

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Arora RR. New Engl J Med 1999;341:700.	sildenafil + nitroglycerine	acuut myocardinfarct na combinatie sildenafil + nitroglycerine sublinguaal (doseringen onbekend) bij 70-jarige patiënt met angineuze klachten	1F
Webb DJ. J Am Coll Cardiol 2000;36:25-31	sildenafil + ISMN	ISMN + sildenafil vs ISMN + placebo - zittend: - daling systolische BP 41 vs 22 mm Hg - daling diastolische BP 26 vs 13 mm Hg - afname AUEC systolisch 128 vs 46 mm Hg/h - afname AUEC diastolisch 98 vs 25 mm Hg/h - toename hartslag 16 vs 14 bpm (n.s). ISMN+sildenafil vs ISMN+placebo - staand: - daling systolische BP 52 vs 25 mm Hg - daling diastolische BP 29 vs 15 mm Hg - afname AUEC systolisch 166 vs 58 mm Hg/h - afname AUEC diastolisch 110 vs 39 mm Hg/h - toename hartslag 19 vs 17 bpm (n.s.). Regime: ISMN 20 mg 2dd gedurende 5-7 dagen, vervolgens gelijktijdig sildenafil 50 mg of placebo eenmalig; crossover na 7 dagen, bij 16 patiënten met stabiele angina pectoris.	3B
	sildenafil + nitroglycerine	nitroglycerine + sildenafil vs nitroglycerine + placebo: - daling systolische BP 36 vs 26 mm Hg - daling diastolische BP 21 vs 11 mm Hg - afname AUEC systolisch 66 vs 29 mm Hg/h - afname AUEC diastolisch 47 vs 15 mm Hg/h - toename hartslag 16 vs 10 bpm Regime: nitroglycerine sublinguaal 500 µg 1 uur na sildenafil 50 mg eenmalig of placebo, vervolgens na min. 7 dagen nitroglycerine sublinguaal 500 µg 1 uur na 1-malig placebo of sildenafil (crossover), 15 pat.	3B
Parker JD. Crit Care Med 2007;35:1863- 8 Werns SW. Crit Care Med 2007;35:1988- 90 (editorial).	sildenafil + nitroglycerine	nitroglycerine + sildenafil vs nitroglycerine + placebo: - additief hypotensief effect: 4-6 mm Hg extra afname systolische BP met sildenafil tov placebo, bij nitroglycerinedoses t/m 80 µg/min - toename hartslag: 9 bpm extra met sildenafil tov placebo, bij nitroglycerine 120 µg/min - hypotensie bij 26 vs 16 patiënten Regime: sildenafil 100 mg eenmalig of placebo (crossover na 3-7 dagen), 45 min later gevolgd door stijgende doses nitroglycerine iv (5-160 µg/min) bij 34 patiënten.	3B
Kloner RA. J Am Coll Cardiol 2003;42:1855-60 →GIC: deze studie wordt ook beschreven in SPC Cialis	tadalafil + nitroglycerine	additief hypotensief effect tot 24 uur na inname, niet significant op 48-72-96 h na inname nitroglycerine + tadalafil vs nitroglycerine + placebo: - vaker systolische BP <85 mm Hg staand 46vs31% (4h), 31vs21% (8h), 41vs32% (24h) - vaker diastolische BP <45 mm Hg staand 19vs6% (4h), 12vs5% (8h), 16vs8% (24h) - vaker afname systolische BP >30 mm Hg - vaker afname diastolische BP >20 mm Hg Regime: tadalafil 1dd 20 mg gedurende 7 dagen of placebo (crossover na washout van 10-21 dagen), op dag 7 gevolgd door nitroglycerine sublinguaal 0.4 mg op t = 2,4,8,24,48,72,96 uur na laatste dosis tadalafil; 150 vrijwilligers waarvan 25% met diabetes en de rest gezond.	3B

Kloner RA. Am J Cardiol 2003;92:37M-46M	tadalafil + nitroglycerine	nitroglycerine + tadalafil 5 mg vs nitroglycerine + tadalafil 10 mg vs nitroglycerine + placebo: - max. afname systolische BP 36 vs 31 vs 28 mm Hg op dag 1 in eerste 4 h 29 vs 28 vs 28 mm Hg op dag 2 in eerste 4 h - meer hypotensie (systolische BP <85 mm Hg, afname diastolische BP >20 mm Hg) op dag 1; geen verschil op dag 2 Regime: tadalafil 5 of 10 mg + nitroglycerine 0,4 mg sublinguaal bij 51 patiënten.	2B
	tadalafil + ISMN	minimale veranderingen in BP, iets meer uitschieters in hypotensie bij tadalafil Regime: tadalafil 5 of 10 mg + ISMN bij patiënten (n=onbekend) →Conclusie auteurs: 'tadalafil might augment the ISMN-induced decrease in blood pressure. In contrast to sublingual nitroglycerin, the differences in the incidence of outliers between placebo and tadalafil treatment were small.'	1A
	tadalafil of sildenafil + nitroglycerine	additief hypotensief effect tadalafil en sildenafil vs placebo Regime: tadalafil 20 mg, sildenafil 50 mg of placebo, gevolgd door nitroglycerine sublinguaal 0.4 mg bij 48 gezonde vrijwilligers.	1B
Emmick J. European Urology Supplements 2003;1:95 GIC: alleen abstract gepubliceerd	tadalafil of sildenafil + nitroglycerine	nitroglycerine + sildenafil vs nitroglycerine + tadalafil 10 mg vs nitroglycerine + placebo: - hypotensie (staande systolische BP <85 mm Hg) bij 23 vs 23 vs 12 van 49 vrijwilligers Regime: tadalafil 10 mg of sildenafil 50 mg of placebo (crossover) bij 49 gezonde vrijwilligers.	0B
SPC Levitra	vardenafil + nitroglycerine	additief hypotensief effect 1 en 4 uur na toediening vardenafil: extra 8 mm Hg systolische BP-daling tov placebo. Geen versterking hypotensief effect bij toediening nitroglycerine 24 uur na vardenafil 20 mg Regime: vardenafil 20 mg + nitroglycerine sublinguaal 0.4 mg bij 18 gezonde vrijwilligers. Geen additief hypotensief effect bij vardenafil 10 mg 1-24 uur vóór nitroglycerine 0.4 mg sublinguaal, bij 18 gezonde vrijwilligers. Geen informatie bekend over combinatie bij patiënten, daarom gecontraïndiceerd.	1A

Overig	Stof	Effect
ESC Guideline Roffi M. Eur Heart J 2016;37:267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.	nitraten + fillen	ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: geen nitraten bij recent gebruik PDE-remmer (binnen 24 h voor sildenafil of vardenafil en 48 h voor tadalafil), vanwege het risico van ernstige hypotensie. Bron: Schwartz 2010 (zie hieronder).
ACCF/AHA Guideline Anderson JL. Circulation 2013;127:e663-828. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828478ac.	nitraten + fillen	ACCF/AHA Guideline unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: nitraten mogen niet worden toegediend binnen 24 uur na gebruik sildenafil of 48 uur voor tadalafil (bij erectiestoornis). Voor vardenafil is dit niet vastgesteld, maar de bloeddruk is veelal terug op baseline na 24 h. Nitraat gebruik binnen 24 uur na sildenafil of vice versa is geassocieerd met aanzienlijke hypotensie, MI, en zelfs overlijden. Similar concerns apply to tadalafil and vardenafil.

NHG-Standaard Seksuele klachten (eerste herziening). www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-erectiele-disfunctie#noteref-61.	nitraten + fillen	Geen PDE-remmers binnen 24 uur na gebruik van nitraten (aanvalsbehandeling angina pectoris). Als dit toch het geval is: stuur patiënt met spoed naar het ziekenhuis voor medische observatie en hemodynamische controle tot tm 24 uur na de laatste dosis sil- of vardenafil en tm 48 uur na de laatste dosis tadalafil. Wijs een patiënt erop dat hij als er na gebruik van een PDE-5-remmer toch pijn op de borst ontstaat die niet binnen 5 min afneemt, géén nitraat moet innemen, maar direct contact moet opnemen met de huisarts.
Schwartz BG. Circulation 2010;122:88-95. review	nitraten + fillen	Wanneer kun je nitraten geven als PDE-remmer is gebruikt? - Sildenafil toont geen interactie met nitroglycerine, 24 uur na inname sildenafil, mogelijk zelfs al na 4 uur. Geen significant verschil in maximale wijziging baseline BP bij gebruik nitroglycerine 4 uur na sildenafil of placebo. - Vardenafil heeft waarschijnlijk geen interactie met nitraten, 24 uur na inname vardenafil (6x t1/2). - Tadalafil heeft wel interactie met sublinguaal nitroglycerine, 24 uur na inname tadalafil (maar niet na 48uur).
Stehlik J. J Cardiac Fail 2009;15:31-4	sildenafil + ISDN	geen verschil in pulmonale of systemische BP, geen hypotensie/bijwerkingen bij gecombineerd gebruik bij 3 patiënten met hartfalen en pulmonale hypertensie #1 sild 25 mg 3dd + ISDN 20 mg 3dd bij man (58) ged. 2 mnd #2 sild50 mg 3dd + ISDN 40 mg 3dd bij man (64) ged. 8 mnd #3 sild 60 mg 3dd + ISDN 20 mg 3dd bij man (61) ged. 3 mnd
O'Rourke M. Circulation 2000;101:e90	sildenafil + nitroglycerine	verdubbeling effect nitroglycerine binnen 1 uur na toediening sildenafil, effect houdt tot 8 uur aan. Geen verschil in bloeddruk bij combinatie sildenafil 50 mg + 'lage dosering' nitroglycerine transdermaal; Exacte dosering + aantal testpersonen onbekend. → GIC: niet onderbouwend, te weinig gegevens bekend
FDA postmarketing information sildenafil citrate (Viagra).	sildenafil + nitraat	69 overleden patiënten die sildenafil gebruikten, waarvan 12 tegelijkertijd een nitraat. Verband met gelijktijdig nitraatgebruik onduidelijk. → GIC: info uit Stockley, fulltext niet gevonden
SPC Revatio	sildenafil	sildenafil versterkt hypotensieve effect nitraten; geCI.
SPC Cialis/Adcirca	tadalafil	geCI; bij noodzakelijk gebruik nitraat interval t.m. 48 uur na laatste toediening Cialis en onder hemodynamische controle
Spedra (avanafil, ED niet PAH)	avanafil	geCI; als binnen 12 uur na gebruik avanafil een nitraat moet worden toegediend mag dit alleen onder medisch toezicht met passende hemodynamische controle.
SPC Nitro pohl Cedocard iv/oraal	nitroglycerine iv, ISDN	gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden bij gebruik organische nitraten geen PDE-remmer gebruiken.
Viagra FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020895s033lbl.pdf	sildenafil	plasmaspiegel 2 ng/ml na 24 h (Cmax 440 ng/ml) bij inname sildenafil 100 mg 1x bij vrijwilligers. De spiegel na 24h kan 3-8x hoger zijn bij patiënten met gelijktijdig gebruik potente CYP3A4-remmers. Onbekend of nitraten veilig kunnen worden gebruikt na 24 uur.
Brief Pfizer aan medici in NL4-8-1998; betreft: contra-indicatie Viagra: nitraten.	sildenafil + nitraten	in diverse dubbelblinde, placebogecontroleerde studies waarin zowel sublinguaal ingenomen nitraten alsmede ISMN werden gecombineerd met Viagra, had dit bij het merendeel van de onderzochte mannen een plotselinge en langdurige bloeddrukdaling tot gevolg.

Opmerkingen

WFG 2016: in het advies bij erectiestoornis tijdsintervallen noemen is akkoord.

Stockley: interactie is bewezen, klinisch belangrijk, potentieel serieus en mogelijk zelfs fataal.
Sildenafil en nitraten zijn gecontraïndiceerd voor zowel erectiele disfunctie (wanneer beide middelen binnen 24 uur gebruikt worden) als voor pulmonale hypertensie, vanwege het mogelijke risico op hypotensie of myocardinfarct. Vanwege de langere halfwaardetijd van tadalafil moet er volgens de fabrikant na inname van tadalafil 48 uur gewacht worden alvorens een nitraat te gebruiken. Bij angineuze klachten gedurende seksuele activiteit na gebruik van een PDE-5-remmer, ontspan gedurende 5-10 minuten, bij aanhoudende klachten spoedeisende hulp waarschuwen en informeren dat een PDE-5-remmer is gebruikt. In geval van een myocardinfarct, geen nitraten toepassen. Er is geen antidotum dat de interactie tegengaat.
Hansten: combinatie vermijden. Advies hoofdzakelijk gebaseerd op productinformatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	27 september 2016