

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Maart 2014
Volume 41
Nummer 3

Behandeling van chronisch hartfalen
met gedaalde ejectiefractie

> **blz. 19**

De editie 2014 van het
Gecommentarieerd
Geneesmiddelenrepertorium

> **blz. 25**

Herziene richtlijn over de aanpak
van hypertensie

> **blz. 26**

Recente informatie februari 2014:
co-dergocrine

> **blz. 27**

Geneesmiddelenbewaking:
de cardiovasculaire veiligheid
van tiotropium

> **blz. 27**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Hartfalen en meer nog arteriële hypertensie komen veel voor en vereisen dikwijls een medicamenteuze aanpak. De laatste jaren zijn er voor deze aandoeningen niet veel nieuwigheden in het therapeutisch arsenaal, maar toch zijn er enkele verschuivingen te noteren. Wegens het frequent voorkomen en de belangrijke impact van het farmacotherapeutisch ingrijpen op deze ziekten is het belangrijk dat de gezondheidszorgbeoefenaar goed op de hoogte blijft van de aanpak waarvoor er evidentie is voor een gunstige uitkomst. Daarom wordt in deze Folia een overzichtsartikel gepubliceerd over de aanpak van hartfalen, en een commentaar bij een nieuwe richtlijn over hypertensie.

Binnenkort verschijnt de editie 2014 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Door deze jaarlijkse herziening blijft dit werk een bondige en actuele referentie die sterk geapprecieerd wordt, zoals blijkt uit onze recente enquête. Er hebben zoals bij vorige edities tal van experts meegewerkt aan de actualisering, en de gebruiker van dit Repertorium, zij het op papier of op de website www.bcfi.be, kan profiteren van hun gewaardeerde medewerking.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

BEHANDELING VAN CHRONISCH HARTFALEN MET GEDAALDE EJECTIEFRACTIE

- Bij chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie worden de symptomen van water- en zoutretentie opgevangen door zout- en soms ook vochtbeperking en toediening van diuretica (thiaziden, lisdiuretica). De minimaal effectieve dosis wordt toegediend; hierbij kan regelmatig wegen van de patiënt een goede indicator zijn van vochtretentie.
- Daarnaast worden geneesmiddelen gebruikt die de levenskwaliteit en de levensverwachting van de patiënt verbeteren. Het gaat vooral om de combinatie van een ACE-inhibitor en een β -blokker; men tracht de gangbare doses geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden. Sartanen worden gebruikt indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden (bv. wegens storende hoest).
- De associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt niet aanbevolen: de mogelijke winst is beperkt en weegt niet op tegen het risico van complicaties (nierfalen, hyperkaliëmie).
- Bij patiënten met blijvende klachten kan een aldosteronantagonist (spironolacton of eplerenon) geassocieerd worden.
- Bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor, een sartaan of een aldosteronantagonist dienen nierfunctie en serumkaliumconcentratie nauwkeurig opgevolgd te worden.
- Ivabradine is te overwegen bij intolerantie of onvoldoende effect van β -blokkers, indien de hartfrequentie ≥ 75 slagen/min is.
- Digitalisglycosiden hebben geen bewezen invloed op de mortaliteit en hebben een ongunstige risico-batenverhouding; ze hebben slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van hartfalen.
- Om hypotensie te vermijden zal elk geneesmiddel aan een lage dosis gestart worden en traag opgedreven worden. Dit is in het bijzonder het geval voor het gebruik van β -blokkers in deze indicatie omdat β -blokkers het hartfalen kunnen verslechteren. Voor de aanbevolen doses verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.
- Wat betreft hartfalen met bewaarde ejectiefractie, werd van een aantal geneesmiddelen een effect op de klachten vastgesteld, maar er zijn geen aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving.

Hartfalen wordt gekenmerkt door: *symptomen* zoals dyspneu, vermoeidheid, enkelzwellings; *klinische tekenen* zoals longcrepitaties, perifere oedemen; via beeldvorming vastgestelde abnormaliteit van het hart. Hartfalen komt vrij frequent voor; bij personen van 70-80 jaar bedraagt de prevalentie 10 à 20%.

Op basis van de ernst van de symptomen kan hartfalen ingedeeld worden volgens de

classificatie van de *New York Heart Association Classification* (NYHA) of de recentere indeling van de *American College of Cardiology* (zie online appendix).

Op basis van de linkerventrikel-ejectiefractie (EF) kan hartfalen ingedeeld worden in hartfalen met gedaalde ejectiefractie (EF<50%, vroeger systolisch hartfalen genoemd) en hartfalen met bewaarde ejectiefractie

(EF>50%, vroeger diastolisch hartfalen genoemd). De meeste studies gebeurden bij personen met gedaalde ejectiefractie; hartfalen met bewaarde ejectiefractie wordt besproken in een afzonderlijke paragraaf.

Doel van de behandeling op korte termijn is vnl. het verminderen van de functionele last; op langere termijn wil men verergering van het hartfalen en het aantal episodes van acuut hartfalen en ziekenhuisopnames tegengaan, en de levensduur verlengen.

Hoewel hartfalen voornamelijk voorkomt bij (hoog)bejaarden, worden deze heel vaak uitgesloten uit de klinische studies. De meeste studies werden uitgevoerd bij jongere volwassenen, vaak mannelijk en met minimale comorbiditeit. Bijgevolg zijn er weinig gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling van hartfalen bij een kwetsbare oudere populatie met veel comorbiditeit en polyfarmacie.

Niet-medicamenteuze behandeling - algemene maatregelen

Multidisciplinaire revalidatieprogramma's verlagen het aantal heropnames in het ziekenhuis en de mortaliteit bij personen met hartfalen, vergeleken met gangbare zorg. Oefentherapie alleen kan het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen verlagen en verhoogt de inspanningstolerantie, maar een effect op de mortaliteit is niet aangetoond. Andere, minder goed onderbouwde maatregelen zijn zout- en vochtrestrictie, rookstop, vermijden van overmatig alcoholgebruik en gewichtsverlies.

De inname van geneesmiddelen die natriumretentie kunnen veroorzaken zoals NSAID's wordt best vermeden. Vaccinatie tegen influenza wordt aanbevolen; vaccinatie tegen pneumokokken is te overwegen. De invasieve aanpak van chronisch hartfalen zoals cardiale resynchronisatietherapie valt buiten het bestek van dit artikel.

Kaliumverliezende diuretica

Bij de patiënt met tekenen van vochtretentie (dyspneu, perifere oedeem, longoedeem) is het gebruik van kaliumverliezende diuretica (thiaziden en lisdiuretica) essentieel. Diuretica verlichten de klachten, verminderen het aantal episodes van decompensatie en verhogen de inspanningstolerantie. Er is zeer beperkt bewijs dat diuretica de mortaliteit verlagen, maar er zijn geen langetermijnstudies waarin dit onderzocht werd. Indien diuretica nodig zijn als symptoombehandeling, kan dit enkel gebeuren als toevoeging aan een basisbehandeling met bewezen effect op lange termijn.

In de meeste richtlijnen wordt gekozen voor lisdiuretica omwille van hun groter diuretisch en natriuretisch effect. Bij kwetsbare ouderen is men voorzichtig met de lisdiuretica en kan een thiazide de voorkeur hebben. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min) is het antwoord op thiaziden, maar niet op lisdiuretica vermindert. Het diureticum wordt gestart met een lage dosis, die getitreerd wordt tot klinische verbetering van de vochtretentie; regelmatig wegen van de patiënt kan hierbij een goede indicator zijn. Bij patiënten die gestabiliseerd zijn (idealerweise met maximale doses ACE-inhibitor en β -blokkers), kan overwogen worden de dosis van het diureticum te verlagen of de diuretica te stoppen.

Sommige experts die veel klinische ervaring hebben met patiënten met hartfalen voegen al zeer snel een aldosteronantagonist (spironolacton of eplerenon) toe aan het thiazidediureticum, maar deze werkwijze is niet onderbouwd door klinische studies. Hierbij is het wel belangrijk de nierfunctie en kaliëmie van zeer nabij op te volgen wegens een risico van hyperkaliëmie.

De belangrijkste ongewenste effecten van kaliumverliezende diuretica zijn frequente

mictie, kalium- en natriumverlies, dehydratie, spierkramen, hypotensie en nierfalen.

ACE-inhibitoren

ACE-inhibitoren zijn de basis van de behandeling van hartfalen en moeten gebruikt worden door alle patiënten, behalve in geval van contra-indicaties. Ze worden in deze indicatie samen met β -blokkers en soms ook een aldosteronantagonist voorgeschreven. In België zijn captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril en ramipril geregistreerd voor de behandeling van hartfalen (situatie januari 2014). In meerdere gerandomiseerde studies (bv. CONSENSUS, SOLVD, SAVE, TRACE) werd met ACE-inhibitoren in een vrij hoge dosis een gunstig effect op de mortaliteit en het aantal hospitalisaties voor hartfalen aangetoond, en dit in alle stadia van chronisch hartfalen. De absolute winst is het grootst bij personen met een ernstiger graad van hartfalen. In de CONSENSUS-studie met patiënten met ernstig hartfalen moesten 7 personen gedurende 6 maanden behandeld worden om 1 extra sterfgeval te voorkomen (NNT=7). In de SOLVD-Treatment studie bij personen met mild of matig hartfalen bedroeg de NNT 22 over 41 maanden. Voor captopril, enalapril, lisinopril en ramipril zijn er de meeste gegevens over een positief effect op morbiditeit en mortaliteit; klinisch relevante verschillen tussen de verschillende ACE-inhibitoren werden nooit aangetoond. In de meeste richtlijnen wordt het simultaan opstarten van een diureticum en een ACE-inhibitor afgeraden omwille van het risico van hypotensie. De dosis van de ACE-inhibitor moet progressief worden verhoogd (bv. om de 2 weken) totdat de dosis is bereikt waarmee een gunstig effect is aangetoond in de studies. De belangrijkste ongewenste effecten van ACE-inhibitoren zijn hoest, hypotensie, ver-

slechtering van de nierfunctie, hyperkaliëmie en angioneurotisch oedeem. De nierfunctie wordt best gecontroleerd bij het opstarten van de behandeling en twee weken erna. ACE-inhibitoren mogen niet gebruikt worden bij bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier en evenmin bij hyperkaliëmie of zwangerschap.

Sartanen

Indien ACE-inhibitoren niet verdragen worden, zoals bijvoorbeeld bij optreden van storende hoest, kan een sartaan een alternatief zijn. In België zijn candesartan, losartan en valsartan geregistreerd voor de behandeling van hartfalen (situatie januari 2014). De werkzaamheid bij hartfalen is het best onderbouwd voor candesartan en valsartan.

- In meerdere gerandomiseerde studies, waaronder de grote CHARM-Alternative studie, werden sartanen vergeleken met placebo. In tegenstelling tot de ACE-inhibitoren werd geen significant effect gevonden van sartanen wat betreft mortaliteit. Candesartan verlaagt het aantal hospitalisaties voor hartfalen (absolute risicoreductie van 7%, wat overeenstemt met een NNT= 14 voor 34 maanden behandeling), maar niet het totaal aantal opnames.
- In een meta-analyse van vergelijkende studies tussen sartanen en ACE-inhibitoren kon geen meerwaarde van de sartanen worden vastgesteld wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en aantal ziekenhuisopnames. Er is dus geen bewijs van superioriteit van de sartanen over de goed onderzochte ACE-inhibitoren.

Zoals bij de ACE-inhibitor moet de dosis van het sartaan progressief worden verhoogd, totdat de dosis is bereikt waarmee een gunstig effect is aangetoond in de studies. De ongewenste effecten van sartanen verschillen

niet veel van deze van de ACE-inhibitoren, behalve dat hoest zeldzaam is.

Dubbele inhibitie van het renine-angiotensinesysteem (RAS)

In meerdere gerandomiseerde studies werd het associëren van een sartaan en een ACE-inhibitor (dubbele inhibitie van het RAS) vergeleken met de ACE-inhibitor alleen. Er werden geen significante verschillen vastgesteld wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit en totaal aantal ziekenhuisopnames. Wel was er met dubbele inhibitie van het RAS, minder nood aan ziekenhuisopname voor hartfalen (32,6 vs. 41,6%); het totaal aantal ziekenhuisopnames verschilde niet significant. Dubbele inhibitie van het RAS bleek ook vaker te leiden tot hyperkaliëmie, hypotensie en nierfalen. Bijgevolg wordt dubbele inhibitie van het RAS niet aanbevolen [zie Folia september 2013].

Bèta-blokkers

Bij patiënten met stabiel hartfalen, bij wie reeds een standaardbehandeling met ACE-inhibitoren en diuretica is ingesteld, wordt aanbevolen een β -blokker toe te voegen, behalve in geval van contra-indicaties zoals ernstig astma of reeds bestaande bradycardie of atrioventriculair blok. In België zijn sommige specialiteiten op basis van bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol geregistreerd voor de behandeling van hartfalen (situatie januari 2014). In meerdere gerandomiseerde studies waaronder CIBIS II, COPERNICUS en MERIT-HF, werden β -blokkers vergeleken met placebo. Het betrof hier toevoeging van een β -blokker aan standaardbehandeling met o.a. een ACE-inhibitor bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen. In al deze studies werd een significante daling van mortaliteit en aantal hospitalisaties vastgesteld; in de meeste studies verbeterde ook de inspanningstolerantie. De absolute daling in mortali-

teit bij personen met mild tot matig hartfalen bedroeg 4,3% (NNT=23 voor 1 jaar); in geval van ernstig hartfalen bedroeg de daling in mortaliteit 7,1% (NNT=14 voor 1 jaar). De werkzaamheid van carvedilol, bisoprolol en langwerkend metoprolol is het best onderbouwd; er zijn geen argumenten om één van deze producten te verkiezen.

Gezien de mogelijkheid van klinische deterioratie bij opstarten van een behandeling met een β -blokker, dient deze steeds gestart te worden met een lage dosis die progressief, over meerdere weken, verhoogd wordt tot de aanbevolen dosis is bereikt. Andere ongewenste effecten van β -blokkers zijn bradycardie en moeheid.

Kaliumsparende diuretica (aldosteron-antagonisten)

Bij patiënten die ondanks maximale behandeling met een ACE-inhibitor of sartaan, kaliumverliezend diureticum en β -blokker nog klachten hebben, kan een aldosteronantagonist toegevoegd worden aan de behandeling, behalve in geval van contra-indicaties zoals hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie.

- Met spironolacton werd in de RALES-studie een gunstig effect gezien op het aantal ziekenhuisopnames en de mortaliteit bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klassen III en IV). Alle patiënten in deze studie werden ook behandeld met een ACE-inhibitor en een lisdiureticum, en de meesten kregen ook digoxine; toen deze studie uitgevoerd werd, werden β -blokkers nog niet veralgemeend gebruikt in de behandeling van hartfalen. De absolute daling in mortaliteit bedroeg 11,4%, wat overeenkomt met een NNT= 9 over 2 jaar. Het is niet bewezen dat dit gunstig effect van spironolacton ook optreedt bij patiënten met matig ernstig hartfalen (NYHA-klasse II).

- In de voortijdig gestopte EMPHASIS-HF studie werd eplerenon vergeleken met placebo bij patiënten met geringe klachten van hartfalen (NYHA klasse II). Eplerenon, toegevoegd aan optimale behandeling met ACE-inhibitoren, β -blokkers en diuretica, bleek werkzamer dan placebo op het samengesteld primair eindpunt “cardiovasculair overlijden of hospitalisatie wegens hartfalen”. De absolute daling in mortaliteit bedroeg 3%, wat overeenkomt met een NNT= 33 over 21 maanden. In de eerder verschenen placebogecontroleerde EPHE-SUS-studie werd bij patiënten met een recent myocardinfarct gecompliceerd door hartfalen een gunstig effect van eplerenon gezien op de totale en de cardiovasculaire mortaliteit.

Er zijn geen vergelijkende studies tussen spironolacton en eplerenon; evenmin zijn er rechtstreeks vergelijkende studies met andere middelen voor de aanpak van hartfalen. In een aantal recente richtlijnen wordt het gebruik van aldosteronantagonisten aanbevolen bij *alle* patiënten met persisterende klachten (NYHA II-IV) ondanks behandeling met een ACE-inhibitor en een β -blokker, behalve in geval van contra-indicaties. Toch blijft het belangrijk te benadrukken dat bij het overwegen van een behandeling met aldosteronantagonisten telkens de mogelijke baten en risico's moeten afgewogen worden en dat tijdens de therapie de patiënt strikt moet opgevolgd worden qua elektrolyten en nierfunctie. De aldosteronantagonist moet gestart worden aan een lage dosis en na 4-8 weken kan de dosis verhoogd worden; dit dient te gebeuren onder strikte monitoring van kaliëmie en nierfunctie. De belangrijkste ongewenste effecten van aldosteronantagonisten zijn hyperkaliëmie, deterioratie van de nierfunctie, gynaecomastie en impotentie.

Ivabradine

In de BEAUTIFUL-studie bij personen met stabiele angor en hartfalen, en in de SHIFT-studie bij personen met hartfalen werd met het toevoegen van ivabradine aan standaardbehandeling een kleine vermindering gevonden van het risico van hospitalisatie, maar de mortaliteit werd niet beïnvloed. Post-hoc-analyse van de bekomen resultaten suggereert een mogelijke winst qua mortaliteit in een subgroep van patiënten met een hartfrequentie ≥ 75 slagen/minuut. Er zijn geen vergelijkende studies met behandelingen waarvoor wel een gunstig effect op de mortaliteit werd aangetoond. Ivabradine vervangt dus niet de standaardbehandelingen met bewezen gunstig effect bij hartfalen, maar kan nuttig zijn bij patiënten met een hartfrequentie ≥ 75 slagen/minuut ondanks optimale standaardbehandeling, of bij patiënten die β -blokkers niet verdragen [zie Folia januari 2013]. De belangrijkste ongewenste effecten van ivabradine zijn bradycardie en fosfenen (lichtverschijnselen).

Digoxine

Digoxine heeft slechts een beperkte plaats in de aanpak van hartfalen met of zonder voorkamerfibrillatie. Bij patiënten in sinusritme werd in de DIG-trial geen effect gevonden van digoxine op de mortaliteit; het zou wel het totale aantal hospitalisaties kunnen verlagen bij personen die al behandeld worden met ACE-inhibitoren en diuretica. Het beperkte voordeel van digoxine moet worden afgewogen tegen de mogelijk ernstige ongewenste effecten zoals ritme- en geleidingsstoornissen; monitoring van nierfunctie en serumelektrolyten is noodzakelijk en meting van de plasmaconcentraties van digoxine kan aangewezen zijn, onder meer bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Andere

- **Calciumantagonisten** worden niet aanbevolen voor de behandeling van hartfalen: ze zouden mogelijk de mortaliteit verhogen.
- **Amiodaron** werd beperkt onderzocht bij patiënten met hartfalen zonder voorkamerfibrillatie of -flutter; het is niet duidelijk of het middel de mortaliteit en morbiditeit kan verlagen. Andere antiaritmica (afgezien van β -blokkers), zouden mogelijk een verhoogde mortaliteit veroorzaken en worden afgeraden in geval van hartfalen.
- Voor **anticoagulantia** en **anti-aggregantia** is er evenmin veel evidentie; het is niet duidelijk of ze de mortaliteit en morbiditeit kunnen verlagen.
- In de GISSI-HF-studie werd met **omega-3-vetzuren**, toegevoegd aan optimale behandeling van hartfalen, een statistisch significant, maar klinisch zeer gering voordeel gevonden wat betreft mortaliteit en aantal opnames.
- In 2 studies bij personen met chronisch hartfalen (CORONA en GISSI-HF-statin) werd met **rosuvastatine** geen duidelijke winst aangetoond op mortaliteit en morbiditeit.
- In de recent verschenen ASTRONAUT-studie bleek het toevoegen van de renine-inhibitor **aliskiren** aan de standaardbehandeling van hartfalen niet te leiden tot een lagere mortaliteit of minder ziekenhuisopnames. Hartfalen wordt niet als indicatie vermeld in de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) van aliskiren.

Hartfalen met bewaarde ejectiefractie (EF > 50%)

Ongeveer de helft van de patiënten met hartfalen heeft een bewaarde ejectiefractie. De aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie is slechts zeer beperkt onderzocht; in de overgro-

te meerderheid van de studies over hartfalen werden patiënten met bewaarde ejectiefractie uitgesloten. Algemeen wordt aangenomen dat de niet-medicamenteuze maatregelen dezelfde zijn als bij patiënten met gedaalde ejectiefractie. Wat betreft de medicamenteuze aanpak zijn er een klein aantal studies beschikbaar.

- Diuretica werden niet onderzocht bij personen met bewaarde ejectiefractie.
- Met sommige ACE-inhibitoren en sartanen werd een gunstig effect gevonden op de ernst van de klachten, maar niet op de mortaliteit of het aantal opnames.
- De waarde van β -blokkers bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie is onzeker.
- Een placebogecontroleerde studie met harde eindpunten met spironolacton (TOPCAT) is momenteel lopende. In de Aldo-DHF studie werd geen effect gevonden van toevoegen van spironolacton aan standaardbehandeling wat betreft inspanningstolerantie en levenskwaliteit.
- Uit beperkt onderzoek blijkt digoxine geen daling van de mortaliteit of het aantal opnames te geven bij personen met hartfalen met bewaarde ejectiefractie en zonder voorkamerfibrillatie.
- In een studie van beperkte duur bleek het toevoegen van de fosfodiësterase type 5-inhibitor sildenafil aan standaardbehandeling niet werkzamer dan placebo wat betreft inspanningstolerantie.
- Ondanks het gebrek aan evidentie wordt aanbevolen behandeling met een diureticum in te stellen om de klachten zoals longoedeem tegen te gaan; een ACE-inhibitor of een β -blokker kan overwogen worden.

Nota

De referentielijst en de classificatie van de ernst van hartfalen kunnen geraadpleegd worden via www.bcfi.be

DE EDITIE 2014 VAN HET GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM

De editie 2014 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt binnenkort verspreid. Deze gedrukte versie bevat de specialiteiten gecommmercialiseerd in België op 1 januari 2014. In de elektronische versie van het Repertorium op onze website (www.bcfi.be) zijn de inleidende teksten reeds aangepast aan de gedrukte versie 2014; de specialiteiten op de website worden maandelijks geüpdatet.

- Zoals elk jaar werden de **inleidende teksten van de verschillende hoofdstukken** geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Met deze inleidende teksten wordt getracht de geneesmiddelen te situeren, met hun voor- en nadelen. Ze geven de *state of the art* op farmacotherapeutisch vlak, zonder in te gaan op alle mogelijke details. Voor informatie rond ongewenste effecten en interacties (zie verder) en rond het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding is het selecteren van de klinisch relevante informatie niet altijd gemakkelijk, temeer daar de gezaghebbende bronnen daarover niet altijd unaniem zijn. Meer details over de motivatie en de inhoud van de rubrieken in de verschillende hoofdstukken vindt u in de Inleiding (zie Inl.2).
- De informatie in het Repertorium is uitgebreid, en we trachten elk jaar de leesbaarheid te verbeteren, o.a. door duidelijker **structurering**. Er werd dit jaar bijvoorbeeld ook getracht de **verwijzingen** binnen het Repertorium (dus van het ene hoofdstuk naar het andere) te verbeteren. Het gericht zoeken en vinden van informatie in het Repertorium

zal voor de redactie de komende jaren zeker een aandachtspunt blijven.

- In verband met de **interacties** werden opnieuw een aantal zaken herzien. Deze herzieningen zijn een poging om de aandacht te vestigen op de klinisch meest belangrijke interacties. Dit is niet gemakkelijk en zal ook de komende jaren een aandachtspunt van de redactie blijven.
 - Zoals elk jaar zijn de **CYP- en P-gp-interactietabellen** geüpdatet volgens onze geijkte methodologie beschreven in Inl.2. en Inl.6.3. In onze tabellen zijn de **substraten met een nauwe therapeutisch-toxische marge** (o.a. de antiaritmica, de anti-epileptica, de immuunsuppressiva) nu ook in vet gedrukt aangezien interacties met dergelijke middelen gevaarlijke situaties kunnen uitlokken.
 - De tabel van de interacties met de **vitamine K-antagonisten** (tabel 2a) werd herzien, en enkel de interacties waarvoor goede argumenten bestaan voor klinische relevantie, werden behouden. Als bron werd het standaardwerk *Stockley's Drug Interactions* gebruikt. De farmacodynamische interacties gelden voor alle vitamine K-antagonisten. Voor de farmacokinetische interacties is de meeste informatie beschikbaar voor warfarine, maar deze interacties moeten in de meeste gevallen ook overwogen worden voor acenocoumarol en voor fenprocoumon.
 - De **farmacodynamische interacties** in de rubrieken "Interacties" werden herzien, opnieuw met als bron *Stockley's Drug Interactions*.

Inhoudelijke opmerkingen of suggesties in verband met het Repertorium kunnen steeds gestuurd worden naar redactie@bcfi.be. Opmerkingen in verband met de specialiteiten kunnen gestuurd worden naar

specialiteiten@bcfi.be. Opmerkingen kunnen ook per post gestuurd worden naar BCFI, p/a Campus Heymans, Blok B, 1ste verdieping, De Pintelaan 185, 9000 Gent.

HERZIENE RICHTLIJN OVER DE AANPAK VAN HYPERTENSIE

Recent verscheen de herziene richtlijn over de aanpak van hypertensie opgesteld door de *European Society of Hypertension* en de *European Society of Cardiology*. De vorige editie dateert van 2007. Wat is er nieuw in deze richtlijn?

- In tegenstelling tot vorige versies is de huidige richtlijn onderbouwd met niveaus van bewijskracht en graden van aanbeveling.
- Een van de belangrijkste wijzigingen in de nieuwe richtlijn, is dat nu bij de meeste patiënten met hypertensie, zowel patiënten met laag risico als patiënten met hoog risico (o.a. diabetici, patiënten met chronisch nierlijden), de streefwaarde voor de systolische bloeddruk < 140 mmHg bedraagt; in de vorige richtlijnen werd bij diabetici en andere hoogrisicopatiënten een streefwaarde van < 130 mmHg voorgesteld. Bij 80-plussers blijft de streefwaarde iets hoger (140 à 150 mmHg); bij kwetsbare ouderen dienen de streefwaarden individueel te worden bepaald, in functie van de tolerantie van de patiënt.
- In de richtlijn wordt gesteld dat voor de diastolische bloeddruk de streefwaarde < 90 mmHg bedraagt, tenzij bij diabetici bij wie de streefwaarde < 85 mmHg bedraagt.

- Medicamenteuze behandeling van hoognormale bloeddruk (130-139 mmHg systolisch en/of 85-89 mmHg diastolisch) wordt niet langer aanbevolen.
- Indien medicamenteuze behandeling van hypertensie nodig is, komen volgende klassen van geneesmiddelen in aanmerking: diuretica, β -blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen. Voor eenzelfde bloeddrukdaling geven de antihypertensiva van deze klassen een vergelijkbare reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit. Een bepaald eerstekeuzemiddel wordt niet vooropgesteld, maar de keuze gebeurt in functie van het risicoprofiel van de patiënt en bijkomende specifieke indicaties of contra-indicaties. Centraal werkende antihypertensiva, α -blokkers en de renine-inhibitor aliskiren zijn geen eerstekeuzemiddelen.
- Ook bij gezonde 80-plussers met beproefde hypertensie kan verlagen van de systolische bloeddruk nog nuttig zijn; bij kwetsbare ouderen moet in elk individueel geval bekeken worden of behandeling aangewezen is.

De nieuwe richtlijn is beschikbaar via de website van de *European Society of Cardiology*: www.escardio.org/GUIDELINES-SURVEYS/ESC-GUIDELINES/Pages/arterial-hypertension.aspx

- Er zijn geen nieuwigheden op basis van een nieuw werkzaam bestanddeel.
- De specialiteiten **Hydergine®**, **Ibexone®** en **Stofilan®** op basis van **codergocrine** (syn. dihydroergotoxine), die voorgesteld werden voor de behandeling van centrale vaatstoornissen, zijn uit de markt genomen. Dit gebeurde naar aanleiding van de beslissing van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) om het gebruik van ergotderivaten bij vaatstoornissen, cognitieve stoornissen en neurosensoriële stoornissen, en bij profylaxis van migraine, te beperken, dit omwille van de ongunstig bevonden risico-batenverhouding. Deze aanbeveling berust op een herziening van de gegevens die met deze geneesmiddelen een verhoogd risico van fibrose en ergotisme tonen, terwijl de winst in deze indicaties slecht gedefinieerd is [zie ook www.fagg-afmops.be/nl/news/; bericht van 10/07/13]

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

DE CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID VAN TIOTROPIUM

Tiotropium, een langwerkend anticholinergicum gebruikt bij chronisch obstructief longlijden (COPD), kan worden toegediend via poederinhalatie (Spiriva HandiHaler®) of in doseeraërosol (Spiriva Respimat®). De laatste jaren rezen vermoedens dat tiotropium in doseeraërosol het risico van overlijden verhoogt [zie Folia januari 2012]. Sinds dat artikel in de Folia, verschenen hierover nieuwe publicaties. De studie met de grootste bewijskracht, de TIOSPIR-studie¹ - een gerandomiseerde studie die opgestart was om het vermoeden van verhoogde mortaliteit te onderzoeken - toont bij patiënten behandeld met tiotro-

pium in doseeraërosol geen toename van de mortaliteit en het aantal cardiovasculaire events ten opzichte van patiënten behandeld met tiotropium via poederinhalatie; de studie toonde evenmin een risicotename bij de subpopulatie met cardiovasculair lijden (ongeveer een derde van de geïncludeerde patiënten). Of er een verhoogd risico bestaat met tiotropium ten opzichte van placebo of andere anticholinergica blijft een open vraag. Bij patiënten met instabiel cardiovasculair lijden blijft het voor alle anticholinergica aangewezen om alert te zijn voor het optreden van cardiovasculaire ongewenste effecten zoals aritmieën.

¹ *New Engl J Med* 2013;369:1491-1501 (doi:10.1056/NEJMoa1303342), met editoriaal 1555-6 (doi:10.1056/NEJMe1310107)

