, gewichtsbeheersing, stoppen met roken, stressmanagement.[32]
  - Bij de medicamenteuze behandeling van stabiele angor hebben bètablokkers (*zie 1.5.*) cardiovasculaire voordelen aangetoond voor bepaalde patiëntenpopulaties.[32]
  - Calciumantagonisten (*zie 1.6.*) en nitraten lijken dan weer uitsluitend symptomatische winst te bieden.[32]
  - Molsidomine, ivabradine en ranolazine hebben een minder duidelijke plaats in de behandeling van angina pectoris.[32]
    - Molsidomine heeft een aantal eigenschappen van de nitraten. Met molsidomine werden nauwelijks kwaliteitsvolle klinische studies uitgevoerd; er is geen bewijs van winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit.
    - Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknoop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme. Er is geen winst op morbiditeit en mortaliteit vastgesteld op lange termijn; de risico-batenverhouding is onduidelijk [*zie Folia januari 2013* en *Folia januari 2015*].[32 33]
    - 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 events, mortaliteit of levenskwaliteit. De risico-batenbalans is ongunstig [*zie Folia april 2021*].
- 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).
- Voor sommige ACE-inhibitoren (perindopril, ramipril) bestaat volgens enkele oudere studies mogelijk een beperkt bijkomend cardioprotectief effect bij patiënten met chronische coronaire ziekte en/of hoog cardiovasculair risico, wanneer ze toegevoegd werden aan een bestaande (naar huidige normen niet optimale) behandeling.[32 34 35] Veel van deze patiënten hadden aandoening(en) waarvoor het gebruik van een ACE-inhibitor volgens de huidige richtlijnen sowieso al geïndiceerd was (doorgemaakt myocardinfarct, hartfalen).
- 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*].

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van angina pectoris (stabiele angor, instabiele angor, preventie van acute aanvallen) dezelfde als bij jongere patiënten (zie de rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Ouderen zijn kwetsbaarder voor de ongewenste effecten van de voorgestelde geneesmiddelen en het aantal patiënten met comorbiditeiten (die daarom vaak meerdere geneesmiddelen gebruiken) is groter. Daarom moet de risico-batenverhouding van de geneesmiddelen zorgvuldig en in overleg met de patiënt worden beoordeeld.
- Aanpassingen van de levensstijl blijven belangrijk ongeacht de situatie van de patiënt, maar moeten

worden aangepast aan de kenmerken en wensen van oudere patiënten.
- Als aanvulling op aanpassingen van de levensstijl en een optimale medicamenteuze behandeling zal een interventionele benadering worden geëvalueerd in overleg met de patiënt en na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.
- Om te zien welke geneesmiddelen werden geselecteerd in het *Formularium Ouderenzorg* in het kader van secundaire cardiovasculaire preventie (ischemisch hartlijden, post-CVA, symptomatisch perifeer vaatlijden), *zie 1.12.1.* en *2.1.1.*.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Er worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd voor de behandeling van angina pectoris bij ouderen. Zie hiervoor *1.5.*, *1.6.* en *1.7.*.

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 intracraniële druk.
- Ernstige anemie.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling).
- Orthostatische hypotensie (vooral bij volumedepletie) met duizeligheid en reflectoire tachycardie.
- Nausea, braken, dyspepsie, flushing, slaperigheid, asthenie.
- 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 en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van nitraten zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Sublinguale toediening van nitraten bij oudere patiënten vereist bijzondere aandacht omwille van het risico van hypotensie.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (isosorbidedinitraat en nitroglycerine) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Hypotensie bij associëren met antihypertensieve middelen of alcohol.
- **Associëren van nitraten en fosfodiësterase type 5-inhibitoren (***zie 7.3.1.***) is gecontra-indiceerd** wegens het risico op ernstige hypotensie, hartfalen en (zelden) myocardinfarct en sterfte.
- Ernstige hypotensie bij associëren met riociguat (*zie 1.14.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het gebruik van nitraten is gecontra-indiceerd bij aandoeningen van het rechterhart, zoals hartfalen of myocardinfarct (risico op shock).
- Voorzichtigheid is geboden bij recent myocardinfarct, coronaire atherosclerose en ernstige cerebrale sclerose.
- De behandeling mag niet worden toegediend als in de afgelopen 24 tot 48 uur een fosfodiësterase type 5-inhibitor werd gebruikt.
- Sublinguale/orale toediening
  - 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 mondmucosa nodig is.
  - Bij onvoldoende effect van sublinguale nitraten moet de patiënt dringend medisch advies vragen, om een eventueel myocardinfarct uit te sluiten.
- Transdermale toediening
  - Vooral bij de start van de behandeling of bij een aanpassing van de dosis kan de transdermale vorm ook orthostatische hypotensie, malaise en duizeligheid veroorzaken (en uitzonderlijk syncope bij overdosering).
  - 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 transdermale pleister moet elke dag worden vervangen. De huid moet intact, droog en schoon zijn. De pleister wordt aangebracht op de thorax of op de arm. Hij hecht gemakkelijk op de huid en blijft op zijn plaats zitten, zelfs tijdens het zwemmen of bij fysieke inspanning. Nieuwe pleisters mogen niet meerdere dagen op dezelfde plaats worden aangebracht.
  - 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 en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar, op basis van de SKP).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van molsidomine zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding van deze middelen onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

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 sinusknoop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme.
- De risico-batenverhouding van ivabradine is onduidelijk:
  - Bij angor is verder onderzoek nodig om de veiligheid en werkzaamheid van ivabradine bij deze indicatie te verduidelijken (*zie 1.2.*).[32]
  - Bij hartfalen met gedaalde ejectiefractie zijn er minder ziekenhuisopnames en neemt de inspanningscapaciteit toe, maar er is geen effect op andere morbiditeit of mortaliteit (*zie 1.3.*).[36]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Angina pectoris: onderhoudsbehandeling wanneer β-blokkers gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden, of in combinatie met β-blokkers als deze onvoldoende doeltreffend zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van ⩾ 70 slagen/min.
- Chronisch hartfalen (NYHA-klasse II tot IV) met systolische disfunctie, in combinatie met standaardbehandeling of wanneer β-blokkers gecontra-indiceerd zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van ⩾ 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.
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*), risico kan verergerd worden door verlaging van de hartfrequentie.
- Zeer frequent fosfenen (lichtflitsen) bij het begin van de behandeling, doorgaans van voorbijgaande aard; wazig zicht.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- De risico-batenverhouding van ivabradine is onduidelijk (zie Plaatsbepaling). Dat geldt zeker ook voor oudere patiënten met multimorbiditeit.
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding van deze middelen onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

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 β-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.*).

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Ranolazine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding van deze middelen onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

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.*).

Bijzondere voorzorgen

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

1.3. Hartfalen

In dit hoofdstuk worden enkel geneesmiddelen besproken met als belangrijkste indicatie hartfalen. Diuretica, bètablokkers, ACE-inhibitoren/sartanen en gliflozines hebben meerdere belangrijke indicaties en worden daarom in afzonderlijke hoofdstukken besproken (*zie 1.4.2.*, *1.5.*, *1.6.*, *1.7.*, *5.1.9.*).

Plaatsbepaling

- Acuut hartfalen
  - Acuut hartfalen is een urgentie waarbij in de pre-hospitaalfase parenteraal lisdiuretica gebruikt worden.[37] Nitraten kunnen eventueel worden toegediend, vooral bij een bloeddruk die hoger is dan de bekende bloeddruk en na beoordeling van de risico-batenverhouding (risico op hypotensie).[38] Morfine kan worden toegediend in geval van angst, pijn of distress, maar ambulante toediening wordt niet aanbevolen vanwege het risico op hypotensie.[37 39] Zuurstof wordt toegediend in geval van gedaalde zuurstofsaturatie.[37 40] In het ziekenhuis is er ook een plaats voor intraveneuze toediening van acetazolamide[41] , nitraten, milrinon, levosimendan, dobutamine of digoxine (enkel in geval van hartfalen bij VKF met snel ventriculair antwoord).[40 42 43]
- Chronisch hartfalen
  - Zie *WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen*.
  - Diuretica verlichten bij alle vormen van 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 het bepalen van een optimaal gewicht en het regelmatig wegen van de patiënt een goede indicator.[44 36 45]

- Chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie (HFrEF):
  - Volgens de huidige richtlijnen bestaat de basisbehandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie uit een combinatie van vier geneesmiddelen ("*foundational therapy*"): een remmer van het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitor, sartaan of het complex sacubitril/valsartan), een bètablokker, een aldosteronantagonist van de mineralocorticoïdreceptor en een gliflozine [*zie Folia september 2025*].[44 36]
    - **ACE-inhibitoren** hebben een gunstig effect op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit en verbeteren de levenskwaliteit van de patiënt.[44 36]
    - **Sartanen** zijn bij hartfalen minder onderbouwd dan de ACE-inhibtoren en hebben enkel een plaats indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden (bv. wegens hoest).[44 36] Voor de associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan is er geen bewijs van meerwaarde ten opzichte van een ACE-inhibitor alleen. Er is geen winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van verwikkelingen (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe [*zie Folia september 2013*].[36 14]
    - Het **complex sacubitril/valsartan** kan bij een geselecteerde populatie overwogen worden ter vervanging van een ACE-inhibitor of een sartaan (*zie 1.3.2.*, *Folia december 2016 en Folia augustus 2022*).[44 36] In sommige richtlijnen wordt het ook voorgesteld als startbehandeling in plaats van een ACE-inhibitor of sartaan, maar dit is weinig onderbouwd met studiegegevens.
    - **β-blokkers** verbeteren de levenskwaliteit en de levensverwachting. Zij worden opgestart van zodra de patiënt stabiel is.[44 36]
    - **Antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor** (spironolacton of eplerenon) werden enkel onderzocht bij patiënten met blijvende symptomen onder een adequate basisbehandeling met ACE-inhibitor en bètablokker. Ze hadden een gunstig effect op mortaliteit en morbiditeit.[44 36]
    - Sommige **gliflozinen** (*zie 5.1.9.*) lijken bij patiënten met blijvende symptomen onder een adequate basisbehandeling met een ACE-inhibitor of sartaan en een β-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 [*zie Folia februari 2021*]. In de richtlijnen worden ze reeds opgenomen in de basisbehandeling voor alle patiënten met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie [44 36], hoewel ze in studieverband enkel onderzocht werden als toevoeging aan een bestaande behandeling bij patiënten met blijvende klachten onder deze bestaande behandeling.
    - De richtlijnen raden aan deze geneesmiddelen snel na elkaar of zelfs tegelijkertijd op te starten.[44 36] De aanbevelingen voor deze "*foundational therapy*" met snelle optitratie berust op expert opinie; de werkzaamheid van deze strategie is niet onderzocht in RCT's.[44] De richtlijnen stellen geen duidelijk stappenplan voor opstart en optitratie van deze geneesmiddelen voor.
    - RAS-remmers, bètablokkers en antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor worden aan een lage dosis opgestart en geleidelijk aan opgetitreerd tot de gangbare doses, voor zover deze verdragen worden.[44] Bij snel na elkaar opstarten en optitreren van verschillende geneesmiddelen, zoals nu wordt aangeraden, is het moeilijk te bepalen welk geneesmiddel verantwoordelijk is voor eventuele ongewenste effecten.
  - Indien bètablokkers onvoldoende werkzaam zijn of er een contra-indicatie is voor bètablokkers, is associëren van **ivabradine** (*zie 1.2.3.*) te overwegen indien de hartfrequentie ⩾ 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.[36 46 47]
  - De plaats van **vericiguat** (*zie 1.3.3.*) in de behandeling van chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie is onduidelijk. Het werd enkel onderzocht bij patiënten die recent een episode van

decompensatie doormaakten. Het verminderde in deze populatie het aantal ziekenhuisopnames zonder effect op de mortaliteit [*zie Folia mei 2024*].[36]

- De plaats van **nitraten** in de behandeling van chronisch hartfalen is omstreden. In de richtlijnen worden ze niet meer vermeld.
- **Digitalisglycosiden** kunnen bij bepaalde patiënten de klachten verminderen, maar hebben geen bewezen invloed op de mortaliteit en worden in de WOREL-richtlijn niet meer aangeraden in de eerste lijn.[44] [36]
- In studies zijn de klinische voordelen van een **intraveneuze ijzerbehandeling** omstreden. Mogelijk zouden slechts bepaalde subgroepen van patiënten met een gedaalde ejectiefractie werkelijk baat hebben bij zo'n behandeling. De richtlijn van WOREL stelt voor om een intraveneuze ijzerbehandeling te overwegen bij HFrEF-patiënten met een ijzertekort, al dan niet in combinatie met anemie.[44]

- Hartfalen met licht verminderde ejectiefractie (HFmrEF):
  - Er werden maar weinig studies uitgevoerd specifiek bij deze populatie. Bovendien hanteren niet alle studies dezelfde grenswaarden voor de ejectiefractie bij het selecteren van de patiënten. Daardoor worden HFmrEF-patiënten nu eens opgenomen in studies over patiënten met gedaalde ejectiefractie, en dan weer in studies over patiënten met bewaarde ejectiefractie. Dat verklaart de verschillen die kunnen worden vastgesteld tussen de verschillende richtlijnen: sommige (zoals WOREL) associëren HFmrEF met HFpEF, terwijl andere (zoals NICE of NHG) het associëren met HFrEF [*zie Folia september 2025*].
- Hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HFpEF):
  - **ACE-inhibitoren/sartanen** en **β-blokkers** toonden bij deze aandoening geen gunstig effect op de overleving [*zie Folia december 2020 en Folia mei 2022*].
  - Sommige richtlijnen, zoals die van WOREL, raden **gliflozines** aan bij patiënten met chronisch hartfalen met bewaarde ejectiefractie, omdat de gliflozines zich op een gecombineerd eindpunt van morbiditeit en mortaliteit werkzamer toonden dan placebo.[48] [45]
  - Sommige richtlijnen raden aan om een **antagonist van de mineralocorticoïdreceptor** te overwegen bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie. De klinische studie FINEARTS heeft bij die patiënten namelijk een gunstig effect van finerenon aangetoond op een samengesteld eindpunt van verergering van hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit.[49] [50] Het is onzeker of die resultaten ook gelden voor andere antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor.[44]
  - De behandeling moet daarnaast vooral 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*].[45]

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten ligt de nadruk vaak op symptoomverlichting en levenskwaliteit, en niet op de prognose en de levensverwachting. (Zeer) oude patiënten beschikken vaak niet over voldoende informatie over de ernst van hun hartfalen, terwijl dit zou bijdragen aan een betere zelfbehandeling, een beter beheer van noodsituaties en een betere planning van de zorg (*advanced care planning*).
- Een grote meerderheid van de interventiestudies heeft niet specifiek betrekking op (zeer) oude personen. Het is echter aanvaard dat de medicamenteuze behandeling bij ouderen moet worden gevolgd zoals bij jongere patiënten, zolang er geen ongewenste effecten of interacties met andere geneesmiddelen optreden.
- Bij ouderen is de aanpak van hartfalen dus in het algemeen dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*). Er zijn echter studies nodig bij (zeer) oude personen om de plaats te bepalen van de associatie sacubitril/valsartan, ivabradine of de gliflozines.
- De voorzorgen bij gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*). Vergeet echter niet dat de oudere populatie gevoeliger is voor de

ongewenste effecten van geneesmiddelen (bv. hypotensie). Die kwetsbaarheid is des te groter omdat ouderen een verminderde nierfunctie kunnen hebben en vaak meerdere geneesmiddelen tegelijk gebruiken.
- Om te weten welke geneesmiddelen werden geselecteerd voor de behandeling van hartfalen bij ouderen, *zie 1.4.*, *1.5.* en *1.7.*.

Bijzondere voorzorgen

- Een nauwkeurige opvolging van nierfunctie en elektrolyten (in het bijzonder de kaliëmie) is noodzakelijk bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor, een sartaan of het sacubitril/valsartan complex, zeker als ook een aldosteronantagonist wordt gegeven: controles voor opstart, bij dosisaanpassing en daarna zesmaandelijks tot jaarlijks bij stabiele patiënten of frequenter bij hoogrisicopatiënten (decompensatie, kwetsbare ouderen, patiënten met ernstig verminderde nierfunctie).[51]
- Om hypotensie te vermijden wordt elk geneesmiddel aan een lage dosis gestart en traag opgetitreerd. Dit is bijzonder het geval voor het gebruik van β-blokkers in deze indicatie.

1.3.1. Digitalisglycosiden

Plaatsbepaling

- Digoxine heeft nog slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van patiënten met hartfalen (*zie 1.3.*).
- Digoxine wordt soms nog gebruikt bij voorkamerfibrillatie en -flutter om de ventrikelfrequentie te vertragen, maar β-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.
- Supraventriculaire ritmestoornissen met accessoire atrioventriculaire geleidingsbundel (bv. 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. ventrikelextrasystolen, 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 Id. 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

- Zwangerschap:
  - 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.
- Borstvoeding:
  - Het gebruik van digoxine tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig vanwege de klinisch verwaarloosbare hoeveelheden die in de moedermelk worden uitgescheiden.
  - Metildigoxide wordt afgeraden tijdens de periode van borstvoeding wegens de lange halfwaardetijd (SKP).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van digoxine zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Digoxine vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Digoxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met P-gp-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat deze middelen een ongunstige risico-batenverhouding hebben.

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 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 met sacubitril 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 bètablokker 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. 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 symptoomvrij zijn onder een geoptimaliseerde standaardbehandeling [*zie Folia december 2016 en Folia augustus 2022*].[51 36] .
- 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 en Folia augustus 2022*].[51 52] In de meeste richtlijnen wordt geen aanbeveling geformuleerd voor het gebruik van sacubitril/valsartan in deze populatie.[45]

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

- Hoest (soms na meerdere jaren behandeling).
- Hypotensie na de toediening van de eerste dosis of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensinesysteem (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 dat niet te wijten was aan ACE-inhibitorgebruik.

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).**
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit combinatiepreparaat

tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van sacubritil/valsartan complex zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Het complex sacubritil/valsartan vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

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, ACE-inhibitoren/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 het combineren van een sartaan met een NSAID of een diureticum.
- Licht verhoogd risico op hypoglykemie bij patiënten die insuline, hypoglykemiërende sulfamiden of gliniden gebruiken.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken: racecadotril, everolimus, sirolimus en temsirolimus, estramustine en vildagliptine (en mogelijk ook de andere gliptines).
- Valsartan is een substraat van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

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.

1.3.3. Vericiguat

Vericiguat is een inductor van het oplosbaar guanylaatcyclase met vasodilaterende eigenschappen, net zoals riociguat, dat gebruikt wordt bij de behandeling van pulmonale hypertensie (*zie 1.14.*).

Plaatsbepaling

- *Zie 1.3.*.
- Bij volwassenen met hartfalen met gedaalde ejectiefractie die de voorbije 6 maanden een decompensatie doormaakten, verminderde vericiguat, toegevoegd aan de standaardbehandeling, in beperkte mate het primaire samengestelde eindpunt "cardiovasculaire mortaliteit of ziekenhuisopname wegens hartfalen" ten opzichte van placebo. Dit verschil was vooral een gevolg van een daling van de ziekenhuisopnames. Er was geen verschil voor wat betreft globale of cardiovasculaire mortaliteit (secundaire eindpunten) [*zie Folia mei 2024*].
- Vericiguat werd niet vergeleken met andere behandelingen voor hartfalen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatisch chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie na een recente decompensatie waarvoor intraveneuze behandeling noodzakelijk was.

Contra-indicaties

- Associatie met andere inductoren van het oplosbaar guanyaatcyclase.

Ongewenste effecten

- Anemie.
- Hypotensie.
- Duizeligheid.
- Gastro-intestinale last.
- Oedemen.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Bijzondere voorzorgen

- De bloeddruk opvolgen (risico van hypotensie).

1.3.4. 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.[40 42]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Therapieresistent ernstig acuut hartfalen.

Ongewenste effecten

- Ventriculaire en supraventriculaire aritmiëen, hypotensie.
- Elektrolytstoornissen, acuut nierfalen.
- Zelden: ventrikelfibrillatie, angina pectoris, bronchospasme, anafylactische shock.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Bijzondere voorzorgen

- Continue monitoring van hart- en nierfunctie is nodig.

1.3.5. Levosimendan

Levosimendan is een cardiaal stimulans 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.[40 42]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Ernstige hypotensie, ernstige tachycardie, voorgeschiedenis van ernstige aritmie (zoals *torsades de pointes*).
- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Bijzondere voorzorgen

- Continue cardiale 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.

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.

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

- Thiaziden en aanverwanten 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*].[9] Dit geldt ook bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt.[10 11] Het antihypertensieve effect van diuretica blijft aanwezig, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.[9]
- Thiaziden en aanverwanten worden gebruikt bij water- en zoutretentie en oedeem.
- Bij hartfalen worden meestal de lisdiuretica verkozen wegens hun krachtiger diuretisch effect (*zie 1.3.*). Een thiazidediureticum kan echter een alternatief zijn bij lichte overvullingssymptomen.[36]
- Op basis van oudere studies en jarenlange ervaring worden thiaziden gebruikt voor de profylaxe van calciumoxalaatlithiasis (indicatie niet vermeld in de SKP).[53] In een recente grote studie zag men echter geen invloed van thiazidegebruik op de hervalfrequentie van nefrolithiasis.[54]

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

- Dehydratie met het gevoel van een droge mond, orthostatische hypotensie, vertigo, verminderde eetlust.
- 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.
- Dermatitis, huiduitslag.[27 28]
- Pruritus.
- Erectiestoornissen.
- Zelden: trombocytopenische purpura, fotosensibilisatie; licht verhoogd risico op basocellulair en plaveiselcelcarcinoom.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - 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.
  - 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).
- Borstvoeding:
  - Het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding is waarschijnlijk veilig.
  - Het gebruik van chloortalidon wordt afgeraden tijdens de borstvoeding wegens het risico op stapeling door de lange halfwaardetijd.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van indapamide tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van hartfalen kan een thiazidediureticum een alternatief zijn bij milde symptomen van overvulling.[51 36] Er moet echter worden opgemerkt dat thiaziden en aanverwanten minder effectief zijn bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), wat bij ouderen vaker het geval is.
- De voorzorgen bij gebruik van thiaziden en aanverwanten zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Chloortalidon en indapamide vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Omdat het dorstgevoel afneemt met de leeftijd, is het risico op de ontwikkeling van elektrolytstoornissen groter bij oudere patiënten.
  - Dehydratie is een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

- Regelmatige controles van serumcreatinine en natrium- en kaliumconcentraties zijn vooral belangrijk bij patiënten met een verhoogd risico op een verstoorde elektrolytenbalans of in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevig zweten). Volumedepletie, dehydratie en elke significante verstoring van de elektrolyten en het zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd.
- Het symbool 80+ ter hoogte van chloortalidon betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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 op hypokaliëmie bij associëren met corticosteroïden, laxativa, amfotericine B of ACTH.
- Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met SSRI's, lisdiuretica of carbamazepine.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit in geval van hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op hypercalciëmie bij associëren met calcium of vitamine D.
- Vertraagde renale eliminatie van cytotoxische producten (bv. methotrexaat, cyclofosfamide) en versterking van hun myelosuppressieve effecten.

Bijzondere voorzorgen

- De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie). Met de lage doses die worden gebruikt bij hypertensie zijn elektrolytenstoornissen meestal geen probleem.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Thiaziden en aanverwanten zijn minder doeltreffend bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Hypokaliëmie, die mogelijk wordt veroorzaakt door thiaziden en aanverwanten, kan het QT-interval verlengen.

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

- Wegens hun korte en krachtige werking zijn ze minder geschikt voor de behandeling van hypertensie, tenzij bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).[55]
- Bij hartfalen worden meestal de lisdiuretica verkozen wegens hun krachtiger diuretisch effect (*zie 1.3.*). De keuze van het lisdiureticum lijkt de mortaliteit niet te beïnvloeden.[56]
- In tegenstelling tot de thiaziden behouden de lisdiuretica, hooggedoseerd, ook bij ernstige inkrimping van de nierfunctie hun diuretische werking.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acuut 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).
- Furosemide en torasemide: allergie voor sulfamiden.

Ongewenste effecten

- Dehydratie, (orthostatische) hypotensie.
- 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.
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Bumetanide: syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell.
- Erectiestoornissen.
- Ototoxiciteit bij hoge doses.
- Zelden: fotosensibilisatie, trombocytopenische purpura.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van hartfalen raden de klinische richtlijnen aan om in eerste instantie laaggedoseerde lisdiuretica te gebruiken vanwege hun grotere effect op de natriurese en de diurese.[51] [36] Bij ouderen moeten lisdiuretica echter met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege hun krachtige diuretische effect

(risico op hypotensie).

- De voorzorgen bij gebruik van lisdiuretica zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Omdat het hypotensieve effect van lisdiuretica bijzonder uitgesproken kan zijn, is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten.
  - Omdat het dorstgevoel afneemt met de leeftijd, is het risico op de ontwikkeling van elektrolytstoornissen groter bij oudere patiënten.
  - Dehydratie is een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Regelmatige controles van serumcreatinine en natrium- en kaliumconcentraties zijn vooral belangrijk bij patiënten met een verhoogd risico op een verstoorde elektrolytenbalans of in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevig zweten). Volumedepletie, dehydratie en elke significante verstoring van de elektrolyten en het zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd.
- Een verhoogd risico op mortaliteit werd vastgesteld bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig behandeld worden met furosemide en risperidon. Voorzichtigheid is geboden en de risico's en voordelen van deze associatie of van gelijktijdige behandeling moeten worden afgewogen voordat ze worden gebruikt.
- Het symbool 80+ ter hoogte van chloortalidon betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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 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 op hypokaliëmie bij associëren met corticosteroïden, laxativa, amfotericine B of ACTH.
- Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met SSRI's, lisdiuretica of carbamazepine.
- Verhoogd risico van mortaliteit bij patiënten met dementie die gelijktijdig behandeld worden met furosemide en risperidon.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit door de hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op nefrotoxiciteit van bepaalde cefalosporines, en op nefro- en ototoxiciteit van de aminoglycosiden.
- Torasemide is een substraat van CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie). Het monitoren van het ionogram is met name aangewezen bij hoge doses bij patiënten met hartfalen of levercirrose, evenals bij oudere patiënten.
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij kwetsbare patiënten.
- Hypokaliëmie, die mogelijk wordt veroorzaakt door thiaziden en aanverwanten, kan het QT-interval

verlengen.
- Er bestaat een kruisgevoeligheid tussen lisdiuretica en sulfamiden (bijvoorbeeld sulfonamide-antibiotica of hypoglykemiërende sulfamiden).
- Furosemide is lichtgevoelig (niet te lang aan licht blootstellen).[57]

1.4.2. Kaliumsparende diuretica

Spironolacton, eplerenon en finerenon zijn antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor; amiloride (enkel beschikbaar als combinatiepreparaat, *zie 1.4.4.*) werkt via inhibitie van het epitheliale natriumkanaal.

Plaatsbepaling

- Hypertensie (*zie 1.1.*): 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.[4]
- Hartfalen (*zie 1.3.*):
  - Spironolacton en eplerenon maken deel uit van de basisbehandeling van chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie; de ervaring met spironolacton is veel groter dan met eplerenon dat ook veel duurder is en slechts onder zeer specifieke voorwaarden terugbetaald wordt.[51 36]
  - Een recente studie bij patiënten met hartfalen met bewaarde of licht verminderde ejectiefractie suggereert een gunstig effect van finerenon op de verslechtering van hartfalen en de cardiovasculaire mortaliteit.[50] De andere antagonisten van de mineralocorticoïdreceptor toonden in deze populatie geen voordeel ten opzichte van placebo op een gecombineerd eindpunt van morbiditeit en mortaliteit.[51 52] In de meeste richtlijnen wordt geen aanbeveling geformuleerd voor het gebruik van mineralocorticoïdreceptorantagonisten in deze populatie.[45]
- 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.[58] Meer gegevens op langere termijn en rechtstreekse vergelijkingen met de gliflozines 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 ⩽ 30%, of ⩽ 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.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Verminderd libido.
- Eplerenon en spironolacton: endocriene stoornissen (gynaecomastie, amenorroe, impotentie); waarschijnlijk minder met eplerenon.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - 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).
  - 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).
- Borstvoeding:
  - Spironolacton is waarschijnlijk veilig tijdens de borstvoeding.
  - Eplerenon, finerenon: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van kaliumsparende diuretica zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Eplerenon en spironolacton vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Finerenon vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Omdat matige en ernstige nierinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen, is het risico op hyperkaliëmie bij deze patiënten des te groter.
  - Omdat het dorstgevoel afneemt met de leeftijd, is het risico op de ontwikkeling van elektrolytstoornissen groter bij oudere patiënten.
  - Dehydratie is een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.
- Regelmatige controles van serumcreatinine en natrium- en kaliumconcentraties zijn vooral belangrijk bij patiënten met een verhoogd risico op een verstoorde elektrolytenbalans of in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevig zweten). Volumedepletie, dehydratie en elke significante verstoring van de elektrolyten en het zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd.
- Het symbool 80+ ter hoogte van spironolacton betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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.
- Spironolacton zou de effecten van abirateron, een anti-androgeen voor de behandeling van prostaatcarcinoom, kunnen tegengaan door binding aan de androgeenreceptor, met stijging van het PSA.
- Eplerenon en finerenon zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie), zeker bij oudere patiënten of bij nier- of

leverinsufficiëntie.

- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Bij de behandeling van hartfalen kan hyperkaliëmie optreden, omdat daarbij dikwijls ook met lage doses spironolacton en eplerenon, omdat daarbij dikwijls ook ACE-inhibitoren, sartanen of een neprilysine-inhibitor 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. Op basis van studies van goede kwaliteit worden ze soms, toegevoegd aan lisdiuretica, gebruikt bij ernstig oedeem ten gevolge van acuut gedecompenseerd hartfalen.[41]
- Glaucoom: orale vormen hebben als indicatie in hun SKP chronisch en acuut glaucoom; lokale vormen (oogdruppels) zijn echter te verkiezen omdat ze minder ongewenste effecten geven (*zie 16.4.*).[59] [60] Enkel bij acuut gesloten-hoekglaucoom, wanneer snel een forse daling van de oogdruk nodig is, hebben orale vormen nog een plaats.[59]
- Hoogteziekte[61] [62] [*zie Folia mei 2019*] en benigne intracraniële hypertensie [63] zijn goed onderbouwde indicaties, maar die worden niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- In uitzonderlijke omstandigheden: behandeling van oedeem als gevolg van hartinsufficiëntie.
- Acute fase gesloten hoekglaucoom, chronisch open hoekglaucoom (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).

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, pulmonaal oedeem.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - 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).
  - 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).

- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van koolzuuranhydrase-inhibitoren tijdens de periode van borstvoeding (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.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hyponatriëmie.
- Anurie, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Hepatische encefalopathie.

Ongewenste effecten

- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen vooral in de onderste ledematen (zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie), hyperkaliëmie, 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.
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Ototoxiciteit bij hoge doses.
- Zelden: fotosensibilisatie, trombocytopenische purpura.

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

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van kaliumsparende diuretica zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Het combinatiepreparaat furosemide/amiloride vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

- Omdat matige en ernstige nierinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen, is het risico op hyperkaliëmie bij deze patiënten des te groter.
- Omdat het dorstgevoel afneemt met de leeftijd, is het risico op de ontwikkeling van elektrolytstoornissen groter bij oudere patiënten.
- Dehydratie is een algemene risicofactor voor mortaliteit en moet daarom worden vermeden bij oudere patiënten met dementie.
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

- Regelmatige controles van serumcreatinine en natrium- en kaliumconcentraties zijn vooral belangrijk bij patiënten met een verhoogd risico op een verstoorde elektrolytenbalans of in geval van aanzienlijk extra vochtverlies (bijvoorbeeld door braken, diarree of hevig zweten). Volumedepletie, dehydratie en elke significante verstoring van de elektrolyten en het zuur-base-evenwicht moeten worden gecorrigeerd.

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 op hypokaliëmie bij associaties met corticosteroïden, laxativa, amfotericine B of ACTH.
- Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met SSRI's, lisdiuretica of carbamazepine.
- 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.
- Verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie (met risico op acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij het combineren van een diureticum + een NSAID + een ACE-inhibitor of een sartaan.
- Verhoogd risico op mortaliteit bij oudere patiënten met dementie die gelijktijdig behandeld worden met furosemide en risperidon.
- Verhoogd risico van digitalistoxiciteit door de hypokaliëmie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op nefrotoxiciteit van bepaalde cefalosporines, en op nefro- en ototoxiciteit van de aminoglycosiden.
- Torasemide is een substraat van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Natriëmie en kaliëmie opvolgen, zeker bij gebruik van hoge doses bij patiënten met hartfalen of levercirrose en bij ouderen.
- De kaliëmie en natriëmie controleren voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens na 2 tot 3 weken behandeling en bij een vermoeden van elektrolytenstoornissen (bv. braken, diarree, symptomen die doen denken aan hyponatriëmie of hypokaliëmie). Het monitoren van het ionogram is met name aangewezen bij hoge doses bij patiënten met hartfalen of levercirrose, evenals bij oudere patiënten.
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie: verhoogd risico van hyperkaliëmie.
- **Deze combinatiepreparaten zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (SKP) wegens het risico op hyperkaliëmie met een risico op 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.***).**
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden om tijdelijk de dosis van diuretica te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Hypokaliëmie, die mogelijk wordt veroorzaakt door lisdiuretica, kan het QT-interval verlengen.

- Er bestaat een kruisgevoeligheid tussen lisdiuretica en sulfamiden (bijvoorbeeld sulfonamide-antibiotica of hypoglykemiërende sulfamiden).
- Furosemide is lichtgevoelig (niet te lang aan licht blootstellen).[57]

1.5. Bètablokkers

Bètablokkers vertragen het hartritme, verminderen de myocardcontractiliteit en verminderen de myocardiale zuurstofbehoefte. Ze induceren een geleidelijke daling van de bloeddruk.
Bepaalde farmacologische eigenschappen van β-blokkers hebben klinisch belang.

- Cardioselectiviteit (β_1-selectiviteit): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, landiolol, 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, landiolol, sotalol zijn hydrofiel; acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn lipofiel.
- Vasodilaterend vermogen: carvedilol, labetalol en nebivolol.
- Ook alfa-blokkerende eigenschappen: labetalol en carvedilol.
- Korte werkingsduur: esmolol en landiolol (toegediend via intraveneus infuus).
- Sotalol heeft naast β-blokkerende eigenschappen ook antiaritmische eigenschappen en wordt enkel als antiaritmicum gebruikt (*zie 1.8.3.5.*). Gezien zijn proaritmische eigenschappen wordt sotalol best niet gebruikt in de klassieke indicaties van de β-blokkers.[64]

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (*zie 1.1.*): β-blokkers verlagen bij hypertensie de morbiditeit.[4 65] Bètablokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan diuretica, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren of sartanen[8] , 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 β-blokkers.[8]
- *Angina pectoris* (*zie 1.2.*): β-blokkers vormen dikwijls de basis van de therapie, vooral na myocardinfarct.[32] Het effect is waarschijnlijk even groot voor alle β-blokkers.
- *Secundaire preventie na myocardinfarct* (gedurende minimum 12 maanden): voordeel aangetoond ter preventie van plotse dood (voor acebutolol, metoprolol en propranolol) en voor de behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie.[32] Sommige studies suggereren dat door de huidige aanpak van acuut myocardinfarct, toediening van β-blokkers in secundaire preventie minder belangrijk geworden is [*zie Folia februari 2025*].[32 66 67]
- *Ritmestoornissen*: onderhoudsbehandeling van sommige supraventriculaire en ventriculaire aritmieën (*zie 1.8.*). Sommige β-blokkers bestaan in intraveneuze vorm voor de spoedbehandeling van bepaalde supraventriculaire tachycardieën; een dergelijke intraveneuze behandeling gebeurt alleen in gespecialiseerd milieu. Sotalol onderscheidt zich van de andere β-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.*).[64]
- *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.*).[68]
- *Stabiel chronisch hartfalen* (*zie 1.3.*): winst op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bewezen voor bisoprolol, carvedilol, metoprololsuccinaat en nebivolol.[51 36]
- *Hyperthyreoïdie*: symptomatische behandeling van de cardiale symptomen tot euthyreoïdie is bereikt (vooral propranolol en ook metoprolol).[69]
- *Profylactische behandeling van migraine* (*zie 10.9.2.*): β-blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit hebben, op basis van de beschikbare evidentie, de beste risico-batenverhouding.[70] De meeste studies werden uitgevoerd met metoprolol en propranolol, die ook de indicatie profylactische behandeling van migraine hebben in de SKP.

- *Essentiële tremor*: meest bestudeerd met propranolol, dat ook als enige deze indicatie in de SKP heeft.[71]
- *Podiumvrees*: propranolol, eenmalige toediening.[72]
- *Glaucoom*: lokale behandeling (*zie 16.4.2.*).[60 59]
- Preventie van bloedingen in het bovenste gedeelte van het gastro-intestinale stelsel bij portale hypertensie met varices ter hoogte van de slokdarm: propranolol en carvedilol (offlabel) op basis van verschillende klinische studies.[73]
- *Prolifererend infantiel hemangioom*: propranololoplossing[74] : sinds 1 maart 2022 wordt enkel nog de magistrale bereiding terugbetaald (aan 100%): *propranololhydrochloridedrank FNA* [*zie Folia april 2022 en Folia augustus 2022*].

Indicaties (synthese van de SKP)

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

- Hypertensie.
- Angina pectoris.
- Secundaire preventie na myocardinfarct.
- Aritmieën, vertraging van het hartritme.
- Stabiel chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie.
- Hyperthyreoïdie.
- Idiopathisch beven, palpitaties bij angst.
- Migraine: profylactische behandeling, *zie 10.9*.
- Slokdarmvarices: preventie van bloedingen.
- Propranololoplossing: prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is.

Contra-indicaties

- Ernstige of symptomatische bradycardie.
- *Sick Sinus Syndroom*.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve β-blokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve β-blokkers (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Ernstige of symptomatische arteriële hypotensie.
- Acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen.
- Ernstig perifeer vaatlijden.
- Associëren met verapamil intraveneus (*zie rubriek "Interacties"*).
- Carvedilol, nebivolol: leverinsufficiëntie (SKP). Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* worden nebivolol en metoprolol (deze laatste evenwel enkel bij ernstige cirrose) als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld. Carvedilol wordt daarentegen beoordeeld als "veilig" (wat in tegenspraak is met de contra-indicaties in de SKP) bij levercirrose, 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 β-blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen.
- (Orthostatische) hypotensie.
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder bij gebruik van cardioselectieve β-blokkers.
- Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de β-blokkers met vasodilaterend vermogen.

- Erectiestoornissen.
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele β-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 β-blokkers toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, dyspepsie, transitstoornissen…).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*
  - Meerdere bronnen stellen een β-blokker als eerste keuze voor bij hypertensie tijdens de zwangerschap. De meeste gegevens zijn beschikbaar voor labetalol, maar ook atenolol, metoprolol en propranolol worden als waarschijnlijk veilig beschouwd. Voor al deze β-blokkers wordt echter een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging bij de foetus bij langdurig gebruik door de moeder. Voor andere β-blokkers zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap.
  - **Gebruik van een β-blokker in het derde trimester en tijdens 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.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van bètablokkers zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Atenolol, carvedilol, esmolol en nebivolol vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Bij ouderen is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het bepalen van de startdosis of het verhogen van de dosis.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige middelen (bisoprolol, metoprolol) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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 β-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 β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- Verhoogd risico van bradycardie bij associëren met ivabradine of bij gelijktijdig gebruik van oogdruppels op basis van bètablokkers.

- Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten.
- Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve β-blokkers).
- Vermindering van het effect van β_2-mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve β-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 Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn substraten van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Labetalol is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Aangeraden wordt om de behandeling te starten met de laagst mogelijke dosis.
- Bij het stoppen van de behandeling met β-blokkers wordt aanbevolen de dagdosis geleidelijk af te bouwen gedurende een periode van minstens 2 weken, zeker bij patiënten met coronairlijden. Bruusk stoppen kan leiden tot tachycardie, hypertensie, ernstige angor, myocardinfarct of ventrikelfibrillatie.
- Wanneer β-blokkers worden opgestart voor de behandeling van hartfalen, bestaat er risico van initiële deterioratie van het hartfalen.
- Cardioselectieve β-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*]. De β_1-cardioselectiviteit neemt af met hogere doses.
- Bij eerstegraads atrioventriculair blok is voorzichtigheid geboden.
- β-blokkers kunnen tekenen van hypoglykemie maskeren.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

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 risicopatiënten zal men voorzichtiger zijn bij starten en bij verhogen van de dosis.
- Voor sommige β-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 β-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.

1.6.1. Dihydropyridines

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

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (*zie 1.1.*): calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit; die voordelen zijn vooral onderbouwd voor de dihydropyridines.[4] [75] Ze hebben vooral een plaats bij systolische hypertensie bij ouderen[10] en bij patiënten met stabiele angina pectoris.[32]
- *Stabiele en vasospastische angor*: onderhoudsbehandeling (*zie 1.2.*).[32]
- *Syndroom van Raynaud*: het positieve effect van dihydropyridines op de frequentie en de ernst van aanvallen van syndroom van Raynaud (indicatie niet vermeld in de SKP) is vrij goed onderbouwd (vooral voor nifedipine).[76]
- *Tocolyse*: goed onderbouwde indicatie van nifedipine (indicatie niet vermeld in de SKP).[77]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Amlodipine, felodipine, nifedipine: ook stabiele angor.
- Amlodipine: ook vasospastische angor.
- Nimodipine: uitsluitend preventie van ischemische letsels bij acute subarachnoïdale bloedingen.

Contra-indicaties

- Onbehandeld hartfalen.
- Instabiele angor.
- Recent myocardinfarct.
- 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

- Perifere vasodilatatie met hypotensie, reflectoire tachycardie, palpitaties, malaise, warmteopwellingen, flushing, hoofdpijn, enkeloedeem.
- Visusstoornissen, vermoeidheid, duizeligheid.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, dyspepsie, gewijzigde darmtransit).
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Gingivale hyperplasie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, *zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1.*
  - Bij contra-indicatie voor een β-blokker (eerste keuze bij hypertensie tijdens de zwangerschap volgens de meeste bronnen) wordt een calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine met verlengde afgifte en over nicardipine) voorgesteld als alternatief.
- Borstvoeding:
  - Nifedipine en nicardipine zijn de best onderbouwde dihydropyridines en worden als veilig beschouwd bij borstvoeding.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van dihydropyridines zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de

rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
    - Nicardipine vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
    - Lercanidipine en nimodipine vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van amlodipine betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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.
- Vele dihydropyridines (amlodipine, felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine), verapamil en diltiazem zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Sommige calciumantagonisten (bv. felodipine en verapamil) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met hartfalen is voorzichtigheid geboden met dihydropyridines, want ze kunnen het risico op cardiovasculaire events en mortaliteit vergroten (SKP). Is een verhoging van de dosering noodzakelijk, dan dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

1.6.2. Verapamil

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

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (*zie 1.1.*): calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit; die voordelen zijn vooral onderbouwd voor de dihydropyridines.[4 75]
- *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.*).[68]
- *Stabiele en vasospastische angor*: onderhoudsbehandeling (*zie 1.2.*). Dihydropyridines hebben echter de voorkeur bij deze indicatie.[32]
- *Supraventriculaire tachycardie*: verapamil intraveneus[78] (niet meer gecommercialiseerd in België; wel nog beschikbaar via import uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*), *zie 1.8.*.
- *Clusterhoofdpijn*: verapamil wordt voorgesteld voor de preventie van aanvallen van clusterhoofdpijn, maar de evidentie hiervoor is beperkt (indicatie niet vermeld in de SKP).[79]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Stabiele en vasospastische angor.
- Vertragen van het hartritme (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- Ernstige bradycardie, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, gelijktijdig gebruik van ivabradine.

- Arteriële hypotensie.
- Hartfalen.
- **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers, bij reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White en bij ventrikeltachycardie, wegens het gevaar voor hartfalen en shock.**
- Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt verapamil beoordeeld als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose.

Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Bradycardie, atrioventriculair blok.
- Verminderde contractiliteit van het hart.
- Oedeem, flushing, palpitaties, hoofdpijn, duizeligheid.
- Gastro-intestinale stoornissen: vooral obstipatie en nausea.
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Gingivale hyperplasie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Voor de aanpak van hypertensie tijdens de zwangerschap, zie rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* in *1.1*.
  - De beperkte gegevens over gebruik van verapamil tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Er zijn weinig gegevens over blootstelling in het tweede en derde trimester, maar tot op heden werden geen specifieke ongewenste effecten vastgesteld.
- Borstvoeding:
  - Verapamil wordt als veilig beschouwd tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van verapamil zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Verapamil kan aanleiding geven tot bradycardie, wat bij ouderen het valrisico verhoogt.
  - Verapamil is een inhibitor van CYP3A4 en een krachtige inhibitor van P-gp: zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding van deze middelen onvoldoende onderbouwd is bij ouderen.

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 β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen en shock. Dit geldt omgekeerd ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- De digoxinespiegels in het bloed kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik van verapamil als gevolg van een mogelijk verminderde (extra)renale klaring.
- Verapamil vertraagt de afbraak van alcohol.

- Verapamil is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) en vertoont na orale toediening een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. De biologische beschikbaarheid van verapamil verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- Verapamil is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en een substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*). Bij gelijktijdig gebruik van verapamil met de DOAC's is er hierdoor een verhoogd bloedingsrisico.[80 81]

Bijzondere voorzorgen

- Verapamil moet worden vermeden bij patiënten met hartfalen.
- Verapamil oraal mag enkel gecombineerd worden met bètablokkers oraal onder nauwkeurige klinische controle en ECG-bewaking, vooral aan het begin van de behandeling.
- Aangeraden wordt om de digoxineconcentraties te meten bij de start, aanpassing of stopzetting van de behandeling met verapamil.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

1.6.3. Diltiazem

Diltiazem veroorzaakt perifere vasodilatatie en vertraging van de hartfrequentie.

Plaatsbepaling

- Hypertensie (*zie 1.1.*): calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit; die voordelen zijn vooral onderbouwd voor de dihydropyridines.[4 75]
- Stabiele en vasospastische angor: onderhoudsbehandeling (*zie 1.2.*). Dihydropyridines hebben echter de voorkeur bij deze indicatie.[32]
- 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.*).[68] Die indicatie wordt echter niet vermeld in de SKP van diltiazem (offlabel gebruik).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Stabiele en vasospastische angor.

Contra-indicaties

- Ernstige bradycardie, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, gelijktijdig gebruik van ivabradine.
- Arteriële hypotensie.
- Hartfalen.

Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Bradycardie, atrioventriculair blok.
- Verminderde contractiliteit van het hart.
- Oedeem, flushing, palpitaties, hoofdpijn, duizeligheid.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. dyspepsie, obstipatie).
- Dermatitis, huiduitslag.[28]
- Gingivale hyperplasie.

Zwangerschap en borstvoeding

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

in *1.1.*
    - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van diltiazem tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
    - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van diltiazem tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van diltiazem zijn dezelfde als die voor jongere patiënten (zie de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
    - Diltiazem kan aanleiding geven tot bradycardie, wat bij ouderen het valrisico verhoogt.
    - Diltiazem vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.*).
    - Bij oudere patiënten kunnen de plasmaconcentraties van diltiazem stijgen.
        - De start- en onderhoudsdoses moeten worden verlaagd ten opzichte van de aanbevolen doses voor de algemene volwassen populatie (klik op het symbool 80+ naast diltiazem om de geneesmiddelenfiche te bekijken).
        - Het is raadzaam om vooral de hartfrequentie nauwlettend op te volgen in het begin van de behandeling.
        - Er bestaat een verhoogd risico op hartritmestoornissen (uitgesproken bradycardie, sinusstilstand), sinus- en atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen bij associëren met bètablokkers, vooral wanneer hogere doses worden gebruikt.
- Het symbool 80+ ter hoogte van diltiazem betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Merk op dat diltiazem werd opgenomen voor een indicatie die niet in de SKP staat (vertraging van het hartritme bij voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord).

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 β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met diltiazem.
- De digoxinespiegels in het bloed kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik van diltiazem als gevolg van een mogelijk verminderde (extra)renale klaring.
- Diltiazem is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). De biologische beschikbaarheid van diltiazem verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- Diltiazem is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en een substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*). Bij gelijktijdig gebruik van diltiazem met de DOAC's is er hierdoor een verhoogd bloedingsrisico.[80 81]

Bijzondere voorzorgen

- Diltiazem moet worden vermeden bij patiënten met hartfalen.
- Diltiazem mag enkel gecombineerd worden met bètablokkers onder nauwkeurige klinische controle en ECG-bewaking, vooral aan het begin van de behandeling.
- Aangeraden wordt om de digoxineconcentraties te meten bij de start, aanpassing of stopzetting van de behandeling met diltiazem.
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva

een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem

ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzyminhibitoren) 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-enzyminhibitoren) 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[4 82] ; ze zijn vooral geïndiceerd bij hypertensie met geassocieerde pathologieën zoals hartfalen, acuut myocardinfarct en nierlijden met matig verhoogde (A2) of ernstig verhoogde (A3) albuminurie (al of niet diabetisch).
- *Hartfalen met gedaalde ejectiefractie* (*zie 1.3.*): ACE-inhibitoren hebben een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit.[51 36] Ze worden in deze indicatie samen met diuretica, β-blokkers, een aldosteronantagonist en/of gliflozine voorgeschreven.[51 36]
- *Acuut myocardinfarct*: tenzij contra-indicatie wordt na het infarct bij hemodynamisch stabiele patiënten een behandeling met een ACE-inhibitor ingesteld[83 84] ter preventie van de remodellering van het ventrikel. B. Bij tekenen van ventrikeldisfunctie of hartfalen, bij diabetes en bij chronische nierschade wordt de behandeling met ACE-inhibitoren levenslang doorgegeven.[83 84 85]
- *Nefropathie*: afremmen van de progressie van de nierinsufficiëntie, vooral bij proteïnurie bij diabetici; voor sommige ACE-inhibitoren ook bij niet-diabetische nefropathie.[58 86]
- Voor sommige ACE-inhibitoren (perindopril, ramipril) bestaat volgens enkele oudere studies mogelijk een beperkt bijkomend cardioprotectief effect bij patiënten met chronische coronaire ziekte en/of hoog cardiovasculair risico, wanneer ze toegevoegd werden aan een bestaande (naar huidige normen niet optimale) behandeling.[32 34 35] Veel van deze patiënten hadden aandoening(en) waarvoor het gebruik van een ACE-inhibitor volgens de huidige richtlijnen sowieso al geïndiceerd was (doorgemaakt myocardinfarct, hartfalen.
- Voor de associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan is er geen bewijs van meerwaarde ten opzichte van een ACE-inhibitor alleen. Er is geen winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van verwikkelingen (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe.[36 14]
- Lisinopril wordt *off-label* gebruikt voor migraineprofylaxe. Er is slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid (*zie 10.9.2.*).[87]

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, hereditair 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 dat niet te wijten was aan ACE-inhibitorgebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - 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).**
- Borstvoeding: captopril, enalapril, perindopril en quinapril worden als veilig beschouwd bij borstvoeding.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van ACE-inhibitoren zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Bij ouderen dient de behandeling te worden gestart met zeer lage doses en dient de dosis zeer geleidelijk te worden verhoogd.
  - Bijzondere aandacht moet ook uitgaan naar acute situaties met een risico op uitdroging en acute nierinsufficiëntie, die een tijdelijke dosisverlaging of zelfs een tijdelijke stopzetting van de behandeling rechtvaardigen.
  - Captopril, cilazapril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril en zofenopril vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Fosinopril en ramipril vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van lisinopril betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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, ACE-inhibitoren/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.
- Een beperkt verhoogd risico van hypoglykemische aanvallen bij patiënten op insuline, hypoglykemiërende sulfamiden, gliniden.
- 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 wegens het risico op verslechtering van de nierfunctie, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses 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.
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) moet tijdelijke onderbreking van de ACE-inhibitor worden overwogen bij gebruik van beeldvorming met een joodhoudende contraststof.[29]
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

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 begindoses lager.

1.7.2. Sartanen

De sartanen zijn antagonisten van angiotensine-II ter hoogte van de angiotensine AT_1-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.[4 51 36] De sartanen kunnen gebruikt worden als er een indicatie is voor een ACE-inhibitor (*zie 1.7.1.*), maar deze laatste bijvoorbeeld hoest veroorzaakt.

- Sartanen hebben ook nefropathie, vooral bij patiënten met type 2-diabetes, als indicatie in de SKP. ACE-inhibitoren zouden bij deze indicatie echter een grotere winst bieden dan sartanen wat de mortaliteit betreft.[88]
- Voor de associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan is er geen bewijs van meerwaarde ten opzichte van een ACE-inhibitor alleen. Er is geen winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van verwikkelingen (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe.[36 14]
- 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 (*zie 10.9.2*.).[87]

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

- Hoest (soms na meerdere jaren behandeling), zeldzamer dan met de ACE-inhibitoren.
- Hypotensie na de toediening van de eerste dosis 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 dat niet te wijten was aan gebruik van een geneesmiddel met een effect op het renine-angiotensinesysteem), zeldzamer dan bij ACE-inhibitoren.
- Olmesartan: ook ernstige enteropathie met villeuze atrofie en uitgesproken diarree (zeldzaam) [*zie Folia februari 2014* en *Folia januari 2025*] en auto-immune hepatitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - 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).**

- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van sartanen zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Bij ouderen dient de behandeling te worden gestart met zeer lage doses en dient de dosis zeer geleidelijk te worden verhoogd.
  - Bijzondere aandacht moet ook uitgaan naar acute situaties met een risico op uitdroging en acute nierinsufficiëntie, die een tijdelijke dosisverlaging of zelfs een tijdelijke stopzetting van de behandeling rechtvaardigen.
  - Candesartan en olmesartan vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Eprosartan en telmisartan vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van valsartan betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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, ACE-inhibitoren/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 Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen wegens het risico op verslechtering van de nierfunctie, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses 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 perifeer 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.
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) moet tijdelijke onderbreking van het sartaan worden overwogen bij gebruik van beeldvorming met een joodhoudende contraststof.[29]
- Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 23]

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 begindoses lager.
- Voor candesartan, losartan, telmisartan en valsartan moet de dosis verminderd worden bij leverinsufficiëntie.

1.8. Antiaritmica

Plaatsbepaling

- Antiaritmica werken 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 antiaritmica is in langetermijnstudies bij patiënten met coronairlijden of hartfalen verhoogde mortaliteit vastgesteld.[89] [90] Wat betreft het gebruik van antiaritmica bij voorkamerfibrillatie (“*rhythm control*”, zie verder), wijzen recentere gegevens op positieve resultaten op harde cardiovasculaire eindpunten; al moeten die resultaten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd (*zie Folia september 2025*).
- Supraventriculaire ritmestoornissen
  - Het gebruik van antiaritmica beperkt zich meestal tot de behandeling van voorkamerfibrillatie en van andere symptomatische supraventriculaire aritmieën.
  - Bij episodes van acute supraventriculaire tachyaritmieën (re-entry-tachycardie) wordt onder monitoring beoogd de episode te onderbreken met adenosine of eventueel een β-blokker of verapamil via intraveneuze injectie[91] (verapamil i.v. alleen beschikbaar via import uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*)).
  - Behandeling van voorkamerfibrillatie:
    - Bij de benadering gericht op frequentiecontrole (*rate control*), waarbij men de ventrikelfrequentie wil vertragen zonder herstel van het sinusritme, worden β-blokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten gebruikt, of soms digoxine, dat evenwel minder doeltreffend is voor *rate control* tijdens inspanning.[92] β-blokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten zijn beter onderbouwd en veiliger in gebruik.[68]
    - Bij de benadering gericht op ritmecontrole (*rhythm control*) is er een poging tot herstel van het sinusritme door elektrische of medicamenteuze cardioversie of in toenemende mate ablatie. Vervolgens kan een langdurige antiaritmische onderhoudsbehandeling worden voorgeschreven om recidieven van voorkamerfibrillatie te beperken.[68] Amiodaron is het meest werkzaam voor het behoud van het sinusritme maar heeft veel ongewenste effecten.[68] [93]
    - *Ritmecontrole* met geneesmiddelen biedt in de meeste gevallen geen voordeel ten opzichte van *rate control*.[68] Volgens de aanbevelingen van de huidige richtlijnen blijft de voorkeur uitgaan naar *rate control*.[94] Met de opkomst van ablatie, zijn er aanwijzingen dat snelle ritmecontrole, bekomen in de eerste maanden na het begin van de VKF-episode, bij bepaalde patiëntengroepen tot betere uitkomsten leidt.[95] Buiten de acute fase na ablatie en voor bepaalde patiëntenprofielen lijkt ablatie op harde cardiovasculaire eindpunten betere resultaten op te leveren dan medicamenteuze controle (rhythm control met antiaritmica of rate control).[96] *Ritmecontrole* wordt vooral voorgesteld voor jongere patiënten, patiënten met recent ontstane VKF of patiënten die veel last ondervinden (palpitaties, hartfalen, inspanningsintolerantie, dyspnee,…).[68]
    - Bij de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie is een anticoagulerende behandeling noodzakelijk. De indicatiestelling gebeurt na afwegen van trombose- en bloedingsrisico. Vitamine K-antagonisten en directe orale anticoagulantia (DOAC's) kunnen in deze indicatie worden gebruikt (*zie 2.1.2.*).[68]

- Bij paroxismale voorkamerfibrillatie zonder onderliggende hartaandoening: bij patiënten met weinig frequente, symptomatische episodes is éénmalige orale inname van een antiaritmicum (waarvan veiligheid en werkzaamheid bij deze patiënt eerder in gecontroleerde ziekenhuissetting werden aangetoond, meestal flecaïnide of propafenon) op het ogenblik van de aanval dikwijls doeltreffend (*pill in the pocket approach*); dit laat dikwijls toe spoedopname en hospitalisatie te vermijden.[68] .
- Bij voorkamerflutter is de medicamenteuze aanpak vergelijkbaar met deze van voorkamerfibrillatie. Antiaritmica zijn bij flutter vaak minder werkzaam en de evidentie voor initiële elektrische cardioversie of ablatie (in tweede tijd) is hoog.[97]
- Ablatie is een therapeutische optie voor de behandeling van verschillende ritmestoornissen waaronder persisterende voorkamerfibrillatie en supraventriculaire re-entry tachycardieën.[98 99 68]
- Geïsoleerde voorkamerextrasystolen zijn doorgaans ongevaarlijk; een behandeling is niet noodzakelijk, tenzij bij storende klachten.[100]

- 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.[101]
  - Ventrikelextrasystolen zijn meestal goedaardig; een behandeling is niet noodzakelijk, tenzij bij storende klachten.[102]

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder *rate control* kan *rhythm control* worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*)
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- De voorzorgen bij gebruik van antiaritmica zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

- De meeste antiaritmica zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Voor sommige anti-aritmica vragen ook farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) bijzondere aandacht (*zie Inl.6.3.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

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 cardiale comorbiditeiten 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.

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.*). Verapamil in intraveneuze vorm is niet meer beschikbaar in België, maar kan worden ingevoerd uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*).

1.8.1.1. Adenosine

Plaatsbepaling

- *Zie 1.8.*

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Astma en COPD.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Bradycardie, verlengd QT-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.

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van adenosine zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- De meeste antiaritmica zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

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.
- 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

- Hartfalen (NYHA-klasse III-IV).
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Ernstige aortastenose.
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 100 mmHg).
- Recent (afgelopen 30 dagen) acuut coronair syndroom.
- QT-verlenging (> 440msec).
- Toediening van andere antiaritmica 4 uur voor en 4 uur na toediening van vernakalant.

Ongewenste effecten

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.

- De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.

- De voorzorgen bij gebruik van vernakalant zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- De meeste antiaritmica zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

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.
- 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

- 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 therapieresistentie vormen van epilepsie (*zie 10.7.2.5.*). Fenytoïne voor intraveneuze toediening is niet meer gecommercialiserd in België, maar wordt soms nog gebruikt, geïmporteerd uit het buitenland (*zie Inl.2.11.15.*). 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 ventrikelaritmieën (bv. bij myocardischemie, bij hartchirurgie): in infuus onder monitoring.

Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, tenzij een pacemaker geplaatst is

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Tremor, excitatie, convulsies.
- Neonatale methemoglobinemie (zeer zelden).

Oudere patiënten

- Lidocaïne is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is

voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).

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.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lidocaïne door β-blokkers.
- Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

1.8.3. Antiaritmica bij supraventriculaire en ventriculaire aritmieën

Het betreft amiodaron, de β-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 ventrikelaritmieën.

Contra-indicaties

- Schildklierstoornissen, overgevoeligheid voor jodium.
- Bradycardie, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*)
- **Zwangerschap en borstvoeding**.

Ongewenste effecten

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- De voorzorgen bij gebruik van amiodaron zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Amiodaron is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Amiodaron is een sterke inhibitor van P-gp; en ook een inhibitor en substraat van verschillende CYP-iso-enzymen: zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

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.
- 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, een inhibitor van CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 en een krachtige inhibitor van 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 heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- Amiodaron mag gebruikt worden bij patiënten met hartfalen.
- Bepaling van de schildklierfunctie (TSH en vrij T_4) 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 ventrikelaritmieën.

Contra-indicaties

- Ernstige of niet gecompenseerde hartinsufficiëntie.
- Ernstige hypotensie.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Volledig bundeltakblok.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Voor de tabletten met verlengde afgifte: nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

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

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- Disopyramide is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Disopyramide vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker

het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).

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.
- 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.*).

Bijzondere voorzorgen

- Disopyramide heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.

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.
- Ventrikelaritmieën: zelden.

Contra-indicaties

- Coronair lijden, acuut of oud myocardinfarct.
- Linkerventrikelhypertrofie, hartinsufficiëntie, significante hartklepaandoening.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, bundeltakblok, Sick Sinus Syndroom tenzij een pacemaker geplaatst is, Brugada-syndroom.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Tremor, excitatie, convulsies.
- Vertigo, visusstoornissen, gevoel van duizeligheid.
- Aritmieën in geval van structurele hartafwijkingen, asthenie, dyspneu, oedeem.
- Koorts.

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).
- Flecaïnide is waarschijnlijk veilig tijdens de borstvoeding.

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.

- Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
- De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.

- De voorzorgen bij gebruik van flecaïnide zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Flecaïnide vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Flecaïnide is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met CYP-inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).

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.
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Voorzichtigheid bij patiënten met coronairlijden en bij het associëren met een β-blokker (in richtlijnen slechts aangeraden in zeer specifieke situaties) en, in mindere mate, met amiodaron, digoxine, verapamil en diltiazem (negatief inotroop effect)
- Flecaïnide is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Flecaïnide is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- Niet gebruiken voor asymptomatische of weinig symptomatische ventrikelaritmieën na myocardinfarct of in geval van verminderde hartfunctie.

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).
- Ventrikelaritmieën: zelden.

Contra-indicaties

- Ernstig obstructief longlijden.
- Myasthenia gravis.
- Elektrolytstoornissen.

- Myocardinfarct in de afgelopen 3 maanden, ernstige ongecontroleerde hartinsufficiëntie.
- Bradycardie.
- Ernstige hypotensie.
- Atriale geleidingsstoornissen, bundeltakblok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, tenzij een pacemaker geplaatst is, Brugada-syndroom.

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*
- Moeheid, koorts, vertigo, hoofdpijn, wazig zicht, tremor, excitatie, angst, slaapstoornissen, convulsies.
- Geleidingsstoornissen (sino-atriaal blok, atrioventriculair blok, intraventriculaire geleidingsstoornis), aritmieën (bradycardie, tachycardie, flutter), pijn op de borst, dyspneu.
- Gastro-intestinale stoornissen (abdominale pijn, obstipatie, diarree, nausea, braken), dysgeusie, droge mond, gestoorde leverfunctietesten (transaminasen, gamma-GT, alkalische fosfatase).

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- Propafenon is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
- Propafenon is een substraat en een sterke inhibitor van CYP2D6: zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden. Wees ook extra alert voor andere farmacokinetische interacties (*zie Inl.6.3.*).

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.
- 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 Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine en van de DOAC's.

Bijzondere voorzorgen

- Propafenon is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge.

1.8.3.5. Sotalol

Sotalol heeft, naast zijn β-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.*
- **Gezien zijn proaritmische eigenschappen wordt sotalol best niet gebruikt in de klassieke indicaties van de β-blokkers.**[64]

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Astma.
- Ernstige linkerventrikelhypertrofie, niet-behandelde hartinsufficiëntie.
- Bradycardie.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, tenzij een pacemaker geplaatst is.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Ernstige perifere vaatstoornissen.
- Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 1.8.*.
- QT-verlenging met risico van *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Moeheid, koorts, verminderde inspanningscapaciteit.
- Sinusale bradycardie, ritmestoornissen (bv. ventrikeltachycardie), geleidingsstoornissen (bv. atrioventriculair blok), optreden of verslechteren van hartfalen, dyspneu, palpitaties, pijn op de borst, hypotensie, syncope.
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden.
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme.
- Koude extremiteiten, verergering van perifere arteriële vaatstoornissen (bv. Raynaud), oedeem.
- Erectiestoornissen.
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie, angst, verwardheid), hoofdpijn, vertigo, duizeligheid, paresthesieën, visus-/gehoorstoornissen, dysgeusie.
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan.
- Huiduitslag, exacerbatie van psoriasis.
- Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, flatulentie).
- Spierspasmen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - 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 β-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 β-blokkade (bradycardie, hypotensie, hypoglykemie).
- Borstvoeding
  - Sotalol bereikt hoge concentraties in de moedermelk. Het gebruik ervan tijdens de

borstvoedingsperiode wordt afgeraden.

Oudere patiënten

- Bij de behandeling van voorkamerfibrillatie:
  - De benadering die bij ouderen gewoonlijk wordt gebruikt, is *rate control*.
  - Bij aanhoudende symptomen onder rate control kan rhythm control worden overwogen.
    - Voorzichtigheid blijft echter geboden bij gebruik van antiaritmica vanwege hun nauwe therapeutisch-toxische marge, hun interacties en hun mogelijk ernstige ongewenste effecten.
    - De voordelen van katheterablatie zijn vooral onderbouwd bij jongere patiënten. Sommige bronnen suggereren echter dat er ook voordelen kunnen zijn voor bepaalde subgroepen van oudere patiënten (*zie Folia september 2025*).
  - Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.5.* en *1.6.3.*.
- De voorzorgen bij gebruik van sotalol zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Sotalol vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Ouderen vormen een risicogroep voor QT-verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Sotalol is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).

Interacties

- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten van β-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 β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**
- Verhoogd risico van bradycardie bij associëren met ivabradine of bij gelijktijdig gebruik van oogdruppels op basis van β-blokkers.
- Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten.
- Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve β-blokkers).
- Vermindering van het effect van β2-mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve β-blokkers.
- 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.
- 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.

Bijzondere voorzorgen

- Sotalol is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- Wegens het 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 (*zie 18.1.6.*) en bij sommige cardiale urgenties en intoxicaties.[103]
- Atropine wordt ook gebruikt bij doodsreutel (niet als indicatie vermeld in de SKP) [*zie Folia oktober 2001*].[104]

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.*).

Oudere patiënten

- De voorzorgen bij gebruik van atropine zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Atropine heeft anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).
  - Atropine vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

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, reeds bestaande ventrikelaritmie.

- Angina pectoris, myocardinfarct.
- Digitalisintoxicatie.

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.[105]
- Adrenaline (epinefrine) is aangewezen in de cardiopulmonaire resuscitatie zoals bij een hartstilstand[106] en voor de spoedbehandeling van anafylactische shock of van andere ernstige allergische reacties (*zie Inl.7.3.*).[107] Een auto-injector voor intramusculaire toediening is beschikbaar.
- Efedrine onderscheidt zich van adrenaline, noradrenaline en fenylefrine door een duidelijk sterker stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Adrenaline: anafylactische shock, cardiopulmonaire resuscitatie.
- Angiotensine II: aanhoudende hypotensie tijdens septische shock of andere distributieve shock ondanks adequate vasculaire vulling en toediening van catecholaminen en andere vasopressoren.
- Argipressine: catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock.
- Dobutamine: inotrope ondersteuning, onder andere bij acuut hartfalen, acute hypoperfusie (trauma, heelkunde, septische shock, hypovolemie), laag hartdebiet.
- Efedrine en fenylefrine: hypotensie tijdens anesthesie.
- Noradrenaline:
  - 1 mg/mL: acute hypotensie bij acuut myocardinfarct, anafylactische shock, andere shocktoestanden, coma of tijdens heelkunde.
  - 5 µg/mL: herstel en behoud van de peri-operatieve bloeddruk na hypotensie veroorzaakt door spinale of algehele anesthesie.

Ongewenste effecten

- Tachycardie en hypertensie, vooral bij intraveneuze toediening en hoge doses.
- Angiotensine II: ook trombo-embolische voorvallen en perifere ischemie.
- 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 β-blokkers.
- Angiotensine II: verhoogd antwoord bij gebruik van ACE-inhibitoren en verlaagd antwoord bij gebruik van sartanen (antagonisten van angiotensine II ter hoogte van de AT_1-receptoren); additief effect bij gelijktijdig gebruik met andere vasopressoren.
- 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 10.6.5.*), 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 β-blokkers, risico van hypertensie en reflectoire bradycardie ten gevolge van het α-mimetisch effect.

Bijzondere voorzorgen

- De auto-injectoren met adrenaline worden bewaard bij kamertemperatuur, met een houdbaarheid van 19 maanden (Epipen® 150 µg) of 2 jaar (Epipen® 300 µg, Jext® 150 en 300 µg), afhankelijk van de specialiteit. De adrenaline-ampullen kunnen eveneens bewaard worden bij kamertemperatuur maar slechts gedurende 6 maanden (tegenover gedurende 3 jaar bij bewaring in de koelkast).
- Vanwege het risico op trombo-embolische voorvallen bij gebruik van angiotensine II wordt aanbevolen om medicamenteuze tromboprofylaxe toe te dienen. Als medicamenteuze profylaxe gecontra-indiceerd is, kan niet-medicamenteuze profylaxe worden overwogen.
- Noradrenaline: verschillende sterktes zijn beschikbaar. Het is belangrijk om aandacht te hebben voor de gebruikte sterkte om verwarring of fouten bij het gebruik van noradrenaline te vermijden. De sterkte van 5 µg/ml is klaar voor gebruik en mag niet worden verdund.

1.9.2. Middelen bij chronische hypotensie

Plaatsbepaling

- Chronische essentiële hypotensie als ziekte-entiteit is controversieel.
- Chronische lage bloeddrukken worden enkel behandeld wanneer er storende symptomen aanwezig zijn.[108]
- Op basis van fysiopathologische argumenten kunnen verschillende maatregelen worden aanbevolen, zoals extra zoutinname via de voeding, het dragen van steunkousen en slapen met verhoogd hoofdeinde van het bed.[108]
- Recidiverende episodes van hypotensie zijn vaak te wijten aan de inname van geneesmiddelen met bloeddrukverlaging als (ongewenst) effect.[108] Verschillende soorten geneesmiddelen kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken: antihypertensiva (vooral die met een vasodilaterend effect), diuretica, antipsychotica, antidepressiva, alfablokkers, nitraten,…).
- Bij de ernstige orthostatische hypotensie die kan gezien worden bij ouderen, bij diabetici en bij sommige neurologische aandoeningen, is er weinig evidentie dat de β1- en α-adrenerge agonist etilefrine doeltreffend is.[109] Bij deze patiënten wordt soms beroep gedaan op mineralocorticoïden[108] (magistrale bereiding, bv. "Gelules met 0,05 mg fludrocortisonacetaat TMF" tot maximaal 0,3 mg per dag).
- Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd naar de medicamenteuze behandeling van chronische lage bloeddruk bij jongeren. Etilefrine heeft in de SKP de symptomatische behandeling van essentiële hypotensie bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar als indicatie, maar er bestaat geen evidentie dat het enige blijvende verandering brengt in de bloeddrukcijfers of de eventuele symptomatologie.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Oudere patiënten

- Hypotensie is een belangrijke oorzaak van valincidenten bij ouderen.
- Bij ouderen is de aanpak van chronische (orthostatische) hypotensie dezelfde als bij jongere patiënten en is die voornamelijk gebaseerd op niet-medicamenteuze maatregelen (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geneesmiddelen-geïnduceerde hypotensie: chronische behandeling wordt steeds complexer met de leeftijd. Daarom is het belangrijk om voor elk geneesmiddel de risico-batenverhouding te beoordelen en aan te passen/te wijzigen indien nodig.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

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.
- Perifeer arterieel vaatlijden
  - Er is ruime onderbouwing voor het voordeel van oefentherapie bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.[110 111]
  - Invasieve benaderingen (stenting, chirurgie) hebben een belangrijke plaats bij ernstig perifeer arterieel vaatlijden.[110]
  - Er is geen bewijs van goede kwaliteit dat de in België beschikbare middelen bij perifeer arterieel vaatlijden een klinisch relevant effect hebben.[112] 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 klinisch relevante 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 van deze geneesmiddelen.
  - 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.*).[110]
- Cerebrovasculaire insufficiëntie
  - Cinnarizine en piracetam hebben symptomen van cerebrovasculaire oorsprong als indicatie in de SKP zonder onderliggende evidentie uit klinische studies.
  - Cinnarizine heeft eigenschappen van calciumantagonisten en van sederende H1-antihistaminica. Het heeft, op basis van beperkte evidentie, ook de behandeling van vertigo (*zie 17.2.2.*) en de profylaxe van reisziekte en migraine als indicatie in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cinnarizine, pentoxifylline: perifeer 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 en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van perifeer vaatlijden dezelfde als bij jongere personen (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- De voorzorgen bij gebruik van geneesmiddelen voor vaatstoornissen zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Cinnarizine heeft anticholinerge effecten: zeker bij ouderen met cognitieve functiestoornissen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.*).
  - Piracetam vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Pentoxifylline vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is *zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*omdat de risico-batenverhouding bij ouderen ongunstig of onvoldoende onderbouwd is.
- Voor de behandeling van perifeer arterieel vaatlijden (secundaire cardiovasculaire preventie) bij ouderen werden andere geneesmiddelen geselecteerd, zie hiervoor *1.12.1.* en *2.1.1.*.

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.[113] [114] 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.[115 116]

- 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.[115 117]
- In geval van significante afwijkingen op duplex echografie geven sommige interventionele of heelkundige ingrepen gunstige resultaten.[115 117]
- Het gebruik van venotrope producten bij hemorroïden is weinig onderbouwd.[118 119]
- Polidocanol wordt gebruikt bij het scleroseren van varices en hemorroïden.[120]

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.

Ongewenste effecten

- Polidocanol: zelden veneuze trombo-embolie (op afstand); zeer zelden hartritmestoornissen en hartstilstand.[121]

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van veneuze pathologieën van de onderste ledematen dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

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 kadert 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.[122]
- Familiale dyslipidemieën gaan gepaard met een hoog cardiovasculair risico en vergen vrijwel altijd een

medicamenteuze therapie.[122]

- 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[122] :
  - bij een laag tot matig globaal risico op hart- en bloedvaatziekten: < 100 mg/dL.[5]
  - bij personen met hoog risico: een LDL-C reductie van minstens 50% en een streefwaarde van < 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 < 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 < 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).[122] 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*].[123]
- 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*].[122] [124] 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.[125] [126]
- 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.[127]
- Omega 3-vetzuren: op basis van de huidige beschikbare evidentie is er geen plaats voor de actueel in België beschikbare omega 3-vetzuursupplementen in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen [*zie Folia maart 2024*].
- 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.[128]
- 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.[122] 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*].[129]
- Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterolsynthese. 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 [*zie Folia januari 2022* en *Folia september 2024*].[130] [131] [129] . 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 gelijktijdig gebruik met statines houdt een risico in van overdosering en spiertoxiciteit [*zie Folia juni 2014 en Folia juni 2019*].

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de niet-medicamenteuze aanpak van dyslipidemie dezelfde als bij jongere patiënten, namelijk aanpassingen van de levensstijl (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*). Bij oudere patiënten dient echter geval per geval te worden beoordeeld of dergelijke aanpassingen haalbaar en nuttig zijn. Die maatregelen moeten dus worden overwogen op basis van een individuele beslissing, rekening houdend met het welzijn van de patiënt.
- Wat primaire preventie van cardiovasculaire events betreft, werd geen enkel geneesmiddel van deze groep opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.
- Voor de geneesmiddelen die werden opgenomen het *Formularium Ouderenzorg* in het kader van secundaire cardiovasculaire preventie (ischemische cardiopathie, na een CVA, symptomatisch perifeer vaatlijden), *zie 1.12.1.* en *2.1.1.*.

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.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- Secundaire preventie: studies tonen cardiovasculaire winst met statinetherapie bij alle patiënten met

gedocumenteerde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, wat ook hun LDL-C gehalte is.[122 132]

- 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 [*zie Folia juni 2019*]. Het KCE ontwikkelde hiervoor een decision support tool (*www.statines.kce.be*) [*zie Folia maart 2020*].
- Een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit is bewezen voor alle in België beschikbare statines[122] ; 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 molecules (atorvastatine, rosuvastatine) kan men een sterker cholesterolverlagend effect bereiken. Deze potentere molecules geven meer ongewenste effecten.
- 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. 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.[123] 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 cholesteroldaling 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*].[122 124] 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*].[122]

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.
- 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.[133]
- Zelden: polyneuropathie, myasthenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Zwangerschap: atorvastatine en simvastatine zijn het best bestudeerd tijdens de zwangerschap. Er werden geen ongewenste effecten vastgesteld bij de zuigeling. Wat de andere statines betreft, is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van statines tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Na de leeftijd van 80 jaar is er geen bewijs voor het nut van het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed of voor het nut van een statine als primaire preventie. Bij oudere patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire pathologie of CVA (secundaire preventie) zijn er gegevens die een voordeel aantonen van het voortzetten van een reeds gestarte behandeling met statines.
- Het opstarten van een langdurige behandeling met statines is een gezamenlijke beslissing waarbij rekening wordt gehouden met de levensverwachting en levenskwaliteit van de oudere patiënten, maar ook met de mogelijkheid van ongewenste effecten (bv. musculoskeletale aandoeningen die vaker voorkomen bij personen ouder dan 65 jaar, leveraandoeningen, diabetes, slapeloosheid, concentratiestoornissen).
- Bij oudere patiënten met een goede levensverwachting is er geen reden om een behandeling met een statine te stoppen als het statine goed wordt verdragen. Bij een beperkte levensverwachting (< 1 jaar) moet echter rekening worden gehouden met het afbouwen van de statines (*deprescribing*).
- De voorzorgen bij gebruik van statines zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
  - Pravastatine en rosuvastatine vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
  - Simvastatine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van valsartan betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met:
  - andere hypolipemiërende middelen zoals ezetimibe, 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 OATP-transporter.
- 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

- Voordat de behandeling wordt gestart, kan het interessant zijn om de creatinekinase- (CK) en leverenzymconcentraties te bepalen, zeker bij oudere patiënten of in geval van een grote alcoholinname en/of antecedenten van een leveraandoening.
- Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, beveelt de ESC aan om de behandeling tijdelijk te stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties te bepalen.[134]
    - 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 aan om een derde statine te proberen in lage dosis of om opnieuw één van de reeds geprobeerde statines te introduceren 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.
- Aangeraden wordt om de behandeling met statines tijdelijk te staken enkele dagen vóór een chirurgische ingreep, wegens een verhoogd risico op rhabdomyolyse.

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.
- De meeste richtlijnen stellen voor om te starten met een matige tot hoge dosis, afhankelijk van de situatie (primaire of secundaire preventie) of de gewenste LDL-daling.[122] Bij patiënten die een acuut coronair syndroom doormaken, wordt zo snel mogelijk gestart 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-α 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.
Ciprofibraat is niet meer gecommercialiseerd sinds december 2025.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- De in België beschikbare fibraten hebben geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit. Studies met gemfibrozil (niet beschikbaar in België), bezafibraat en fenofibraat hebben in bepaalde risicogroepen een beperkt effect op sommige cardiovasculaire eindpunten aangetoond.[125 126]
- Meerdere observationele studies suggereren dat een nuchter triglyceridengehalte > 150 mg/dl het cardiovasculaire risico verhoogt[135] , maar geen enkele studie kon bewijzen dat een vermindering van de hypertriglyceridemie door geneesmiddelen een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten.
- Fibraten worden soms offlabel gebruikt in de preventie van pancreatitis bij personen met een sterk

verhoogd triglyceridengehalte (> 500-1000 mg/dl nuchter). Er is geen bewijs uit klinische studies dat ze een effect hebben op de incidentie van pancreatitis, hoewel ze de triglyceriden doen dalen.[135]

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.
- Ciprofibraat, fenofibraat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, leverafwijkingen, galsteenvorming, pancreatitis.
- Spierklachten (bv.myalgieën, spierzwakte, myositis), 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.

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten hebben fibraten een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.
- Bezafibraat, ciprofibraat en fenofibraat vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).

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.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- Er bestaan beperkte gegevens uit oudere klinische studies waarbij met anionenuitwisselaars een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werd aangetoond[127] , 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-icterus.
- 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.

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten hebben anionenuitwisselaars een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

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.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- Er zijn geen studies met ezetimibe in monotherapie met harde klinische eindpunten, ook niet bij patiënten bij wie statines gecontra-indiceeerd zijn of niet verdragen worden.
- Ezetimibe heeft in combinatie met simvastatine 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*].[122 124] Over het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine of rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit) en veiligheid.

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.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten heeft ezetimibe een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

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.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- De werkzaamheid van omega 3-vetzuren voor cardiovasculaire preventie is onzeker (offlabel gebruik). 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 eicosapentaeenzuurderivaat toont mogelijk wel winst, maar vertoont methodologische tekortkomingen. Daartegenover staat een duidelijk aangetoond verhoogd risico van voorkamerfibrillatie, zeker met de hogere doses (≥ 1g/dag). Hierdoor lijkt de risico-baten balans van deze producten momenteel negatief [*zie Folia september 2019 en Folia maart 2024*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Endogene 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 [*zie Folia maart 2024*].
- 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.

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen ongunstig is. Net als bij jongere patiënten hebben omega 3-vetzuren een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

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.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- In combinatie met statines zorgen ze voor een duidelijke daling van LDL-cholesterol.
- Alleen bij patiënten met atherosclerotische aandoeningen (de overgrote meerderheid na doorgemaakt acuut coronair syndroom) is voor de combinatie PCSK9-inhibitor + statine een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld ten opzichte van monotherapie met een statine.[122] De winst in absolute cijfers was gering, er was geen voordeel op de cardiovasculaire mortaliteit en de studies waren van korte duur.
- 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*].
- 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.[136]
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

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.

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.

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten hebben PCSK9-inhibitoren een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

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.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- 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*].[129]
- Dit geneesmiddel wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

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.

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.

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten heeft inclisiran een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

1.12.8. Bempedoïnezuur

Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterolsynthese. Het vermindert de productie van LDL-cholesterol door de lever. Bempedoïnezuur is beschikbaar als monopreparaat en als associatie met ezetimibe.

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- De plaats van bempedoïnezuur is nog niet duidelijk, want de enige studie waarin dit geneesmiddel werd beoordeeld op cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) omvatte uitsluitend patiënten die statines niet verdroegen. Die studie toonde een voordeel aan ten opzichte van placebo [*zie Folia januari 2022* en *Folia september 2024*].[130] [131] [129] De cardiovasculaire eindpunten werden niet geëvalueerd in andere populaties.
- Er zijn geen direct vergelijkende studies met andere hypolipemiërende middelen beschikbaar en ook geen langetermijngegevens.
- Dit geneesmiddel wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

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.
- Vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen of een hoog risico hierop, om het cardiovasculaire risico te verminderen door het LDL-cholesterol te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:
  - bij patiënten behandeld met een maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder ezetimibe
  - alleen of in combinatie met ezetimibe bij patiënten die statine-intolerant zijn of voor wie een statine gecontra-indiceerd is.

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.

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is. Net als bij jongere patiënten heeft bempedoïnezuur een beperkte plaats in lipidenverlagende therapie bij ouderen.

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.
- Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, de behandeling tijdelijk stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen.

1.12.9. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- *Zie 1.12.* voor de plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen in monotherapie en voor de algemene aanpak van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculair risicobeheer.
- 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.[122 124] Over het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine of rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit) en veiligheid.
- 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 [*zie Folia januari 2022*], maar er zijn geen studies beschikbaar op vlak van preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [*zie Folia september 2024*].
- Sommige van deze associaties worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

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 hoog cardiovasculair ririco en met goede regeling van LDL-cholesterol onder pravastatine 40 mg in monotherapie of onder een matig gedoseerd statine anders dan pravastatine, 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.
  - vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen of een hoog risico hierop, om het cardiovasculaire risico te verminderen door het LDL-cholesterol te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:
    - bij patiënten bij wie geen adequate controle van de hypercholesterolemie wordt verkregen met een maximaal getolereerde dosis van een statine en ezetimibe,
    - bij patiënten die statine-intolerant zijn of voor wie een statine gecontra-indiceerd is en bij wie geen adequate controle van de hypercholesterolemie wordt verkregen met ezetimibe.

Contra-indicaties

- 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.

- Statines
  - 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).
- Fibraten
  - Leverinsufficiëntie (SKP).
  - Galblaasaandoeningen, galstenen inbegrepen.
  - Ciprofibraat, fenofibraat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Ezetimibe
  - Leverinsufficiëntie (SKP).
- Bempedoïnezuur
  - Gelijktijdige toediening van simvastatine in een dosis hoger dan 40 mg.

Ongewenste effecten

- Statines
  - Met intensieve lipidenverlagende therapie is een hoger risico van ongewenste effecten aangetoond.
  - 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.[133]
  - Zelden: polyneuropathie, myasthenie.
- Fibraten
  - Gastro-intestinale stoornissen, leverafwijkingen, galsteenvorming, pancreatitis.
  - Myalgieën, vooral bij associatie met een statine of in geval van nierinsufficiëntie.
  - Verhoging van creatinine en van homocysteïne.
- Ezetimibe
  - Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
  - Spieraantasting met zelden (meestal in associatie met een statine) rhabdomyolyse.
- Bempedoïnezuur
  - Hyperuricemie met risico van jichtaanvallen, vooral 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.

Oudere patiënten

- Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
- De associaties rosuvastatine/ezetimibe, simvastatine/ezetimibe en pravastatine/fenofibraat vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- Statines
  - Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met:
    - andere hypolipemiërende middelen zoals ezetimibe, 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 OATP-transporter.
  - 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.*).
- Fibraten
  - 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.
- Ezetimibe
  - Ezetimibe kan zich binden aan anionenuitwisselaars en moet daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.
- Bempedoïnezuur
  - Verhoging van de plasmaconcentraties van de statines met risico van myopathie (en rhabdomyolyse).

Bijzondere voorzorgen

- Combinatiepreparaten 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.
- Statines
  - Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting de behandeling tijdelijk stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen.[134]
    - 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.
- Bempedoïnezuur
    - 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.

1.13. 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. 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.
- In primaire preventie is er geen evidentie dat hiermee in een Westerse populatie betere resultaten bekomen worden dan met een individuele aanpak van de voornaamste risicofactoren [*zie Folia november 2019*].[137] In secundaire preventie zijn er aanwijzingen dat het gebruik van een vaste associatie kan leiden tot gunstigere uitkomsten op vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, mogelijk door de grotere therapietrouw.[138]

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 + 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

- Acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril: ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Atorvastatine + perindopril + amlodipine: leverinsufficiëntie (SKP).
- Dihydropyridines
    - onbehandeld hartfalen
    - instabiele angor
    - recent myocardinfarct
- ACE-inhibitoren
    - **Zwangerschap.**
    - Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
    - Hyperkaliëmie.
    - Voorgeschiedenis van angio-oedeem op ACE-inhibitoren, hereditair of idiopathisch angio-oedeem.
    - Gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan complex.
    - Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* worden de ACE-inhibitoren beoordeeld als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose.
- Statines
    - Leverinsufficiëntie en verhoogde transaminasen (> 3 keer de bovengrens van de normaalwaarden) (SKP).
    - Op de website *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt atorvastatine beoordeeld als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose.

- Acetylsalicylzuur
  - Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
  - (Voorgeschiedenis van) peptisch ulcus.
  - Overgevoeligheid aan salicylaten of andere NSAID's (kruisovergevoeligheid mogelijk).
  - Kinderen onder de 12 jaar met virale infectie (vooral influenza en varicella).
  - Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (hoge doses) (SKP).

Ongewenste effecten

- Dihydropyridines
  - Perifere vasodilatatie met hypotensie, reflectoire tachycardie, palpitaties, malaise, warmte-opwellingen, flushing, hoofdpijn, enkeloedeem.
  - Visusstoornissen, vermoeidheid, vertigo.
  - Gastro-intestinale stoornissen (bv. nausea, wijziging van de darmtransit).
  - Dermatitis, rash.[28]
  - Gingivale hyperplasie.
- ACE-inhibitoren
  - 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-angiotensinesysteem (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 dat niet te wijten was aan ACE-inhibitorgebruik.
- Statines
  - Met intensieve lipidenverlagende therapie is een hoger risico van ongewenste effecten aangetoond.
  - 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.[133]
  - Zelden: polyneuropathie, myasthenie.
- Acetylsalicylzuur
  - Bloeding: ook met laaggedoseerd acetylsalicylzuur kunnen bloedingsproblemen zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of zelden intracraniële bloedingen optreden, soms reeds na een éénmalige dosis.
  - Lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; dit risico is geringer met oplosbare acetylsalicylzuurpreparaten en maagsapresistente vormen. Maagbescherming met een PPI kan worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar en bij risicopatiënten, voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn (*zie 3.1.*).
  - Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij patiënten met astma en nasale poliepen; er is kruisovergevoeligheid met de NSAID's.

Zwangerschap en borstvoeding

- Combinatiepreparaten voor cardiovasculaire preventie zijn gecontra-indiceerd in geval van zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Dihydropyridines
  - De voorzorgen bij gebruik van dihydropyridines zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- ACE-inhibitoren
  - De voorzorgen bij gebruik van ACE-inhibitoren zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige voorzorgen zijn des te belangrijker bij oudere patiënten.
    - Bij ouderen dient de behandeling te worden gestart met zeer lage doses en dient de dosis zeer geleidelijk te worden verhoogd.
    - Bijzondere aandacht moet ook uitgaan naar acute situaties met een risico op uitdroging en acute nierinsufficiëntie, die een tijdelijke dosisverlaging of zelfs een tijdelijke stopzetting van de behandeling rechtvaardigen.
    - Perindopril vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
    - Ramipril vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Statines
  - Voor hypolipemiërende behandelingen in het algemeen bij ouderen, *zie 1.12.*.
  - Na de leeftijd van 80 jaar is er geen bewijs voor het nut van het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed of voor het nut van een statine als primaire preventie. Bij oudere patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire pathologie of CVA (secundaire preventie) zijn er gegevens die een voordeel aantonen van het voortzetten van een reeds gestarte behandeling met statines.
  - Het opstarten van een langdurige behandeling met statines is een gezamenlijke beslissing waarbij rekening wordt gehouden met de levensverwachting en levenskwaliteit van de oudere patiënten, maar ook met de mogelijkheid van ongewenste effecten (bv. musculoskeletale aandoeningen die vaker voorkomen bij personen ouder dan 65 jaar, leveraandoeningen, diabetes, insomnia, concentratiestoornissen).
  - Bij oudere patiënten met een goede levensverwachting is er geen reden om een behandeling met een statine te stoppen als het statine goed wordt verdragen. Bij een beperkte levensverwachting (< 1 jaar) moet echter rekening worden gehouden met het afbouwen van de statines (deprescribing).
  - De voorzorgen bij gebruik van statines zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Acetylsalicylzuur
  - Bij ouderen is de plaats van acetylsalicylzuur bij cardiovasculaire preventie dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek *"Plaatsbepaling"*).
  - Ouderen zijn echter kwetsbaarder voor de ongewenste effecten van voorgeschreven geneesmiddelen en het aantal patiënten met comorbiditeiten (die dus meerdere geneesmiddelen gebruiken) is groter. Daarom moet de risico-batenverhouding van de geneesmiddelen zorgvuldig en in overleg met de patiënt worden beoordeeld. Er moet rekening worden gehouden met de gezondheidstoestand, levensverwachting en levenskwaliteit van de patiënt.
  - Wat het gebruik van acetylsalicylzuur betreft, kan maagbescherming worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar of personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn (*zie 3.1.*).

- De associaties atorvastatine/perindopril/amlodipine en acetylsalicylzuur/atorvastatine/ramipril vragen bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding bij ouderen onvoldoende onderbouwd is.

Interacties

- Dihydropyridines
  - 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.
  - Amlodipine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Na orale toediening vertonen sommige calciumantagonisten (bv. felodipine) een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.
- ACE-inhibitoren
  - 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, ACE-inhibitoren/sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (***zie Inl.6.2.7.***).**
  - 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.
  - Een beperkt verhoogd risico van hypoglykemie bij patiënten op insuline, hypoglykemiërende sulfamiden, gliniden.
  - 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).
- Statines
  - Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met:
    - andere hypolipemiërende middelen zoals ezetimibe, 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 OATP-transporter.
  - Atorvastatine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Acetylsalicylzuur

- Verhoogd risico van bloeding, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding, bij associëren van acetylsalicylzuur met antitrombotische middelen, NSAID's (inclusief de COX-2-selectieve), SSRI's of serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. Het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's vermindert bij associatie met acetylsalicylzuur.
- Associëren van acetylsalicylzuur en NSAID's (indometacine, ibuprofen, naproxen): vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Bij ibuprofen zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur behouden kunnen blijven door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.
- Associëren van (vooral hoge doses van) acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt in hoge doses. Bij patiënten met normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit door deze interactie zeer laag.

Bijzondere voorzorgen

- Dergelijke vaste associaties laten geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen toe.
- Dihydropyridines
  - Bij patiënten met hartfalen is voorzichtigheid geboden met dihydropyridines, want ze kunnen het risico op cardiovasculaire events en mortaliteit vergroten (SKP). Is een verhoging van de dosering noodzakelijk, dan dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
  - Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 139]
- ACE-inhibitoren
  - Bij patiënten met hartfalen is voorzichtigheid geboden met dihydropyridines, want ze kunnen het risico op cardiovasculaire events en mortaliteit vergroten (SKP). Is een verhoging van de dosering noodzakelijk, dan dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
  - Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses 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.
  - Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) moet tijdelijke onderbreking van de ACE-inhibitor worden overwogen bij gebruik van beeldvorming met een joodhoudende contraststof.[29]
  - Er is onvoldoende evidentie dat het moment van inname ('s ochtends of 's avonds) van antihypertensiva een invloed heeft op de werkzaamheid ervan.[22 139]
- Statines
  - Voordat de behandeling wordt gestart, kan het interessant zijn om de creatinekinase- (CK) en leverenzymconcentraties te bepalen, zeker bij oudere patiënten of in geval van een grote alcoholinname en/of antecedenten van een leveraandoening.
  - Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, beveelt de ESC aan om de behandeling tijdelijk stoppen en de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen.[134]
    - 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.
  - Aangeraden wordt om de behandeling met statines tijdelijk te staken enkele dagen vóór een chirurgische ingreep, wegens een verhoogd risico op rhabdomyolyse.
- Acetylsalisylzuur
  - Voor preoperatief stoppen, *zie 2.1*.
  - Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
  - Meer kans op bloeding en gastro-intestinale letsels bij gebruik van acetylsalicylzuur in geval van chronisch of overmatig alcoholgebruik.

1.14. Middelen bij pulmonale hypertensie

- Ambrisentan, bosentan en macitentan zijn antagonisten 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 2.1.1.3.*) is een natuurlijk prostaglandine.
- Riociguat stimuleert het oplosbaar guanylaatcyclase, net zoals vericiguat, dat gebruikt wordt bij de behandeling van chronisch hartfalen (*zie 1.3.3.*).
- 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: hypotensie (< 90 mmHg systolisch), instabiele angor, recent cerebrovasculair

accident of myocardinfarct, ischemische optische neuropathie, sikkelcelanemie, gelijktijdig gebruik van nitraten, molsidomine, α1-blokkers of riociguat (risico op ernstige hypotensie).
- 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: bloeding, trombocytopenie, warmte-opwellingen, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, pijn ter hoogte van de kaak, hypotensie, bradycardie, tachycardie.
- Iloprost: bloeding, hypotensie, hoest, hoofdpijn.
- Riociguat: hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, oedeem.
- Selexipag: hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen, angioedeem.
- Sildenafil en tadalafil: hoofdpijn, warmte-opwellingen, dyspepsie, nausea, hypotensie, duizeligheid, zelden cerebrovasculair accident, TIA en myocardinfarct, tijdelijke visusstoornissen (gevallen van ischemische optische neuropathie zijn gerapporteerd), priapisme (vooral bij anatomische afwijkingen van de penis of bij sikkelcelanemie), verergering van slaapapneu.
- 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 en de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Tadalafil vraagt bijzondere aandacht bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Riociguat vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaker het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Sildenafil en tadalafil: ernstige hypotensie bij associëren met antihypertensiva, nitraten, molsidomine, α1-blokkers of riociguat of bij associëren van alcohol.
- 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 zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- 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).

1.15. Diverse geneesmiddelen bij cardiovasculaire aandoeningen

1.15.1. Alprostadil

Alprostadil is een prostaglandine E_1.
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).

1.15.2. 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).

1.15.3. Middelen bij hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

Mavacamten is een reversibele cardiale myosineremmer.

Plaatsbepaling

- De werkzaamheid en veiligheid van mavacamten op lange termijn zijn onvoldoende onderzocht (*zie Folia de septembre 2024*). De frequente ongewenste effecten en mogelijke interacties maken de risico-baten balans onduidelijk.[140 141]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-inhibitoren bij patiënten met een fenotype trage CYP2C19-metaboliseerder of een onbepaald CYP2C19-fenotype.
- Gelijktijdige behandeling met een sterke CYP2C19-inhibitor in combinatie met een sterke CYP3A4-inhibitor.

Ongewenste effecten

- Systolische disfunctie (gedaalde ejectiefractie (< 50%), met of zonder symptomen).

- Duizeligheid, dyspneu, syncope.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- Mavacamten is een substraat van CYP2C19 en van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). De SKP geeft gedetailleerde instructies voor doseringsaanpassingen in functie van toediening van inhibitoren of inductoren van CYP2C19 en/of CYP3A4 en van het CYP2C19-fenotype.
- Mogelijke verergering van systolische disfunctie bij combineren met andere geneesmiddelen die een negatief inotroop effect hebben.

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van hartfalen, moeten patiënten bij aanvang van de behandeling en gedurende de hele behandeling nauw opgevolgd worden.

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Hypertensive emergencies>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/27/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-21)
2. **Miller Joseph B ; Hrabec Daniel ; Krishnamoorthy Vijay ; Kinni Harish ; Brook Robert D**, *Evaluation and management of hypertensive emergency*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/386/bmj-2023-077205.full.pdf
3. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2024-05-21)
4. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-28)
5. **Visseren Frank L J ; Mach François ; Smulders Yvo M ; Carballo David ; Koskinas Konstantinos C ; Bäck Maria ; Benetos Athanase ; Biffi Alessandro ; Boavida José-Manuel ; Capodanno Davide ; Cosyns Bernard ; Crawford Carolyn ; Davos Constantinos H ; Desormais Ileana ; Di Angelantonio Emanuele ; Franco Oscar H ; Halvorsen Sigrun ; Hobbs F D Richard ; Hollander Monika ; Jankowska Ewa A ; Michal Matthias ; Sacco Simona ; Sattar Naveed ; Tokgozoglu Lale ; Tonstad Serena ; Tsioufis Konstantinos P ; van Dis Ineke ; van Gelder Isabelle C ; Wanner Christoph ; Williams Bryan**, *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905
6. **Govaerts F. ; Delvaux N. ; Van Thienen K.**, *Cardiovasculaire risicobepaling in de eerste lijn*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/1298 (geraadpleegd op 2024-12-01)
7. **McEvoy John William ; McCarthy Cian P ; Bruno Rosa Maria ; Brouwers Sofie ; Canavan Michelle D ; Ceconi Claudio ; Christodorescu Ruxandra Maria ; Daskalopoulou Stella S ; Ferro Charles J ; Gerdts Eva ; Hanssen Henner ; Harris Julie ; Lauder Lucas ; McManus Richard J ; Molloy Gerard J ; Rahimi Kazem ; Regitz-Zagrosek Vera ; Rossi Gian Paolo ; Sandset Else Charlotte ; Scheenaerts Bart ; Staessen Jan A ; Uchmanowicz Izabella ; Volterrani Maurizio ; Touyz Rhian M**, *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension.*, Eur Heart J, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39210715
8. **Dynamed**, *Hypertension>Management>Medications>Antihypertensive Medication Selection*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypertension#ANTIHYPERTENSIVE_MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-12-14)
9. **Reinhart M. ; Puil L. ; Salzwedel D. M. ; Wright J. M.**, *First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37439548

10. **Dynamed**, *Hypertension in Older Adults>Overview & Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-in-older-adults#TOPIC_XNJ_3JT_KGB (geraadpleegd op 2024-05-27)
11. **Musini V. M. ; Tejani A. M. ; Bassett K. ; Puil L. ; Wright J. M.**, *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, https://doi.org//10.1002/14651858.CD000028.pub3
12. **BMJ Best Practice**, *Essential hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/26/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-21)
13. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Special Populations>Race and Ethnicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#RACE (geraadpleegd op 2024-05-21)
14. **Yusuf S. ; Teo K.K. ; Pogue J. ; Dyal L. ; Copland I. ; Schumacher H. ; Dagenais G. ; Sleight P. ; Anderson C.**, *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*, N Engl J Med, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378520|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0801317
15. **Mancia Giuseppe ; Kreutz Reinhold ; Brunström Mattias ; Burnier Michel ; Grassi Guido ; Januszewicz Andrzej ; Muiesan Maria Lorenza ; Tsioufis Konstantinos ; Agabiti-Rosei Enrico ; Algharably Engi Abd Elhady ; Azizi Michel ; Benetos Athanase ; Borghi Claudio ; Hitij Jana Brguljan ; Cifkova Renata ; Coca Antonio ; Cornelissen Veronique ; Cruickshank J Kennedy ; Cunha Pedro G ; Danser A H Jan ; Pinho Rosa Maria de ; Delles Christian ; Dominiczak Anna F ; Dorobantu Maria ; Doumas Michalis ; Fernández-Alfonso María S ; Halimi Jean-Michel ; Járai Zoltán ; Jelaković Bojan ; Jordan Jens ; Kuznetsova Tatiana ; Laurent Stephane ; Lovic Dragan ; Lurbe Empar ; Mahfoud Felix ; Manolis Athanasios ; Miglinas Marius ; Narkiewicz Krzystof ; Niiranen Teemu ; Palatini Paolo ; Parati Gianfranco ; Pathak Atul ; Persu Alexandre ; Polonia Jorge ; Redon Josep ; Sarafidis Pantelis ; Schmieder Roland ; Spronck Bart ; Stabouli Stella ; Stergiou George ; Taddei Stefano ; Thomopoulos Costas ; Tomaszewski Maciej ; Van de Borne Philippe ; Wanner Christoph ; Weber Thomas ; Williams Bryan ; Zhang Zhen-Yu ; Kjeldsen Sverre E**, *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA).*., J Hypertens, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37345492
16. **McEvoy John William ; McCarthy Cian P ; Bruno Rosa Maria ; Brouwers Sofie ; Canavan Michelle D ; Ceconi Claudio ; Christodorescu Ruxandra Maria ; Daskalopoulou Stella S ; Ferro Charles J ; Gerdts Eva ; Hanssen Henner ; Harris Julie ; Lauder Lucas ; McManus Richard J ; Molloy Gerard J ; Rahimi Kazem ; Regitz-Zagrosek Vera ; Rossi Gian Paolo ; Sandset Else Charlotte ; Scheenaerts Bart ; Staessen Jan A ; Uchmanowicz Izabella ; Volterrani Maurizio ; Touyz Rhian M**, *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension.*, Eur Heart J, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39210715
17. **Reeve Emily ; Dnijidic Danijela ; Langford Aili V. ; Hilmer Sarah N.**, *Deprescribing antihypertensive drugs in frail older adults*, Australian Prescriber, 2024, https://australianprescriber.tg.org.au/articles/deprescribing-antihypertensive-drugs-in-frail-older-adults.html|https://australianprescriber.tg.org.au/assets/AP/pdf/p85-Reeve-et-al.pdf
18. **BMJ Best Practice**, *Gestational hypertension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/663/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-15)
19. **Tita Alan T. ; Szychowski Jeff M. ; Boggess Kim ; Dugoff Lorraine ; Sibai Baha ; Lawrence Kirsten ; Hughes Brenna L. ; Bell Joseph ; Aagaard Kjersti ; Edwards Rodney K. ; Gibson Kelly ; Haas David M. ; Plante Lauren ; Metz Torri ; Casey Brian ; Esplin Sean ; Longo Sherri ; Hoffman Matthew ; Saade George R. ; Hoppe Kara K. ; Foroutan Janelle ; Tuuli Methodius ; Owens Michelle Y. ; Simhan Hyagriv N. ; Frey Heather ; Rosen Todd ; Palatnik Anna ; Baker Susan ; August Phyllis ; Reddy Uma M. ; Kinzler Wendy ; Su Emily ; Krishna Iris ; Nguyen Nicki ; Norton Mary E. ; Skupski Daniel ; El-Sayed Yasser Y. ; Ogunyemi Dotum ; Galis Zorina S. ; Harper Lorie ; Ambalavanan Namasivayam ; Geller Nancy L. ; Oparil Suzanne ; Cutter Gary R. ; Andrews William W.**, *Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy*, N Engl J Med, 2022,

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201295|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2201295?articleTools=true
20. **NHG**, *Cardiovasculair risicomanagement (NHG-Standaard M84)*, NHG-Richtlijnen, 2024, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement
21. **NICE**, *Hypertension in adults: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2023
22. **Mackenzie Isla S. ; Rogers Amy ; Poulter Neil R. ; Williams Bryan ; Brown Morris J. ; Webb David J. ; Ford Ian ; Rorie David A. ; Guthrie Greg ; Grieve J. W. Kerr ; Pigazzani Filippo ; Rothwell Peter M. ; Young Robin ; McConnachie Alex ; Struthers Allan D. ; Lang Chim C. ; MacDonald Thomas M.**, *Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial*, The Lancet, 2022, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X|https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)01786-X.pdf
23. **De Cort P.**, *Inname van bloeddrukmedicatie 's morgens of 's avonds?*, Minerva, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36240838|https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9631239/pdf/main.pdf
24. **The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group**, *Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, JAMA, 2000, https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192604
25. **Netwerk geestelijke gezondheid kinderen en jongeren**, *Zorgpad ADHD>Behandeling ADHD>Medicamenteuze behandeling>Welke behandeling kiezen>ADHD zonder comorbiditeit*, https://www.trajet-tdah.be/nl/pagina/adhd-zonder-comorbiditeit (geraadpleegd op 2024-12-16)
26. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-08)
27. **Rewan Abdelwahab ; Eric G Tangalos ; John Matulis**, *Differentiation of hydrochlorothiazide-induced dermatitis from stasis dermatitis*, Drug Ther Bull, 2023, https://dtb.bmj.com/content/dtb/61/12/189.full.pdf|https://dtb.bmj.com/content/61/12/189
28. **Brett M.**, *Antihypertensive Medications and Eczematous Dermatitis in Older Adults*, NEJM J Watch, 2024
29. **NICE**, *Acute kidney injury : prevention, detection and management*, NICE Clinical Guideline, 2024
30. **Worel**, *Behandeling acuut coronair syndroom in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/6222?searchTerm=URGENTIE (geraadpleegd op 2022-09-21)
31. **BMJ Best Practice**, *Unstable angina>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000100/management-recommendations (geraadpleegd op 2022-09-21)
32. **BMJ Best Practice**, *Chronic coronary disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/148/management-approach (geraadpleegd op 2024-05-28)
33. **Dynamed**, *Management of Stable Angina>Medications>Ivabradine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-stable-angina#IVABRADINE (geraadpleegd op 2024-12-07)
34. **Yusuf S ; Sleight P ; Pogue J ; Bosch J ; Davies R ; Dagenais G**, *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.*, N Engl J Med, 2000, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639539
35. **Fox K. M. ; E. URopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators**, *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)*, Lancet, 2003, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678872
36. **BMJ Best Practice**, *Heart failure with reduced ejection fraction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/61/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-19)
37. **Worel**, *Behandeling acuut cardiogeen longoedeem in een urgente situatie (in afwachting van hospitalisatie)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/6221?searchTerm=longoedeem (geraadpleegd op 2022-09-22)

38. **Worel**, *La prise en charge de l'oedème pulmonaire aigu cardiogénique en situation d'urgence (en attente d'une hospitalisation)*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/6221?searchTerm=longoedeem (geraadpleegd op 2022-09-22)
39. **Dynamed**, *Acute Heart Failure>Management>Medications>Opiates*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acute-heart-failure#MORPHINE (geraadpleegd op 2024-12-19)
40. **BMJ Best Practice**, *Acute heart failure>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000107/management-recommendations (geraadpleegd op 2024-12-19)
41. **Mullens Wilfried ; Dauw Jeroen ; Martens Pieter ; Verbrugge Frederik H. ; Nijst Petra ; Meekers Evelyne ; Tartaglia Katrien ; Chenot Fabien ; Moubayed Samer ; Dierckx Riet ; Blouard Philippe ; Troisfontaines Pierre ; Derthoo David ; Smolders Walter ; Bruckers Liesbeth ; Droogne Walter ; Ter Maaten Jozine M. ; Damman Kevin ; Lassus Johan ; Mebazaa Alexandre ; Filippatos Gerasimos ; Ruschitzka Frank ; Dupont Matthias**, *Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203094|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2203094?articleTools=true
42. **Dynamed**, *Acute Heart Failure>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/acute-heart-failure#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-05-28)
43. **McDonagh Theresa A ; Metra Marco ; Adamo Marianna ; Gardner Roy S ; Baumbach Andreas ; Böhm Michael ; Burri Haran ; Butler Javed ; Čelutkienė Jelena ; Chioncel Ovidiu ; Cleland John G F ; Coats Andrew J S ; Crespo-Leiro Maria G ; Farmakis Dimitrios ; Gilard Martine ; Heymans Stephane ; Hoes Arno W ; Jaarsma Tiny ; Jankowska Ewa A ; Lainscak Mitja ; Lam Carolyn S P ; Lyon Alexander R ; McMurray John J V ; Mebazaa Alexandre ; Mindham Richard ; Muneretto Claudio ; Francesco Piepoli Massimo ; Price Susanna ; Rosano Giuseppe M C ; Ruschitzka Frank ; Kathrine Skibelund Anne**, *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34447992
44. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; Et al.**, *Richtlijn chronisch hartfalen - Partiële herziening (LGA) - februari 2026*, Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL), 2026
45. **BMJ Best Practice**, *Heart failure with preserved ejection fraction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/953/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-19)
46. **Benstoem C. ; Kalvelage C. ; Breuer T. ; Heussen N. ; Marx G. ; Stoppe C. ; Brandenburg V.**, *Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33147368
47. **Maagaard Mathias ; Nielsen Emil Eik ; Sethi Naqash Javaid ; Liang Ning ; Yang Si-Hong ; Gluud Christian ; Jakobsen Janus Christian**, *Ivabradine added to usual care in patients with heart failure: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*, BMJ Evid Based Med, 2022, https://ebm.bmj.com/content/ebmed/27/4/224.full.pdf
48. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; et al.**, *Insuffisance cardiaque chronique - Mise à jour (LGA) - Février 2026*, WOREL, 2026
49. **NICE**, *Chronic heart failure in adults: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2025
50. **Scott D. Solomon ; John J.V. McMurray ; Muthiah Vaduganathan ; Brian Claggett ; Pardeep S. Jhund ; Akshay S. Desai ; Alasdair D. Henderson ; Carolyn S.P. Lam ; Bertram Pitt ; Michele Senni ; Sanjiv J. Shah ; Adriaan A. Voors ; Faiez Zannad ; Imran Zainal Abidin ; Marco Antonio Alcocer-Gamba ; John J. Atherton ; Johann Bauersachs ; Ma Chang-Sheng ; Chern-En Chiang ; Ovidiu Chioncel ; Vijay Chopra ; Josep Comin-Colet ; Gerasimos Filippatos ; Cândida Fonseca ; Grzegorz Gajos ; Sorel Goland ; Eva Goncalvesova ; Seokmin Kang ; Tzvetana Katova ; Mikhail N. Kosiborod ; Gustavs Latkovskis ; Alex Pui-Wai Lee ; Gerard C.M. Linssen ; Guillermo Llamas-Esperón ; Vyacheslav Mareev ; Felipe A. Martinez ; Vojtěch Melenovský ; Béla Merkely ; Savina Nodari ; Mark C. Petrie ; Clara Inés Saldarriaga ; Jose Francisco Kerr Saraiva ; Naoki Sato ; Morten Schou ; Kavita Sharma ; Richard Troughton ; Jacob A. Udell ; Heikki Ukkonen ; Orly Vardeny ; Subodh Verma ; Dirk von Lewinski ; Leonid Voronkov ; Mehmet Birhan Yilmaz ; Shelley Zieroth ; James**

Lay-Flurrie ; Ilse van Gameren ; Flaviana Amarante ; Peter Kolkhof ; Prabhakar Viswanathan, *Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407107
51. **Smeets M. ; Van Cauwenbergh S. ; Mokrane S. ; Nonneman A. ; Et al.**, *Richtlijn chronisch hartfalen - Partiële herziening (2024)*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/336 (geraadpleegd op 2024-12-01)
52. **Solomon Scott D. ; McMurray John J.V. ; Anand Inder S. ; Ge Junbo ; Lam Carolyn S.P. ; Maggioni Aldo P. ; Martinez Felipe ; Packer Milton ; Pfeffer Marc A. ; Pieske Burkert ; Redfield Margaret M. ; Rouleau Jean L. ; van Veldhuisen Dirk J. ; Zannad Faiez ; Zile Michael R. ; Desai Akshay S. ; Claggett Brian ; Jhund Pardeep S. ; Boytsov Sergey A. ; Comin-Colet Josep ; Cleland John ; Düngen Hans-Dirk ; Goncalvesova Eva ; Katova Tzvetana ; Kerr Saraiva Jose F. ; Lelonek Małgorzata ; Merkely Bela ; Senni Michele ; Shah Sanjiv J. ; Zhou Jingmin ; Rizkala Adel R. ; Gong Jianjian ; Shi Victor C. ; Lefkowitz Martin P.**, *Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2019, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908655|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908655?articleTools=true
53. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/prevention (geraadpleegd op 2024-05-28)
54. **Dhayat Nasser A. ; Bonny Olivier ; Roth Beat ; Christe Andreas ; Ritter Alexander ; Mohebbi Nilufar ; Faller Nicolas ; Pellegrini Lisa ; Bedino Giulia ; Venzin Reto M. ; Grosse Philipp ; Hüsler Carina ; Koneth Irene ; Bucher Christian ; Del Giorno Rosaria ; Gabutti Luca ; Mayr Michael ; Odermatt Urs ; Buchkremer Florian ; Ernandez Thomas ; Stoermann-Chopard Catherine ; Teta Daniel ; Vogt Bruno ; Roumet Marie ; Tamò Luca ; Cereghetti Grazia M. ; Trelle Sven ; Fuster Daniel G.**, *Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2209275
55. **Dynamed**, *Overview of Diuretics>Diuretics in Hypertension>Loop Diuretics*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/overview-of-diuretics#LOOP_DIURETICS_HYPERTENSION (geraadpleegd op 2024-05-28)
56. **Täger Tobias ; Fröhlich Hanna ; Grundtvig Morten ; Seiz Mirjam ; Schellberg Dieter ; Goode Kevin ; Kazmi Syed ; Hole Torstein ; Katus Hugo A ; Atar Dan ; Cleland John G F ; Agewall Stefan ; Clark Andrew L ; Frankenstein Lutz**, *Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure - A multicenter propensity score matched analysis.*, Int J Cardiol, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30827731
57. **Giannetti Micaela ; Canale Viviana Claudia ; Micheli Laura ; Fiori Maurizio ; Mazzuca Claudia ; Palleschi Antonio**, *An Insight into the Degradation Processes of the Anti-Hypertensive Drug Furosemide.*, Molecules, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36615575
58. **BMJ Best Practice**, *Diabetic kidney disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/530/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-03)
59. **BMJ Best Practice**, *Angle-closure glaucoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/372/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
60. **BMJ Best Practice**, *Open-angle glaucoma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/373/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
61. **BMJ Best Practice**, *High altitude illness>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/562/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-05-28)
62. **Derstine Mia ; Small Elan ; Davis Andrew M.**, *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Acute Altitude Illness*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.19562|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825331
63. **BMJ Best Practice**, *Idiopathic Intracranial Hypertension>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1070/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-23)
64. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, http://www.medicinescomplete.com (geraadpleegd op 2024-06-04)
65. **Wiysonge C. S. ; Bradley H. A. ; Volmink J. ; Mayosi B. M. ; Opie L. H.**, *Beta-blockers for hypertension*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107561

66. **Troels Yndigegn ; Bertil Lindahl ; Katarina Mars ; Joakim Alfredsson ; Jocelyne Benatar ; Lisa Brandin ; David Erlinge ; Ola Hallen ; Claes Held ; Patrik Hjalmarsson ; Pelle Johansson ; Patric Karlström ; Thomas Kellerth ; Toomas Marandi ; Annica Ravn-Fischer ; Johan Sundström ; Ollie Östlund ; Robin Hofmann ; Tomas Jernberg**, *Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401479
67. **Johanne Silvain ; Guillaume Cayla ; Emile Ferrari ; Grégoire Range ; Etienne Puymirat ; Nicolas Delarche ; Paul Guedeney ; Thomas Cuisset ; Fabrice Ivanes ; Thibault Lhermusier ; Thibault Petroni ; Gilles Lemesle ; François Bresoles ; Jean-Noël Labeque ; Thibaut Pommier ; Jean-Guillaume Dillinger ; Florence Leclercq ; Franck Boccara ; Pascal Lim ; Timothée Besseyre des Horts ; Thierry Fourme ; François Jourda ; Alain Furber ; Benoit Lattuca ; Nassim Redjimi ; Christophe Thuaire ; Pierre Deharo ; Niki Procopi ; Raphaelle Dumaine ; Michel Slama ; Laurent Payot ; Mohamad El Kasty ; Karim Aacha ; Abdourahmane Diallo ; Eric Vicaut ; Gilles Montalescot**, *Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404204
68. **BMJ Best Practice**, *Established atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/management-approach (geraadpleegd op 2024-11-23)
69. **BMJ Best Practice**, *Graves'disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
70. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
71. **BMJ Best Practice**, *Essential tremor>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089/treatment-algorithm?q=Essential%20tremor&c=suggested (geraadpleegd op 2024-06-03)
72. **BMJ Best Practice**, *Social Anxiety Disorder>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach (geraadpleegd op 2024-12-01)
73. **BMJ Best Practice**, *Oesophageal varices>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000253/prevention (geraadpleegd op 2025-01-02)
74. **BMJ Best Practice**, *Haemangioma>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1041/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
75. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Initial Drug Choices (Without Comorbidities)>Calcium Channel Blockers (CCBs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#CALCIUM_CHANNEL_BLOCKERS__CCBS__DC (geraadpleegd op 2024-06-03)
76. **BMJ Best Practice**, *Raynaud's phenomenon>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/193/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
77. **BMJ Best Practice**, *Premature labour>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1002/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
78. **BMJ Best Practice**, *Sustained ventricular Tachyardias>Management>Treatment Algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/537/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-11-23)
79. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
80. **Rédaction Prescire**, *Diltiazem + anticoagulant d'action directe : hémorragies graves*, La Revue Prescrire, 2023
81. **Ray Wayne A. ; Chung Cecilia P. ; Stein C. Michael ; Smalley Walter ; Zimmerman Eli ; Dupont William D. ; Hung Adriana M. ; Daugherty James R. ; Dickson Alyson ; Murray Katherine T.**, *Serious Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Using Diltiazem With Apixaban or Rivaroxaban*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.3867|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2817546|https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2817546
82. **Dynamed**, *Hypertension Medication Selection and Management>Initial Drug Choices (Without Comorbidities)>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors>Efficacy (ACE Inhibitors)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/hypertension-medication-selection-and-management#EFFICACY__ACE_INHIBITORS (geraadpleegd op 2024-06-03)

83. **BMJ Best Practice**, *Non-ST-elevation myocardial infarction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
84. **BMJ Best Practice**, *ST-elevation myocardial infarction>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000103/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-03)
85. **Byrne Robert A ; Rossello Xavier ; Coughlan J J ; Barbato Emanuele ; Berry Colin ; Chieffo Alaide ; Claeys Marc J ; Dan Gheorghe-Andrei ; Dweck Marc R ; Galbraith Mary ; Gilard Martine ; Hinterbuchner Lynne ; Jankowska Ewa A ; Jüni Peter ; Kimura Takeshi ; Kunadian Vijay ; Leosdottir Margret ; Lorusso Roberto ; Pedretti Roberto F E ; Rigopoulos Angelos G ; Rubini Gimenez Maria ; Thiele Holger ; Vranckx Pascal ; Wassmann Sven ; Wenger Nanette Kass ; Ibanez Borja**, *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes.*, Eur Heart J, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37622654
86. **BMJ Best Practice**, *Chronic kidney disease>Managment>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2025-01-02)
87. **Dynamed**, *Migraine Prophylaxis in Adults>Prescription Medications>Antihypertensive Medications>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/migraine-prophylaxis-in-adults#ANGIOTENSIN_CONVERTING_ENZYME__ACE__INHIBITORS (geraadpleegd op 2024-06-03)
88. **BMJ Best Practice**, *Chronic Kidney Disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/84?q=Chronic%20kidney%20disease&c=suggested (geraadpleegd op 2025-08-22)
89. **Echt D S ; Liebson P R ; Mitchell L B ; Peters R W ; Obias-Manno D ; Barker A H ; Arensberg D ; Baker A ; Friedman L ; Greene H L**, *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial.*, N Engl J Med, 1991, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1900101
90. **Teo Koon K.**, *Effects of Prophylactic Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction*, JAMA, 1993
91. **BMJ Best Practice**, *Focal atrial tachycardia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/182 (geraadpleegd op 2024-06-04)
92. **Dynamed**, *Rate Control in Atrial Fibrillation>Long-term Pharmacologic Rate Control>Cardiac Glycosides (Digoxin, Digitoxin)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/rate-control-in-atrial-fibrillation#DIG (geraadpleegd op 2024-11-23)
93. **Dynamed**, *Rhythm Control in Atrial Fibrillation>Long-Term Antiarrhythmic Drugs for Rhythm Control (Maintenance Therapy)>Amiodarone*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/rhythm-control-in-atrial-fibrillation#TOPIC_ZWX_RMG_B3B (geraadpleegd op 2024-11-23)
94. **NICE**, *Atrial fibrillation: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2021
95. **Kirchhof P. ; Camm A. J. ; Goette A. ; Brandes A. ; Eckardt L. ; Elvan A. ; Fetsch T. ; van Gelder I. C. ; Haase D. ; Haegeli L. M. ; Hamann F. ; Heidbuchel H. ; Hindricks G. ; Kautzner J. ; Kuck K. H. ; Mont L. ; Ng G. A. ; Rekosz J. ; Schoen N. ; Schotten U. ; Suling A. ; Taggeselle J. ; Themistoclakis S. ; Vettorazzi E. ; Vardas P. ; Wegscheider K. ; Willems S. ; Crijns Hjgm ; Breithardt G. ; East-Afnet Trial Investigators**, *Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation*, N Engl J Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32865375|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2019422?articleTools=true
96. **Montane B. ; Zhang S. ; Wolfe J. D. ; Prime S. ; Luo C. ; Cooper D. H. ; Doering M. ; Blomstrom-Lundqvist C. ; Nashef S. A. M. ; Osmancik P. ; Andrade J. G. ; Bertaglia E. ; Parkash R. ; Mark D. B. ; Nielsen J. C. ; Sharples L. D. ; Gage B. F.**, *Catheter and Surgical Ablation for Atrial Fibrillation*, Ann Intern Med, 2025, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/ANNALS-25-00253
97. **BMJ Best Practice**, *Atrial flutter>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000224/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-04)
98. **Dynamed**, *Cardiac Bypass Tracts>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/cardiac-bypass-tracts#GUID-7AD1C0E1-22A3-4FFB-9A5F-802D66E76742 (geraadpleegd op 2024-06-04)
99. **Dynamed**, *Supraventricular Tachycardia (SVT)>Overview and Recommendations>Management>Chronic Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/supraventricular-tachycardia-svt#CHRONIC_MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-11-23)
100. **Dynamed**, *Premature Atrial Contractions (PACs)>Management*, https://www-dynamed-

com.gateway2.cdlh.be/condition/premature-atrial-contractions-pacs#GUID-D8B9B7A7-3BC0-4FF7-902F-914F91966A26 (geraadpleegd op 2024-06-04)
101. **Dynamed**, *Ventricular Arrhythmias>Management>Emergency management of hemodynamically unstable ventricular tachycardia, incessant ventricular tachycardia, and electrical storm*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/ventricular-arrhythmias#EMERGENCY_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-06-04)
102. **Dynamed**, *Premature Ventricular Contractions (PVCs)>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premature-ventricular-contractions-pvcs#GUID-B72F14DA-14FC-4E43-89DD-7F1AEFC6B3A3 (geraadpleegd op 2024-06-04)
103. **Dynamed**, *Atropine sulfate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/atropine-sulfate (geraadpleegd op 2024-06-04)
104. **Dynamed**, *Palliative Care Issues in the Intensive Care Unit in Adults>Management of Specific Symptoms>Death Rattle*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/palliative-care-issues-in-the-intensive-care-unit-in-adults#TOPIC_CVS_NVP_JGB (geraadpleegd op 2024-06-04)
105. **BMJ Best Practice**, *Assessment of hypotension>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1196/diagnosis-approach (geraadpleegd op 2024-06-10)
106. **BMJ Best Practice**, *Cardiac arrest>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/283/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-25)
107. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2024-06-24)
108. **BMJ Best Practice**, *Orthostatic hypotension>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/972/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-10)
109. **Prescrire Redaction**, *Médicaments de l'hypotension artérielle: risques disproportionnés pour l'étiléfrine et l'heptaminol*, La Revue Prescrire, 2015
110. **BMJ Best Practice**, *Peripheral arterial disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/431/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-10)
111. **Lane R. ; Harwood A. ; Watson L. ; Leng G. C.**, *Exercise for intermittent claudication*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29278423
112. **Broderick C. ; Forster R. ; Abdel-Hadi M. ; Salhiyyah K.**, *Pentoxifylline for intermittent claudication*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33063850
113. **Dynamed**, *Venous Insufficiency>Management>Medications>Nonprescription Venoactive Medications for Venous Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-insufficiency#GUID-6821AFD7-FF0B-4336-B8D0-79DC63E91FDB (geraadpleegd op 2024-06-10)
114. **Martinez-Zapata Maria José ; Vernooij Robin Wm ; Simancas-Racines Daniel ; Uriona Tuma Sonia Maria ; Stein Airton T ; Moreno Carriles Rosa Maria M ; Vargas Emilio ; Bonfill Cosp Xavier**, *Phlebotonics for venous insufficiency (review)*, Cochrane Database Syst Rev, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33141449
115. **BMJ Best Practice**, *Chronic venous insufficiency>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/507/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-18)
116. **Dynamed**, *Venous Ulcer>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-ulcer#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-11-29)
117. **Dynamed**, *Venous Insufficiency>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/venous-insufficiency#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-06-10)
118. **Dynamed**, *Hemorrhoids>Management>Medications for Symptomatic Hemorrhoids>Oral Medications and Dietary Supplements*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hemorrhoids#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-11-29)
119. **Prescrire Redaction**, *Hémorroides: Premiers Choix Prescrire (actualisation septembre 2020)*, La Revue Prescrire, 2020
120. **BMJ Best Practice**, *Varicose veins>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/630/treatment-

algorithm (geraadpleegd op 2024-06-10)
121. **Rédaction Prescrire**, *Sclerosants pour varices: thromboembolies et troubles du rythme cardiaque*, La Revue Prescrire, 2023
122. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-14)
123. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Resources*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/evidence (geraadpleegd op 2024-06-10)
124. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Ezetimibe*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#EZETIMIBE (geraadpleegd op 2024-11-29)
125. **Dynamed**, *Fibric Acid Derivatives>Efficacy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/fibric-acid-derivatives#GUID-E894D47D-A5BE-4CEB-B59B-154D8FF8100C (geraadpleegd op 2024-11-29)
126. **Jun Min ; Foote Celine ; Lv Jicheng ; Neal Bruce ; Patel Anushka ; Nicholls Stephen J ; Grobbee Diederick E ; Cass Alan ; Chalmers John ; Perkovic Vlado**, *Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis*., Lancet, 2010, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462635
127. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Bile Acid-Binding Resins*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#BILE_ACID_BINDING_RESINS (geraadpleegd op 2024-11-29)
128. **Dynamed**, *Hypercholesterolemia>Management>Medications>Niacin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypercholesterolemia#NIACIN (geraadpleegd op 2024-11-29)
129. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Management>Emerging*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/emergingtxs (geraadpleegd op 2024-11-29)
130. **Ray K. K. ; Bays H. E. ; Catapano A. L. ; Lalwani N. D. ; Bloedon L. T. ; Sterling L. R. ; Robinson P. L. ; Ballantyne C. M. ; Clear Harmony Trial**, *Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol*, N Engl J Med, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865796
131. **Nissen Steven E. ; Lincoff A. Michael ; Brennan Danielle ; Ray Kausik K. ; Mason Denise ; Kastelein John J.P. ; Thompson Paul D. ; Libby Peter ; Cho Leslie ; Plutzky Jorge ; Bays Harold E. ; Moriarty Patrick M. ; Menon Venu ; Grobbee Diederick E. ; Louie Michael J. ; Chen Chien-Feng ; Li Na ; Bloedon LeAnne ; Robinson Paula ; Horner Maggie ; Sasiela William J. ; McCluskey Jackie ; Davey Deborah ; Fajardo-Campos Pedro ; Petrovic Predrag ; Fedacko Jan ; Zmuda Witold ; Lukyanov Yury ; Nicholls Stephen J.**, *Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215024
132. **BMJ Best Practice**, *Hypercholesterolaemia>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/170/prevention (geraadpleegd op 2024-06-14)
133. **Reith Christina**, *Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis*., Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38554713
134. **Mach François ; Baigent Colin ; Catapano Alberico L ; Koskinas Konstantinos C ; Casula Manuela ; Badimon Lina ; Chapman M John ; De Backer Guy G ; Delgado Victoria ; Ference Brian A ; Graham Ian M ; Halliday Alison ; Landmesser Ulf ; Mihaylova Borislava ; Pedersen Terje R ; Riccardi Gabriele ; Richter Dimitrios J ; Sabatine Marc S ; Taskinen Marja-Riitta ; Tokgozoglu Lale ; Wiklund Olov**, *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*., Eur Heart J, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31504418
135. **BMJ Best Practice**, *Hypertriglyceridaemia>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/146/management-approach (geraadpleegd op 2024-11-29)
136. **Nissen S. E. ; Stroes E. ; Dent-Acosta R. E. ; Rosenson R. S. ; Lehman S. J. ; Sattar N. ; Preiss D. ; Bruckert E. ; Ceska R. ; Lepor N. ; Ballantyne C. M. ; Gouni-Berthold I. ; Elliott M. ; Brennan D. M. ; Wasserman S. M. ; Somaratne R. ; Scott R. ; Stein E. A. ; Gauss- Investigators**, *Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27039291

137. **Joseph Philip ; Roshandel Gholamreza ; Gao Peggy ; Pais Prem ; Lonn Eva ; Xavier Denis ; Avezum Alvaro ; Zhu Jun ; Liu Lisheng ; Sliwa Karen ; Gamra Habib ; Bangdiwala Shrikant I. ; Teo Koon ; Diaz Rafael ; Dans Antonio ; Lopez-Jaramillo Patricio ; Prabhakaran Dorairaj ; Castellano Jose Maria ; Fuster Valentin ; Rodgers Anthony ; Huffman Mark D. ; Bosch Jackie ; Dagenais Gilles R. ; Malekzadeh Reza ; Yusuf Salim**, *Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis*, The Lancet, 2021, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4
138. **Castellano Jose M. ; Pocock Stuart J. ; Bhatt Deepak L. ; Quesada Antonio J. ; Owen Ruth ; Fernandez-Ortiz Antonio ; Sanchez Pedro L. ; Marin Ortuño Francisco ; Vazquez Rodriguez Jose M. ; Domingo-Fernández Alexandra ; Lozano Iñigo ; Roncaglioni Maria C. ; Baviera Marta ; Foresta Andreana ; Ojeda-Fernandez Luisa ; Colivicchi Furio ; Di Fusco Stefania A. ; Doehner Wolfram ; Meyer Antje ; Schiele François ; Ecarnot Fiona ; Linhart Aleš ; Lubanda Jean-Claude ; Barczi Gyorgy ; Merkely Bela ; Ponikowski Piotr ; Kasprzak Marta ; Fernandez Alvira Juan M. ; Andres Vicente ; Bueno Hector ; Collier Timothy ; Van de Werf Frans ; Perel Pablo ; Rodriguez-Manero Moises ; Alonso Garcia Angeles ; Proietti Marco ; Schoos Mikkel M. ; Simon Tabassome ; Fernandez Ferro Jose ; Lopez Nicolas ; Beghi Ettore ; Bejot Yannick ; Vivas David ; Cordero Alberto ; Ibañez Borja ; Fuster Valentin**, *Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208275|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2208275?articleTools=true
139. **De Cort P.**, *Vaut-il mieux prendre les antihypertenseurs le matin ou le soir ?*, Minerva, 2023
140. **The Medical Letter**, *Mavacamten (Camzyos) for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2022
141. **Rédaction Prescrire**, *Mavacamten (Camzyos) et cardiomyopathie hypertrophique*, La Revue Prescrire, 2024