

## Indicatie

Angina pectoris en hypertensie.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de geneesmiddelengroep van april 2013 is **diltiazem** als referentiemiddel voor angina pectoris gekozen.(1) Bij deze indicatie gaat de voorkeur uit naar amlodipine, felodipine of nifedipine met gereguleerde afgifte boven diltiazem wegens onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij ouderen en een zeer groot interactiepotentieel. Het gewone preparaat heeft een slecht gebruiksgemak.

Voor de behandeling van hypertensie wordt **diltiazem** niet door Ephor als calciumantagonist van voorkeur geadviseerd om dezelfde redenen.(1)

Diltiazem is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris en hypertensie.(2)

Diltiazem is ook geregistreerd voor de behandeling van chronische anale fissuren (ATC-code C05AE03). Deze indicatie wordt hier niet besproken. Diltiazem is sinds 1973 internationaal in de handel.

Diltiazem is een calciumantagonist met benzothiazepine-structuur.

**Ervaring:** het in RCTs bestudeerde oude patiënten is niet bekend.

### Effectiviteit:

#### Angina pectoris en hypertensie:

Er is geen bewijs voor de effectiviteit op harde eindpunten van diltiazem voor de indicaties angina pectoris en hypertensie bij ouderen.(1) Er zijn 2 kleine studies naar het effect op bloeddrukdaling en de farmacokinetiek bij ouderen en jongeren.(3,4)

**Bijwerkingen:** vaak voorkomende bijwerkingen zijn vaatverwijding (perifeer oedeem), orthostatische hypotensie, maagdarfstoornissen en droge mond. Diltiazem is geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen en kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.(5,6) Van de calciumantagonisten lijkt diltiazem deze symptomen het minst te veroorzaken of te verergeren.

**Interactiepotentieel:** zeer groot met >20 geneesmiddelen(groepen) onder meer door sterke remming van CYP3A4 en remming van de P-glycoproteïne effluxpomp. De belangrijkste contra-indicatie voor de oude patiënt is hartfalen.

**Farmacokinetiek:** de klaring bij ouderen is significant verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd (niet-significant) verlengd bij ouderen ten opzichte van jongeren.(3,4)

**Dosering:** bij oudere patiënten, patiënten met nier-, lever-, of hartinsufficiëntie, patiënten met eerste graads AV-blok en patiënten met een niet-ernstige bradycardie wordt aanbevolen met 2 maal daags 1 tablet 90 mg (180 mg per dag) te beginnen en eventueel daarna de dosering te verhogen.(2)

**Gebruiksgemak:** dosering is voor gewone preparaat is 3-4 maal daags, voor tablet met gereguleerde afgifte 1 maal daags en voor capsule met gereguleerde afgifte 2 maal daags.

Capsule mag geopend worden (korrels heel innemen), tablet met gereguleerde afgifte mag niet worden fijngemalen.

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

## **Praktijkervaring**

### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel (C08DB01) in Nederland (bron: GIP-databank 2016)**

65-74 jaar: 8.454 mannen en 6.192 vrouwen

≥75 jaar: 8.126 mannen en 9.039 vrouwen.

## **Effectiviteit**

### **Angina pectoris:**

Er zijn geen vergelijkbare studies gepubliceerd tussen diltiazem en de overige calciumantagonisten bij de behandeling van ouderen met angina pectoris.

### **Hypertensie:**

In een studie werd oraal (120mg) diltiazem vergeleken tussen 13 ouderen (gemiddelde leeftijd  $68 \pm 4$  jaar) en 10 jongeren ( $30 \pm 5$  jaar) met essentiële hypertensie.(3) Maximale daling van de gemiddelde bloeddruk (mean blood pressure) bedroeg  $113 \pm 10$  naar  $97 \pm 10$  mmHg bij ouderen en  $109 \pm 11$  naar  $97 \pm 8$  mmHg bij jongeren. De hartfrequentie daalde alleen significant bij de ouderen (van  $75 \pm 10$  naar  $65 \pm 11$  slagen/min,  $p < 0.01$ ). In een andere studie van dezelfde groep werden 12 ouderen (65-83 jaar) vergeleken met 12 jongeren (30-39 jaar) met hypertensie.(4) Zowel de systolische als diastolische bloeddruk daalde significant en meer uitgesproken bij ouderen. De hartslag daalde bij beide groepen.

Er zijn geen vergelijkbare studies gepubliceerd tussen diltiazem en de overige calciumantagonisten bij de behandeling van ouderen met hypertensie.

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?**

Niet bekend.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet bekend.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Een grotere bloeddrukdaling en significante daling van de hartfrequentie bij ouderen in vergelijking met jongeren.(3,4)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen?**

In een prospectieve studie werd de associatie tussen calciumantagonisten en een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen onderzocht.(5) In totaal werden 1636 hypertensieve patiënten (leeftijd  $\geq 68$  jaar) behandeld met een ACEremmer, bètablokker of calciumantagonist. Het risico op een gastro-intestinale bloedingen was met calciumantagonisten hoger in vergelijking met bètablokkers. De risico's voor diltiazem, nifedipine en verapamil waren niet significant verschillend. De auteurs van deze studie concludeerden dat het gebruik van calciumantagonisten bij oude patiënten is geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen.

Diltiazem kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.(6) Van de retrospectief onderzochte calciumantagonisten lijkt diltiazem het minst deze symptomen te veroorzaken of te verergeren. Van de 130 patiënten met reeds bestaande gastro-intestinale symptomen rapporteerden 12,5% behandeld met diltiazem een toename van deze klachten, gevolgd door verapamil (29,6%), felodipine (53,6%), nifedipine (53,6%) en amlodipine (61,3%). Van de 241 patiënten zonder bestaande gastro-intestinale symptomen rapporteerde 30,7% deze klachten met diltiazem gevolgd door felodipine (32,0%), amlodipine (35,8%), nifedipine (36,5%) en verapamil (39,1%).

Het number needed to harm is niet bekend.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn vaatverwijding (vooral perifeer oedeem), orthostatische hypotensie, maagdarfstoornissen zoals dyspepsie, maagpijn, misselijkheid, droge mond, obstipatie en diarree het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid en asthenie belangrijk. Van de zelden (0,01-0,1%) voorkomende bijwerkingen is gingiva hyperplasie belangrijk. Van de zeer zelden ( $< 0,01\%$ ) voorkomende bijwerkingen zijn symptomatische bradycardie, sino-atriaal blok, AV-blok, palpitaties, (congestief) hartfalen en extrapiramidale symptomen het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

### **Anticholinerge effecten**

Diltiazem kan vaak (1-10%) droge mond en obstipatie veroorzaken.

### **Delier**

Niet bekend.

### **Duizeligheid**

Diltiazem kan soms (0,1-1%) duizeligheid veroorzaken.

### **Valneiging en/of motorische functie**

Diltiazem kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie, soms (0,1-1%) duizeligheid, asthenie en zeer zelden ( $< 0,01\%$ ) extrapiramidale bijwerkingen veroorzaken. Deze

bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### **Sedatieve effecten**

Niet bekend.

### **Orthostatische effecten**

Diltiazem kan vaak (1-10%) orthostatische hypertensie veroorzaken.

### **Effect op voedselinname**

Diltiazem kan vaak (1-10%) maagdarfstoornissen zoals dyspepsie, maagpijn, misselijkheid, droge mond, obstipatie, diarree en zelden (0,01-0,1%) gingiva hyperplasie veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

### **Hemostase**

Niet bekend.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Diltiazem kan vaak (1-10%) vaatverwijding, orthostatische hypotensie en zeer zelden (< 0,01%) symptomatische bradycardie, sino-atriaal blok, AV-blok, palpitaties en (congestief) hartfalen veroorzaken.

### **Cognitie**

Niet bekend.

## **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Vaak voorkomende bijwerkingen van belang voor de oudere patiënt van diltiazem zijn vaatverwijding (perifeer oedeem), orthostatische hypotensie, maagdarfstoornissen zoals dyspepsie, maagpijn, misselijkheid, droge mond, obstipatie en diarree. Diltiazem is geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen en kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren. Van de calciumantagonisten lijkt diltiazem deze symptomen het minst te veroorzaken of te verergeren.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Ja, diltiazem heeft een zeer groot interactiepotentieel met >20 geneesmiddelen (groepen) onder meer door sterke remming van CYP3A4.

Het risico op myopathie is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van simvastatine, atorvastatine met diltiazem. Geadviseerd wordt om simvastatine of atorvastatine door een andere statine te vervangen.

Het effect van midazolam of alprazolam kan worden versterkt en verlengd door gelijktijdig gebruik van diltiazem.

Door het gebruik van diltiazem kan de ciclosporineconcentratie stijgen. Het mogelijke gevolg is nefrotoxiciteit. Gelijktijdig gebruik wordt ontraden.

De concentratie van erythromycine en claritromycine kan stijgen met als mogelijk gevolg ernstige hartritmestoornissen.

De ivabradineconcentratie kan stijgen met als gevolg extra vertraging van de hartslag.

De concentratie van diltiazem kan stijgen door gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers.

Diltiazem een remmer van de P-glycoproteïne effluxpomp. Hierdoor kan de concentratie van onder meer colchicine, digoxine en dabigatran worden verhoogd.

Bij gelijktijdig gebruik van lithium neemt de kans op neurotoxiciteit door lithium toe.

Bij de eerste dosis van een alfablokker kan de bloeddruk plotseling dalen. Bij toevoeging van een calciumantagonist kan dit effect worden versterkt.

Bij combinatie van bètablokkers en diltiazem kan de hartslag trager of onregelmatiger worden doordat beide middelen de prikkelgeleiding en de contractiekracht van het hart verminderen. Hierdoor kunnen bradycardie of asystolie optreden.

Contra-indicaties voor het gebruik van diltiazem zijn: tweede- of derdegraads AV-blok, sick-sinussyndroom, ernstige bradycardie (hartfrequentie < 40 slagen/min), linkerventrikelfalen met pulmonale stuwings. Het gebruik van dantroleen en ivabradine is gecontra-indiceerd.

## **Farmacokinetiek**

Diltiazem wordt snel en bijna volledig gemetaboliseerd, vooral door CYP3A enzymen.

Minder dan 5% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine en ongeveer 65% voornamelijk als diltiazem en metabolieten met de feces.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee, alleen met intraveneus (iv) diltiazem.(3,4) Na een iv dosis van 25 mg was de klaring  $13 \pm 4$  ml/min/kg bij de ouderen en  $23 \pm 7$  bij de jongeren ( $p < 0.05$ ) en na 50 mg iv  $16 \pm 6$  en  $21 \pm 12$  ml/min/kg ( $p < 0.05$ ).

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Na 120 mg oraal diltiazem was de klaring bij ouderen  $22 \pm 9$  en bij jongeren  $35 \pm 14$  ml/kg/min ( $p < 0.02$ ). Er waren geen leeftijd gerelateerde verschillen in het verdelingsvolume. De eliminatiehalfwaardetijd was  $4.7 \pm 1.5$  uur bij ouderen en  $3.3 \pm 1.8$  uur bij de jongeren ( $p = 0.08$ ).(3)

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

De biologische beschikbaarheid is 40% (door een niet-lineaire kinetiek kan deze bij herhaalde toediening toenemen) door uitgebreid first-pass-effect. Capsules met gereguleerde afgifte van diverse generieke fabrikanten hebben een gemiddelde biologische beschikbaarheid van 35%. Door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen kan de biologische beschikbaarheid hoger zijn met kans op een groter effect en meer bijwerkingen.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

## **Dosis**

Gewoon preparaat: 3-4x daags.

Tablet met gereguleerde afgifte: 1x daags.  
Capsule met gereguleerde afgifte: 2x daags.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Een grotere bloeddruk daling en significante daling van de hartfrequentie met 120 mg diltiazem bij ouderen in vergelijking met jongeren.(3,4) Bij oudere patiënten wordt aanbevolen met 2 maal daags 1 tablet 90 mg (180 mg per dag) te beginnen en eventueel daarna de dosering te verhogen.(2)

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt aanbevolen met 2 maal daags 1 tablet 90 mg (180 mg per dag) te beginnen en eventueel daarna de dosering te verhogen.(2)  
Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring >10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van diltiazem niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring <10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.(7)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij patiënten met leverinsufficiëntie wordt aanbevolen met 2 maal daags 1 tablet 90 mg (180 mg per dag) te beginnen en eventueel daarna de dosering te verhogen.(2)

### **Gebruiksgemak**

Gewoon preparaat: 3-4 maal daags.  
Tablet met gereguleerde afgifte: 1 maal daags.  
Capsule met gereguleerde afgifte: 2 maal daags.

Capsule met gereguleerde afgifte mag geopend worden (korrels heel innemen).  
Tablet mag fijngemalen worden. Tablet met gereguleerde afgifte mag niet fijngemalen worden.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

### **Patiënten informatie in de bijsluiter**

#### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Bij ouderen kan de hoeveelheid diltiazemhydrochloride in het plasma verhoogd zijn.(2)

### **Stoppen van de medicatie**

#### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Overweeg diltiazem geleidelijk te stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(8)

### **Referenties**

1. <http://ephor.nl/media/1064/calciumantagonisten - rapport definitief.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter diltiazem:  
[https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P2\\_RESPPG,P2\\_SORT,P2\\_AS\\_ATC:H,NL,10,PRODA,C08DB01](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,C08DB01)

3. Schwartz JB, Abernethy DR. Responses to intravenous and oral diltiazem in elderly and younger patients with systemic hypertension. Am J Cardiol. 1987 May 1;59(12):1111-7.
4. Montamat SC, Abernethy DR. Calcium antagonists in geriatric patients: diltiazem in elderly persons with hypertension. Clin Pharmacol Ther. 1989 Jun;45(6):682-91.
5. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, et al. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. Lancet 1996; 347: 1061-1065.
6. Hughes J, Lockhart J, Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? Br J Clin Pharmacol 2007; 64(1):83-89.
7. Monografie diltiazem Informatarium Medicamentorum:  
<http://kennisbank.knmp.nl>
8. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. J Am Geriatr Soc 2008; 56(10):1946-52.