

Pulmonale hypertensie: Nitraten

7716

cGMP: cyclisch guanosinemonofosfaat;
CI: cardiac index (= CO/lichaamsoppervlak);
CO: cardiac output; hartminuutvolume;
PAH: pulmonale arteriële hypertensie;
PAP: pulmonale arteriële druk;
PRVI: pulmonale vaatweerstand index;
RHC: rechterhartkatheterisatie;
sGC: oplosbaar guanylaatcyclase

Datum literatuursearch: 28-02-2023

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Nitraten kunnen in combinatie met fosfodiësteraseremmers of oplosbare guanylaatcyclasestimulators zorgen voor ernstige hypotensie. Daarom dient deze combinatie vermeden te worden. Patiënten met pulmonale hypertensie worden veelal behandeld met een fosfodiësteraseremmer of oplosbare guanylaatcyclasestimulator, waardoor gebruik van nitraten bij deze patiënten in de meeste gevallen gecontra-indiceerd is. Hier wordt echter op bewaakt middels de interacties.

Er is echter geen bewijs gevonden dat nitraten pulmonale hypertensie verergeren. Verschillende hemodynamische parameters verbeteren zelfs enigszins, maar de klinische relevantie hiervan is onbekend. Indien er geen fosfodiësteraseremmer of oplosbare guanylaatcyclasestimulator in gebruik is, kunnen nitraten worden toegepast bij pulmonale hypertensie.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Nitraten stimuleren guanylaatcyclase in naburige gladde spiercellen. De intracellulaire concentratie van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) neemt hierdoor toe, met als gevolg relaxatie van de gladde spiercellen en vasodilatatie. Hierdoor hebben nitraten een directe vaatverwijdende werking op de bloedvaten, in lage doseringen op de veneuze bloedvaten en in hoge doseringen ook op de arteriële bloedvaten. Nitraten versterken daarmee het hypotensieve effect van fosfodiësteraseremmers. De werking van nitraten wordt beëindigd door het enzym fosfodiësterase. Fosfodiësteraseremmers remmen dit enzym, waardoor de hypotensieve effecten van nitraten door de fosfodiësteraseremmers worden versterkt, met ernstige hypotensie en zelden myocardiinfarct tot gevolg.

Riociguat stimuleert het oplosbaar enzym guanylaatcyclase (sGC), de receptor voor stikstofmonoxide (NO) en zorgt uiteindelijk voor toename van cGMP. (1).

Bij Stichting Health Base wordt bewaakt op zowel de interactie tussen nitraten en fosfodiësteraseremmers en tussen nitraten en riociguat (2).

In de G-Standaard is alleen de interactie tussen nitraten en fosfodiësteraseremmers opgenomen. De interactie tussen riociguat en nitraten is anno 2023 nog niet beoordeeld (1).

1. Informatorium Medicamentorum. Geraadpleegd 03-03-2023.
2. Commentaren Medicatiebewaking. Geraadpleegd 03-03-2023.

PICO

P(atient)	Patiënten met pulmonale hypertensie (pulmonale arteriële hypertensie of chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie)
-----------	---

I(ntervention)	Nitraten (isosorbide-mononitraat, isosorbide-dinitraat, nitroglycerine, nitrolingual)
C(omparison / Control)	Placebo op patiënten zonder pulmonale hypertensie
O(utcome)	Verergering van pulmonale hypertensie*

* Mortaliteit, ziekenhuisopname en transplantaties ten gevolge van pulmonale hypertensie. Daarnaast afname van zes-minutenlooptest, toename van WHO functionele klasse en verergering van rechterventrikeldysfunctie.

Zoektermen:

PUBMED: (pulmonary arterial hypertension OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension) AND ("Isosorbide Dinitrate"[Mesh] OR "Nitroglycerin"[Mesh] OR "Nicorandil"[Mesh] OR "isosorbide-5-mononitrate" [Supplementary Concept])

Filters: Dutch, English, Humans

EMBASE: ('pulmonary hypertension'/mj OR 'chronic thromboembolic pulmonary hypertension'/mj) AND ('isosorbide dinitrate'/mj OR 'isosorbide mononitrate'/mj OR 'glyceryl trinitrate'/mj OR 'nicorandil'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van nitraten op pulmonale hypertensie vergeleken met een ander geneesmiddel.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Sulica R et al. The acute hemodynamic effect of IV nitroglycerin and dipyridamole in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with IV epoprostenol. CHF. 2005;11:139–144 Retrospectieve analyse	Resultaten - In deze studie ondergingen 59 PAH-patiënten rechterhartkatheterisatie (RHC), waarbij hemodynamische parameters zoals gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP), pulmonale vaatweerstand index (PVRI) en hartminuutvolume (cardiac output; CO) werden bepaald. De patiënten ontvingen vervolgens opvolgend i.v. nitroglycerine bolussen van 100 µg/min, max. 300µg gedurende 3 minuten en i.v. dipyridamol 20 ng/kg/min gedurende 5 minuten. Er waren 35 patiënten die daarnaast i.v. epoprostenol (oplopend van 2 ng/kg/min tot een max van 12 ng/kg/min) ontvingen. - Een vasoactief effect werd gezien als een reductie van >20% in mPAP en PVR. Kleinere verschillen worden waarschijnlijk veroorzaakt door variabiliteit in deze parameters. - Nitroglycerine verlaagde mPAP t.o.v. baseline met 5 mmHg (-10%, $p \leq 0,03$) en PVRI met 3 WU/m² (-17%, $p \leq 0,05$). De systemische bloeddruk daalde gemiddeld met 7 mmHg (-8%, $p \leq 0,01$) t.o.v. baseline, waarbij 15 patiënten (25%) een daling van > 10 mmHg hadden. Negen patiënten (15%) hadden een afname in mPAP van > 10 mmHg, waarvan zeven patiënten (12%) een afname hadden in zowel mPAP als PVRI van >20%. - Dipyridamol verlaagde PVRI met 3 WU/m² (-20%, $p \leq 0,01$) t.o.v. baseline en verhoogde de cardiac index (CI) met 0,5 L/min/m² (15%, $p \leq 0,04$). Zes patiënten (10%) hadden een daling in mPAP van > 10 mmHg. Slechts 2 patiënten (3%) hadden een afname in zowel mPAP als PVRI van >20%. - Epoprostenol verlaagde mPAP t.o.v. baseline met 5 mmHg (-10%, $p \leq 0,03$) en PVRI met 6 WU/m² (-39%, $p \leq 0,01$). De CI nam toe met 1,3 L/min/m² (40%, $p \leq 0,0001$). De systemische bloeddruk daalde gemiddeld met 11 mmHg (-12%, $p \leq 0,01$) t.o.v. baseline, waarbij acht patiënten een daling van > 10 mmHg hadden. Twaalf patiënten (34%) hadden een afname in mPAP van > 10 mmHg, waarvan negen patiënten (25%) een afname hadden in zowel mPAP als PVRI van >20%.

	• Er traden geen voorvallen op van hypotensie die verdere behandeling nodig hadden en in alle gevallen keerden de hemodynamische waarden binnen 3-5 minuten na het stoppen van de infusies terug naar baseline. Opmerkingen auteurs • Nitroglycerine en dipyridamol kunnen verlichting bieden in de acute behandeling van PAH. Nitroglycerine doet dit voornamelijk door vasodilatatie en dipyridamol door positief inotrope effecten. Opmerkingen KNMP • De auteurs beschrijven het onderzoek als een retrospectieve analyse. Op basis van het artikel lijkt het echter op een prospectief onderzoek met 3 interventies (i.v. nitroglycerine, i.v. dipyridamol en i.v. epoprostenol), waarvan de data op een later tijdstip zijn geanalyseerd. • Epoprostenol is geregistreerd als behandeling van ernstige pulmonale hypertensie (WHO-klasse III en IV). • De comedatie van deze patiënten is niet beschreven.
Pearl RG et al. Acute hemodynamic effects of nitroglycerin in pulmonary hypertension. Ann Intern Med. 1983;99:9-13 Prospectief onderzoek	Resultaten: • Negen patiënten met ernstige symptomatische pulmonale hypertensie kregen nitroglycerine via i.v. continu infuus toegediend in oplopende dosering totdat systemische hypotensie, aritmie of hoofdpijn optrad. Daarnaast werden vier patiënten met cutaan nitroglycerine (2% nitroglycerine zalf) behandeld. Hemodynamische metingen werden verricht via een katheter in de rechter pulmonale slagader en vergeleken met baseline. Vijf patiënten hadden primaire PH, 3 meerdere pulmonale embolieën en 1 een atrium septum defect. • Bij i.v. toediening nam de mPAP af van 54 ± 5 naar 46 ± 4 mmHg (-15%; $p < 0,01$) en de PVR nam af van 1110 ± 176 naar 665 ± 126 dynes s/cm^5 (-40%; $p < 0,01$). Dit ging gepaard met een toename in CI van $2,09 \pm 0,20$ naar $2,92 \pm 0,30$ L/min/m^2 (+ 40%; $p < 0,01$), als gevolg van een toegenomen slagvolume aangezien de hartslag gelijk bleef. Er was 1 patiënt die geen voordeel ervaarde van nitroglycerine. • Na cutane toediening nam de mPAP af van 57 naar 46 mmHg (-19%; p-waarde niet gegeven) en de PVR af van 1182 naar 676 dynes s/cm^5 (-43%; $p < 0,05$). De CI nam toe van 1,98 naar 2,96 L/min/m^2 (+ 50%; $p < 0,05$), als gevolg van een toegenomen slagvolume. • Zes van de negen patiënten werden met langwerkende nitraten behandeld. Hiervan merkten vijf patiënten gedurende enige tijd een verbetering van hun situatie. Drie patiënten die bedlegerig waren, konden hun dagelijkse activiteiten weer aanvangen. De twee anderen hadden een verbetering in inspanningstolerantie. Drie patiënten overleden echter binnen 2 jaar. Opmerkingen auteurs: • Nitroglycerine kan een effectieve behandeling zijn voor patiënten met ernstige pulmonale hypertensie. Het effect van nitroglycerine komt waarschijnlijk doordat het vaatverwijding van de aders tot stand brengt, waardoor de mPAP en PVR daalt.
Hermiller JB et al. Vasodilators and prostaglandin inhibitors in primary pulmonary	Resultaten • Tien vrouwelijke patiënten met matige tot ernstige primaire pulmonale hypertensie werden behandeld met verschillende vasodilatoren en prostaglandineremmers. Hieronder worden alleen de resultaten van isosorbide dinitraat (10 mg sublinguaal)

hypertension. Ann Intern Med. 1982;97:480-489	besproken. Meting werd gedaan d.m.v. katheterisatie van de longslagader. • Zowel de mPAP als PVR namen significant af t.o.v. baseline ($p < 0,05$) na toediening van isosorbide dinitraat ($n = 9$), zoals te zien in figuur 2 in het artikel. De mate van verlaging valt echter niet uit te lezen. Wanneer isosorbide dinitraat werd gecombineerd met isoproterenol ($n = 9$), was het verschil in PAP niet langer significant en de verlaging in PVR vergelijkbaar met isoproterenol alleen. Opmerkingen auteurs • De effecten van de vasodilatoren en prostaglandineremmers op de primaire pulmonale hypertensie waren minimaal. Ook was er veel variatie in effect tussen de patiënten.
Sahara M et al. New insights in the treatment strategy for pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Drugs Ther. 2006;20:377-386	Case report Resultaten: • Case report van een 56-jarige man met primaire pulmonale hypertensie, NYHA klasse IV. PAP via RHC was 80 mmHg en de patiënt was meerdere keren opgenomen in het ziekenhuis voor PH. Bij de beschreven opname was de PAP 120 mmHg. De patiënt had geen baat bij calciumantagonisten of prostacycline, dus waren beide therapieën wegens bijwerkingen gestaakt. Na start van sildenafil (4dd 25 mg) namen de klachten af (NYHA klasse III) en daalde de PAP naar 100 mmHg. Na 2 maanden werd de patiënt ontslagen uit het ziekenhuis, en de heropname volgde een maand later met een PAP van 130 mmHg. Een fosfodiësteraseremmer type 3 werd gestart (eerst milrinon, later pimobendan) naast sildenafil, maar had geen effect. Sildenafil werd gestaakt vanwege bijwerkingen en nicorandil werd toegevoegd wegens angina-achtige klachten. Dit had wederom weinig effect en de klachten verergerden, waarna sildenafil (4dd 25 mg om de dag) opnieuw werd gestart. Een maand later werd RHC uitgevoerd. De mPAP was afgenomen naar 41 mmHg en de patiënt kon 400 m verder lopen op de 6-minuten looptest dan voorheen. <i>Brain natriuretic peptide</i> was afgenomen naar normaalwaarden (van 520 naar 15 pg/ml). De patiënt werd geclassificeerd als NYHA klasse II en had geen last van bijwerkingen. Dit bleef 2,5 jaar constant. Opmerkingen auteurs: • Er werd geen systemische hypotensie gezien bij toepassing van nicorandil en sildenafil. Mogelijk wordt de combinatie van fosfodiësteraseremmers en nicorandil beter verdragen dan met andere nitraten, vanwege de duale werking (ook een kaliumkanaalopener). Opmerkingen KNMP: • Een toename van 400 m op 6-minutenlooptest is volgens het vastgestelde kader klinisch relevant. • Pimobendan is in Nederland niet geregistreerd.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (European Heart Journal (2022) 43, 3618–3731)	Phosphodiesterase 5 inhibitors and sGC stimulators must not be combined with each other and with nitrates, as this can result in systemic hypotension.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SPC Ikorel (26-02-2021)*	Rubriek 4.3 - Gebruik van fosfodi-esterase-5-remmers, omdat dit kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.5) - Gebruik van oplosbare guanylaatcyclasestimulato(r)s (zoals riociguat), omdat het kan leiden tot een ernstige daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.5)
SPC Nitrolingual Pomspray (24-08-2018)	Rubriek 4.3 Door het veel sterkere hypotensieve effect en de bijbehorende ernstige bijwerkingen (bv. syncopes, paradoxale myocardischemie) mogen bepaalde geneesmiddelen (fosfodiësteraseremmers type 5) die worden gebruikt voor de behandeling van erectiele dysfunctie of pulmonale arteriële hypertensie, niet worden gecombineerd met stikstofmonoxidedonoren (bv. Nitrolingual Pomspray). Rubriek 4.4 Nitroglycerine kan hypoxemie verergeren bij patiënten met longziekte of cor pulmonale.
Isosorbidedinitraat-vaselinecrème 1% FNA, crème voor rectaal gebruik (08-04-2021)	Rubriek 4.4 - Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een hartaandoening. Rubriek 4.5 - Gelijktijdig gebruik van sildenafil, tadalafil of vardenafil is gecontra-indiceerd, omdat dit een plotselinge, ernstige bloeddrukdaling tot gevolg kan hebben.

* Vergelijkbare informatie in Deponit T5 pleister (01-12-2022), Mono-Cedocard Retard 100 (05-07-2021), Promocard 120 Durettes (23-08-2019), Isordil tablet (03-10-2018)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	4 april 2023