**Candesartan C09CA06 mei 2025**

**Indicatie**

* Behandeling van essentiële hypertensie
* Behandeling van hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (HFrEF, linker ventrikel ejectiefractie ≤ 40%) wanneer ACE-remmers niet verdragen worden of als toegevoegde medicatie bij ACE-remmers bij patiënten met symptomatisch hartfalen, ondanks een optimale behandeling, wanneer mineralocorticoïd receptorantagonisten (MRA’s) niet verdragen worden
* Start criterium: start een antihypertensivum bij herhaalde systolische bloeddruk > 150 mm Hg en diastolische bloeddruk >70 mm Hg en indien leefstijlmaatregelen onvoldoende effect hebben. Specifieke omstandigheden die pleiten voor kiezen van een ACE-remmer of angiotensine II receptor blokker (ARB) als bloeddrukverlager: verhoogde albuminurie, eerder myocardinfarct/coronairlijden, hartfalen, atriumfibrilleren, diabetes mellitus.(3)

**Standpunt Ephor en samenvatting**

Candesartan wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van hypertensie en hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF), wegens aangetoonde effectiviteit, gebruiksgemak, ervaring en gunstig bijwerkingenprofiel. Wel dient rekening gehouden te worden met een groot interactiepotentieel: met name i.c.m. andere middelen die de nierfunctie kunnen verminderen of het kalium kunnen verhogen of i.c.m. renaal geklaarde middelen met een smalle therapeutische breedte.

**Dosering:**

*Primaire hypertensie (4, 8, 16 en 32 mg)*

Startdosis 8 mg eenmaal daags, indien nodig (op geleide van bloeddrukverlagend effect) verhogen tot 16 of 32 mg eenmaal daags. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk. Een startdosis van 4 mg kan worden overwogen bij patiënten met een risico op hypotensie, zoals bij mogelijke intravasculaire volumedepletie.(1)

*Hartfalen (4, 8, 16 en 32 mg)*

Startdosering: 4 mg eenmaal daags. Het titreren tot eenmaal daags 32 mg moet plaatsvinden met telkens een interval van minimaal twee weken, tot de hoogst verdraagzame dosis. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.(1)

**Gebruiksgemak:**

Candesartan wordt éénmaal daags gedoseerd. Ronde tabletten van 4 mg, 8 mg, 16 mg en 32 mg éénmaal daags. De tabletten hebben een breukgleuf en mogen vermalen worden.

**Stoppen van de medicatie:**

Bij ouderen met een gering geschatte resterende levensverwachting kan overwogen worden om te stoppen met bloeddrukverlagende medicatie. Een systolische bloeddruk van 160-190 mmHg wordt bij een levensverwachting van <2 jaar acceptabel geacht, mits er geen klachten zijn. Bouw stapsgewijs af onder monitoring van de bloeddruk en tekenen van hartfalen. Stop angiotensine II-antagonisten bij patiënten met klinisch relevante hyperkaliëmie (> 5,5 mmol/l). Stop de combinatie aldosteron antagonist met kaliumspaarder zonder regelmatige controle van de kaliumconcentratie. Stop de combinatie van ACE-remmer met angiotensine II-antagonist. Overweeg verlagen of staken angiotensine II-antagonisten bij orthostatische hypotensie.(4)

**Ervaring:** het aantal in RCT’s bestudeerde ouderen met hypertensie is groot (>1000); het aantal in RCT’s bestudeerde ouderen met hartfalen is groot (>1000).

**Effectiviteit**:

*Placebogecontroleerde hypertensie studies*

Ten opzichte van placebo verlaagde candesartan de systolische en diastolische bloeddruk significant (14 en 8 mmHg, respectievelijk; p≤0,001).(5)

In een 3,7 jaar durende prospectieve studie was er significant meer verlaging van de bloeddruk ten opzichte van placebo: SBD -4 en DBD -2 mmHg (p<0,001).(6) Subgroep analyse liet zien dat de gemiddelde bloeddrukdaling met candesartan vergeleken met placebo vergelijkbaar was in patiënten van 70-79 jaar (SBD/DBD: -3,8/-1,9 mmHg) en 80-89 jaar (SBD/DBD: -3,6/-1,6 mmHg).(8)

*Actief gecontroleerde hypertensie studies*

Na 24 weken was er geen significant verschil in bloeddrukdaling tussen candesartan en hydrochloorthiazide.(9) Candesartan gebruik was geassocieerd met een vergelijkbare bloeddrukdaling als met gebruik van felodipine (10) en lisinopril.(11)

*Placebo gecontroleerde studie hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF)*

Bij ouderen 65-75 jaar en ouderen ≥75 jaar was candesartan geassocieerd met een significant lager risico op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen vergeleken met de controle. In de leeftijdscategorie <65 jaar was deze associatie niet significant.(16) De sterfte door alle oorzaken was in beide studies niet significant verschillend van placebo.(14)

**Bijwerkingen:**

*Hypertensie*

Vaak >1% voorkomende bijwerkingen bij hypertensie: (draai-) duizeligheid, hoofdpijn, luchtweginfecties.

In een klinische studie waren de meest voorkomende bijwerkingen voor candesartan en hydrochloorthiazide duizeligheid en hoofdpijn. De incidentie van bronchitis was hoger voor candesartan (7,3%) dan voor hydrochloorthiazide (4,8%). Hypokaliëmie en hyperurikemie werden niet gevonden bij candesartan maar wel bij hydrochloorthiazide (8.1 en 6,5%, respectievelijk).(9)

*Hartfalen*

Vaak (>1%) voorkomende bijwerkingen zijn hypotensie, hyperkaliëmie, verminderde nierfunctie (inclusief nierfalen).(1)

**Interactiepotentieel:**

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen (-groepen).

**Farmacokinetiek:**

De Cmax en de AUC van candesartan zijn hoger bij ouderen (> 65 jaar) dan bij jongere volwassenen.(1)

**Uitgebreide tekst**

**Dosis**

*Primaire hypertensie (4, 8, 16 en 32 mg)*

De aanbevolen startdosis is 8 mg eenmaal daags. Het grootste bloeddrukverlagend effect wordt binnen 4 weken bereikt. Als de bloeddruk niet adequaat onder controle komt, kan de dosis worden verhoogd (op geleide van bloeddrukverlagend effect) tot 16 mg of tot een maximale dosering van 32 mg.(1)

Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk. Een startdosis van 4 mg eenmaal daags kan worden overwogen bij patiënten met een risico op hypotensie, zoals bij mogelijke intravasculaire volumedepletie.(1)

*Hartfalen (4, 8, 16 en 32 mg)*

Startdosering: 4 mg eenmaal daags. Het optitreren moet plaatsvinden met telkens een interval van minimaal twee weken, tot de hoogste dosis die door de patiënt wordt verdragen. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.(1)

Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen dient altijd de nierfunctie te worden gecontroleerd (oa serum creatinine en serum kalium). Candesartan kan worden gegeven met andere behandelingen voor hartfalen inclusief ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van deze geneesmiddelen. Gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum en candesartan wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico’s.(1)

**Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?**

Nee.(1)

**Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Nee.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan, is de aanvangsdosering 4 mg. De dosis dient getitreerd te worden op geleide van het bloeddrukverlagend effect. Er is beperkte ervaring bij patiënten met een zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 ml/min).(1)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Candesartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase. Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosering van 4 mg eenmaal daags aanbevolen. De dosering kan worden aangepast op geleide van het effect.(1)

**Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie en toediening**

Candesartan wordt éénmaal daags gedoseerd. Er bestaan ronde tabletten 4 mg, 8 mg, 16 mg en 32 mg éénmaal daags. De tabletten hebben een breukgleuf om gehalveerd te kunnen worden en mogen vermalen worden.

Candesartan moet met water worden ingenomen, en kan onafhankelijk van de maaltijd (met of zonder voedsel) ingenomen worden.(1)

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**
Nee.

**Stoppen van de medicatie**

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

Bij een gering geschatte resterende levensverwachting kan overwogen worden om te stoppen met bloeddrukverlagende medicatie. Een systolische bloeddruk van 160-190 mmHg zonder klachten lijkt bij een korte levensverwachting van <2 jaar acceptabel(4), hoewel er aanwijzingen zijn dat in patiënten in het verpleeghuis met een dementie het staken van anti-hypertensieve therapie geassocieerd is met slechtere uitkomsten dan het continueren ervan. (21)

Stop angiotensine II-antagonisten bij patiënten met klinisch relevante hyperkaliëmie (> 5,5 mmol/l). Stop de combinatie aldosteronantagonist (spironolacton, eplerenon) met kaliumspaarder (ACE-remmer, angiotensine II-antagonist, amiloride of triamtereen) zonder regelmatige controle van de kaliumconcentratie. Stop de combinatie van ACE-remmer met angiotensine II-antagonist. Overweeg verlagen of staken angiotensine II-antagonisten bij orthostatische hypotensie.(4)

**Ervaring**

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

Hypertensie: >65 jaar: 1008 mannen en 1740 vrouwen

Hartfalen: 65-75 jaar: 592 mannen en 208 vrouwen; >75 jaar: 329 mannen en 116 vrouwen.

**Praktijkervaring**

**Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2021)**

65-75 jaar: 18.414 mannen en 18.036 vrouwen.

≥75 jaar: 17.798 mannen en 25.139 vrouwen.

Candesartan is sinds 1997 internationaal in de handel. (1)

**Effectiviteit**

**Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

*Placebogecontroleerde hypertensie studies*

In een RCT (n=97; 65-82 jaar; 52% man) werden patiënten met essentiële hypertensie (WHO-graad I of II) met liggende diastolische bloeddruk van 95-114 mmHg na een placebo-inloop van 4-8 weken behandeld met candesartan (8-16 mg; n=96; 65-85 jaar; 47% man) of placebo.

Na 12 weken was de gemiddelde verlaging van de diastolische bloeddruk ten opzichte van placebo 7,5 mmHg (95% betrouwbaarheidsinterval 3,6-11.4 mmHg; P < 0,001). De systolische bloeddruk nam af met 13,6 mmHg (95% betrouwbaarheidsinterval 6,9-20,2 mmHg; P = 0,001).(5)

In een prospectieve RCT (SCOPE studie) werden patiënten met hypertensie (SBD 160–179 mmHg en/of DBD 90–99 mmHg; gem. 76 jaar; 65% vrouw) gedurende 3,7 jaar behandeld met candesartan (8-16 mg; n= 2477; 21% >80 jaar) of placebo (n=2460; 27% >80 jaar). Indien nodig werd aanvullende antihypertensieve behandeling toegepast, voornamelijk thiazide. Candesartan-gebruik was geassocieerd met een gemiddelde bloeddrukdaling van -22,1/-11,2 mmHg (SBD/DBD), significant meer dan de bloeddrukdaling in de placebogroep (-18,4/-9,4 mmHg (SBD/DBD); p<0,001).(6)

Het primaire eindpunt in deze studie was een samengesteld MACE (Major Adverse Cardiovascular Event) eindpunt van cardiovasculaire dood, niet-fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct; secundaire eindpunten waren cardiovasculaire dood, niet-fatale en fatale beroerte en myocardinfarct.

Behandeling met candesartan verlaagde het risico op het optreden van een eerste MACE uitkomst t.o.v. placebo niet (RR 10,9%; 95% CI -6,0-25,1; p=0,19). Alleen het risico op niet-fatale beroerte was significant verminderd in de candesartan groep vergeleken met placebo (RR 27,8%; 95% CI, 1,3-47,2; P = 0,04); het risico op alle beroertes verschilde niet van placebo (RR 23,6%; 95% CI; 20,7-42,1; p=0,056).

Uit een subgroep analyse van de SCOPE studie bij geïsoleerde systolische hypertensie bleek dat bloeddruk was afgenomen met 22/6 mm Hg voor candesartan en met 20/5 mmHg voor de controle groep; het verschil tussen candesartan en de controle was niet significant (afname 2/1 mm Hg; p=0,101 en 0,064). In totaal traden er 20 hartinfarcten op met candesartan (7,2/1000 patiëntjaar), waarvan 3 met fatale afloop en 35 in de controlegroep (12,5/1000 patiëntjaar) waarvan 7 met fatale afloop. Het relatieve risico op een fataal hartinfarct was niet significant verlaagd met candesartan (RR=0,4; 95% CI 0,12-1,71; p=0,24) en ook niet voor een hartinfarct zonder fatale afloop (RR=0,6; 95% CI 0,33-1,12; p=0,11). Voor het gecombineerde eindpunt hartinfarct met of zonder fatale afloop was het relatieve risico ook niet significant verlaagd met candesartan ten opzichte van de controle (RR=0,58; 95% CI 0,33-1,00; p=0,05). Gecorrigeerd voor uitgangsrisico was er sprake van een significante risico reductie (RR=42%; p=0,049). Er waren geen significante verschillen tussen beide behandelingsgroepen voor wat betreft andere cardiovasculaire eindpunten of overlijden door alle oorzaken.(7)

Subgroep analyse van deze SCOPE studie liet zien dat de gemiddelde bloeddrukdaling voor de candesartan groep vergelijkbaar was met de placebo groep bij de 70-79 jarigen (SBD/DBD: -3,8/-1,9 mmHg) en de 80-89 jarigen (SBD/DBD: -3,6/-1,6 mmHg).(8)

*Placebo gecontroleerde studies naar kwaliteit van leven en cognitie*

In een multicenter RCT werden oudere patiënten met hypertensie (n=2850, gem. 167/91 mmHg; gem. 76 jaar; 56% >56 jaar; 64% vrouw; gemiddelde follow-up duur 3.7 jaar) behandeld met candesartan (8-16 mg; n=1428), of placebo (n=1422) met andere antihypertensiva (voornamelijk diuretica, bètablokkers en calciumantagonisten) naar behoefte toegevoegd ter bloeddrukregulatie (n=1422).

Het doel was om de kwaliteit van leven te onderzoeken tijdens de behandeling. Hiertoe werden drie gevalideerde vragenlijsten gebruikt: de PGWB (Psychological General Well-Being, bestaande uit de onderdelen angst, stemming, algehele gezondheid, welbevinden, zelfbeheersing en vitaliteit), de SSAP (Subjective Symptoms Assessment met als onderdelen perifere circulatie symptomen, cardiale symptomen en duizeligheid) en de EuroQoL Health Utility Index (EuroQoL).

In beide behandelgroepen was de kwaliteit van leven in het algemeen goed, zowel bij aanvang als tijdens follow-up. Candesartan gaf op enkele onderdelen een betere score dan de controle: PGWB-angst (-0,5 vs -1,0; P=0,01), PGWB Positief welzijn (-0,8 vs -1,1; P=0,04), SSAP Cardiale symptomen (0,03 vs 0,10; P=0,03), en EuroQoL Huidige gezondheid (-3,1 vs -5,3; P=0,008).(17)

In een sub-studie van de SCOPE studie (Study on Cognition and Prognosis in Elderly) werden ouderen met hypertensie (76± jaar, bloeddruk 165±8/88±7 mmHg; 54% vrouw) behandeld met candesartan (8-16 mg eenmaal daags) of placebo gedurende gemiddeld 44 maanden. Aanvullende antihypertensieve therapie was toegestaan in beide groepen.

Cognitieve functie werd gemeten met behulp van verschillende tests op het gebied van geheugen en herkenning, reactietijd, werkgeheugen (ruimtelijk en numeriek), snelheid van herkenning, uitvoeringsfunctietests, verbale vloeiendheid (fluency). Gegevens van jaarlijkse beoordelingen werden gebruikt om individuele afnamecoëfficiënten te berekenen. Het bloeddrukverschil tussen de groepen bij de afsluiting van het onderzoek was 8/3 mm Hg (p<0,001) met een significant lagere bloeddruk voor candesartan. Candesartan was geassocieerd met significant minder achteruitgang in aandacht ten opzichte van controle (0,004 versus 0,036; p=0,04) en episodisch geheugen (0,14 versus 0,22; p=0,04). Er was geen significant verschil in de afname van de snelheid van cognitie (-2,3 vs -17,4; p=0,15), de spreiding was met name groot voor placebo. Er waren geen verschillen in werkgeheugen (0,0014 versus 0,0010; p=0,90) of executieve functie (0,0031 versus 0,0023; p=0,95). De effectgroottes waren gering tot matig.(18)

*Actief gecontroleerde hypertensie studies*

In een RCT werden patiënten met hypertensie (SBD 179±16 mmHg; DBD 102±5 mmHg) behandeld met candesartan (8 of 16 mg; n=123; 79±3 jaar; 65% vrouw) of hydrochloorthiazide (12,5 of 25 mg; n=62; 78±3 jaar; 58% vrouw). Na 24 weken was de gemiddelde verandering in DBD vergelijkbaar voor candesartan (-12,0 mmHg (95% CI: -10,4 tot -13,6) en voor hydrochloorthiazide (-11,4 mmHg (95% CI: -9,3 tot -13,6); p>0,2. Ook de gemiddelde SBD verandering was vergelijkbaar tussen candesartan (-16,3 mmHg (95% CI: -13,3 tot -19,2) en hydrochloorthiazide (-18,8 mmHg (95% CI: -14,8 tot -22,9); p > 0,20.(9)

In een cross-over RCT werden patiënten met hypertensie (n=31; 77±1 jaar; 10% vrouw) in 4 opeenvolgende perioden van 4 weken behandeld met placebo, candesartan (16 mg), felodipine (5 mg) en een combinatie van beide. Candesartan gebruik was geassocieerd met een significante verlaging van de ambulante 24-uurs bloeddruk ten opzichte van placebo (SBD -12,2±2,6 mmHg/DBD -7,5±1,8 mmHg; p<0,001), en vergelijkbaar met felodipine (SBD -11,9±2,2mmHg/DBD -5,7±1,4 mmHg). De combinatie verlaagde de bloeddruk significant meer dan de beide behandelingen apart (SBD -21,0±2,1 mmHg/DBD -11,2±1,2 mm Hg; p<0,005). Voor candesartan bereikte 42% van de deelnemers het gewenste resultaat (een SBD ≤150 mmHg en een verlaging van ≥10 mmHg), voor felodipine 26% en voor de combinatie 71%.(10)

In een andere cross-over RCT werden patiënten met hypertensie (n=23; 76±8 jaar; 4% vrouw) in 6 opeenvolgende perioden van 4 weken behandeld met placebo, candesartan (16 of 32 mg), lisinopril (20 of 40 mg) en een combinatie van candesartan (16 mg) en lisinopril (20 mg). De gemiddelde bloeddruk van de deelnemers bij studie-start was RR 160±14/88±8 mmHg.

Alle enkelvoudige behandelingen verlaagden de bloeddruk in gelijke mate. Een plateau-effect werd bereikt met candesartan 16 mg en lisinopril 20 mg. SBD voor de combinatie van candesartan 16 mg met lisinopril 20 mg was lager dan bij elke monotherapie (candesartan 16 mg: 3,8 mmHg; p=0,002; candesartan 32 mg: 6,4; p=0,0003; lisinopril 20 mg: 2,9; p=0,05; lisinopril 40 mg: 3,3; p=0,003).

De extra bloeddrukdaling met de combinatie bleek het gevolg te zijn van de werving van non-responders (niet van een additief effect bij de meeste patiënten). De DBD voor de combinatie verschilde niet significant van die van de monotherapieën.(11)

*Actief gecontroleerde hypertensie studies met nierinsufficiëntie*

In een prospectieve open label studie werden patiënten met hypertensie en nierinsufficiëntie gedurende gemiddeld 3 jaar behandeld met candesartan (n=33; 67±3 jaar; 39% vrouw; SBD/DBD 143±4/78±5 mmHg) of conventionele antihypertensivum behandeling (n=34; 66±4 jaar; 44% vrouw; SBD/DBD 144±7/ 78±4 mmHg). De bloeddruk werd verlaagd van 143.2±4.3/78.3±4.8 naar 133.8±5.3/ 73.1±3.8 mmHg voor candesartan en van 143.9±6.8/78.1±4.2 naar 132.6±5.4/74.5±4.4 mmHg in de actieve controlegroep, gemiddelde verlaging was resp. 10/5 mmHg en 11/3 mmHg, het verschil was niet significant. De serum creatinine concentratie en de glomerulaire filtratie snelheid bij mensen zonder hart- en vaatziekten aan het eind van de 3-jaars follow-up was vergelijkbaar voor candesartan en actieve controle. Bij mensen met hart- en vaatziekten waren serum creatinine, ureum en GFR significant hoger bij actieve controle dan met candesartan. Er was geen significant verschil in de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen (12/36 vs. 7/34).(12)

*Placebogecontroleerde studie in hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF)*

In een RCT (CHARM-alternative) werden patiënten met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF; LVEF gem. 30% en NYHA klasse II-IV; NYHA klasse II 48%, III 49% en IV 4%) en een intolerantie voor ACE remmers, behandeld met candesartan (4-32 mg; n=1013; 66±11 jaar; 32% vrouw) of placebo (n=1015; 67±11 jaar; 32% vrouw). Na 34 maanden verlaagde candesartan ten opzichte van placebo significant het risico op cardiovasculaire sterfte of ongeplande ziekenhuisopname i.v.m. chronisch hartfalen (CHF) (RR 0,77; 95% CI: 0,67-0,89; p=0,0004) en ziekenhuisopname i.v.m. CHF (RR 0,68; 0,57-0,81; p<0,0001), maar niet voor cardiovasculaire sterfte (RR 0,85; 95% CI 0,71-1,02; p=0,072). Het adjusted relatieve risico voor cardiovasculaire sterfte was wel significant lager (aRR 0,8; 95% CI: 0,66-0,96; p=0,02).(13)

In een RCT (CHARM-added) werden patiënten met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF; LVEF gemiddeld 28% en NYHA klasse II-IV; NYHA klasse II 24%, III 73% en IV 3%) die behandeld werden met een ACE remmer, aanvullend behandeld met candesartan (4-32 mg; n=1276; 64±11 jaar; 21% vrouw) of placebo (n=1272; 64±11 jaar; 21% vrouw). Na 41 maanden was candesartan vergeleken met placebo geassocieerd met een significant verlaagd risico op cardiovasculaire sterfte of onverwachte ziekenhuisopname wegens chronisch hartfalen (CHF) (RR 0,85; 95% CI: 0,75-0,96; p=0,011), ziekenhuisopname i.v.m. CHF (RR 0,83; 0,71-0,96; p=0,014) en cardiovasculaire sterfte (RR 0,84; 95% CI 0,72-0,98; p=0,029).(15)

De gecombineerde resultaten van deze beide CHARM studies lieten een significante vermindering van sterfte door alle oorzaken zien voor candesartan ten opzichte van placebo (RR 0,88; 95% CI 0,79-0,98; p=0,018). Dit effect was al na 1 jaar zichtbaar (RR 0,67; 95% CI 0,56-0,81; p<0,001)(16) De sterfte door alle oorzaken was in beide studies niet significant verschillend ten opzicht van placebo.(14)

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

>75 jaar: 5-jaars NNT=13, 65-75 jaar: NNT=11 en <65 jaar: NNT=50. (berekend middels data uit Young, 2004)

**Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

De tijd tot het bloeddrukverlagende effect is bij volwassenen 2-4 weken na aanvang van de therapie. (2) Er zijn geen aanwijzingen dat dit bij oudere patiënten anders is.

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

Er is geen leeftijdsafhankelijk verschil in antihypertensief effect en cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen.(16)

**Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

*Placebogecontroleerde hypertensie studies*

In een prospectieve RCT (SCOPE studie) werden patiënten met hypertensie (SBD 160–179 mmHg en/of DBD 90–99 mmHg; gem. 76 jaar; 65% vrouw) gedurende 3,7 jaar behandeld met candesartan (8-16 mg; n= 2477; 21% >80 jaar) of placebo (n=2460; 27% >80 jaar). De secundaire eindpunten omvatten cognitieve functie (gemeten met de mini mental state examination (MMSE)), en dementie.

De MMSE-score was vergelijkbaar tussen beide groepen (p=0,20). Het

percentage patiënten met een significante cognitieve achteruitgang of nieuwe diagnose dementie was gelijk tussen de beide behandelgroepen.(6)

*Actief gecontroleerde hypertensie studie*

In een RCT werden patiënten met hypertensie (SBP 179±16 mmHg; DBP 102±5 mmHg) gedurende 24 weken behandeld met candesartan (8 of 16 mg; n=123; 79±3 jaar; 65% vrouw) of hydrochloorthiazide (12,5 of 25 mg; n=62; 78±3 jaar; 58% vrouw). De meest voorkomende bijwerkingen in beide behandelingsgroepen waren duizeligheid (resp. 15 en 16%) en hoofdpijn (resp. 9 en 11%). De incidentie van bronchitis was hoger voor candesartan (7,3%) dan voor hydrochloorthiazide gebruikers (4,8%). Hypokaliëmie en hyperurikemie werden niet gezien bij de candesartan maar wel bij de hydrochloorthiazide groep (resp. 8.1 en 6,5%).(9)

*Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen:*

Bij hypertensie: (draai-) duizeligheid, hoofdpijn, luchtweginfecties.

Bij hartfalen: hypotensie, hyperkaliëmie, verminderde nierfunctie (inclusief nierfalen).(1)

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via [https://meldformulier.lareb.nl/](https://eur01.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fmeldformulier.lareb.nl%2F&data=05%7C01%7CS.van.Haren.Noman%40gelre.nl%7Cef3bb1ab2b4d4bc2c73008db3b61fe18%7Cf9eea86eb9094b1a893fcb268b285d50%7C0%7C0%7C638169064294069834%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJWIjoiMC4wLjAwMDAiLCJQIjoiV2luMzIiLCJBTiI6Ik1haWwiLCJXVCI6Mn0%3D%7C3000%7C%7C%7C&sdata=3z6APPBdO7iUk1WJEf1gZGnzfVpgufB%2BDZJiI1g9Hg8%3D&reserved=0)

*Bijwerkingen EudraVigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency) op 8 mei 2025):*

Gemelde bijwerkingen bij ouderen vanaf 75 jaar met een relatieve Odds ratio (ROR) ≥ 1,5 (puntschatter) versus mensen <75, ondergrens betrouwbaarheidsinterval ≥ 1 en minimaal aantal meldingen van 10:

presyncope, sedatie, hypotensie, hypertensieve crisis, myocard infarct, orthostatische hypertensie, orthostatische hypotensie.

**Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend.

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

Nee.

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

Nee.

**Anticholinerge effecten:** geen.

**Delier:** Nee.

**Duizeligheid:** bij hypertensievaak (1-10%); bij hartfalen zelden (<0,01%)

**Valneiging en/of motorische functie:** zelden (<0,01%) Gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn. Vallen is bij ouderen een van de meest gemelde bijwerkingen in de Eudravigilance database.

**Sedatieve effecten:** nee.

**Orthostatische effecten**: nee.

**Invloed op voedselinname:** zelden (<0,01%) misselijkheid. Verder is diarree gemeld, maar de frequentie is niet bekend.

**Hemostase:** nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** hypotensie is bij ouderen >75 jaar de meest gemelde bijwerking in de Eudravigilance database.

**Cognitie:** nee.

**Invloed op rijvaardigheid:** nee.

**Intoleranties en/of allergieën:** zelden (<0,01%) allergische reacties zoals urticaria, jeuk, huiduitslag en angio-oedeem. Leukopenie, neutropenie, agranulocytose.

**Interactiepotentieel**

**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

*Verhoging van het bijwerkingenpotentieel van candesartan*

Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer verhoogt de kans op hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie. Als dubbele RAAS-blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, wordt geadviseerd dit alleen toepassen onder supervisie van een gespecialiseerde arts bij patiënten zonder diabetische nefropathie bij wie de nierfunctie, bloeddruk en serum elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd.

Bij diabetespatiënten, of in geval van een verminderde nierfunctie (GFR< 60 ml/min/1,73 m²) is het gebruik van candesartan in combinatie met de renineremmer aliskiren gecontra-indiceerd. Bij andere patiënten wordt de combinatie ontraden. Indien de combinatie toch toegepast wordt is periodieke bepaling van de nierfunctie, bloeddruk en serum elektrolyten aangewezen.

Bij gecombineerd gebruik met NSAID’s is er meer kans op achteruitgang van de nierfunctie en op hyperkaliëmie.

Kaliumzouten en kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamtereen, amiloride), heparine en andere plasmakaliumverhogende geneesmiddelen (bijvoorbeeld trimethoprim, tacrolimus, ciclosporine) kunnen het effect op het serumkaliumgehalte versterken en leiden tot hyperkaliëmie, met name bij gestoorde nierfunctie en hartfalen.

Volgens de STOP NL criteria is controle van de serum kalium concentratie minimaal 1x per half jaar gewenst.(3)

*Afname effect van candesartan*

Gecombineerd gebruik met NSAID’s kan het bloeddrukverlagend effect van candesartan verminderen.

*Toename effect van candesartan*

Bij combinatie met thiazidediuretica is het bloeddrukverlagend effect min of meer additief.

*Toename concentratie*

Bij gelijktijdig gebruik van lithium kan door stijging van de lithiumconcentratie in het bloed de toxiciteit van lithium toenemen; als combinatie onvermijdelijk is, de lithiumspiegels nauwkeurig monitoren.

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen).

**Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**
Niet gebruiken bij ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase.

Vooral bij volumedepletie, zoals bij degenen die een hoge dosis diuretica krijgen en bij hartfalen is er meer kans op hypotensie.(2)

**Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Na orale toediening wordt prodrug candesartan cilexetil omgezet in de actieve stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartan cilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van het tabletpreparaat vergeleken met dezelfde orale oplossing is ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit. Derhalve is de geschatte absolute biologische beschikbaarheid van de tablet 14%.(2)

Angiotensine receptor-blokkers (ARBs, ook wel selectieve type 1 angiotensine II-receptor-(AT1-) antagonisten), antagoneren de effecten van angiotensine II op de bloeddruk, de bloeddoorstroming in de nieren, de proliferatie van gladde spiercellen en aldosteron afgifte. Dit leidt onder andere tot vasodilatatie en een verminderde aldosteron secretie.

Tmax is 3-4 uur, het verdelingsvolume is 0,1 l/kg. Candesartan wordt voor 99% gebonden aan eiwit, wordt voor een klein deel omgezet in de lever (via CYP2C9) tot inactieve metaboliet. De eliminatie (onveranderd candesartan) is voor ca. 33% met de urine en ca. 66% met de gal. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd is 9 uur.(2)

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

De farmacokinetiek van een enkele dosis candesartan cilexetil (2-16 mg) werd bestudeerd in gezonde volwassenen en ouderen, verdeeld over 5 studies. Studie I-III (n=51; 19-40 jaar; 100% man), studie IV-V (n=33; 65-78 jaar; 34% vrouw). De AUC en Cmax waren proportioneel met de dosis. Bij ouderen was Cmax verhoogd ten opzichte van volwassen mannen: 22 vs 17 ng/mL voor de 2 mg tabletten; 42 vs 28 ng/mL voor de 4 mg tabletten; 84 vs 55 ng/mL voor de 8 mg tabletten; 110 vs 64 mg/mL voor de 12 mg tabletten en 184 vs 108 mg/mL voor de 16 mg tabletten. 30%, 50%, 53%, 72%, 70% toename. Tmax 3,6-4,3 uur voor volwassen mannen en 3,7-5 uur voor ouderen (Tmax voor de 8 mg tabletten: 4,1-5 uur en voor de 16 mg tabletten 4,8 uur). De eliminatie halfwaardetijd voor ouderen was 9-12 uur en voor volwassen mannen 8-13 uur. Over het algemeen gold dat de halfwaardetijd steeg met de dosis.(19)

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

De farmacokinetiek van multiple dosissen (8 dagen) candesartan cilexetil (2-16 mg) werd bestudeerd in gezonde volwassenen en ouderen, verdeeld over 5 studies. Studie I-III (n=51; 19-40 jaar; 100% man), studie IV-V (n=33; 65-78 jaar; 34% vrouw). De AUC en Cmax waren proportioneel met de dosis. Bij ouderen was Cmax verhoogd ten opzichte van volwassen mannen: 26 vs 17 ng/mL voor de 2 mg tabletten; 49 vs 28 ng/mL voor de 4 mg tabletten; 78 vs 61 ng/mL voor de 8 mg tabletten; 146 vs 61 mg/mL voor de 12 mg tabletten en 179 vs 119 mg/mL voor de 16 mg tabletten. 128%, 175%, 128%, 239%, 150% toename. Tmax 3,6-4,0 uur voor volwassen mannen en 4,1-4,5 uur voor ouderen. (19)

De farmacokinetiek van candesartan werd bestudeerd in een dose-finding studie (n=185; 28-69 jaar; 30% vrouw) met eenmaal daags een orale dosis van 2,4,8,12 en 16 mg gedurende 28 dagen. Volgens de auteurs kan de farmacokinetiek op populatie-niveau het beste worden beschreven met een 2-compartimenten model, waaruit een terminale eliminatiehalfwaardetijd van 29 uur blijkt (geschatte individuele spreiding 9-365 uur). Leeftijd en gewicht waren van invloed op de distributie en eliminatie. Voor de dosis van 16 mg werd een klaring van 16,4 L/uur voor een patiënt van 28 jaar voorspeld, welke 64% hoger was dan die in een patiënt van 69 jaar.(20)

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

Nee.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutic drug monitoring of lab controle gewenst?**

Indien candesartan wordt gecombineerd met kaliumsparende diuretica, kalium supplementen, kalium bevattende zoutvervangers en andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen: monitoring van de serum kaliumconcentratie. (1)

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken.(1)

Bij patiënten die met candesartan worden behandeld in het kader van hartfalen, komen vaak hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie voor. De periodieke controle van het serum creatinine en -kalium wordt aanbevolen.

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is periodieke monitoring van de kaliumserumspiegels en de creatininespiegels aanbevolen.

**Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Nee.

**Referenties**

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter candesartan tabletten. [Internet] Available from <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h30755_smpc.pdf> and <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/bijsluiters/h30755.pdf> [Accessed 5th April 2023]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst candesartan. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/candesartan> [Accessed 5th April 2023]
3. Nederlands huisartsen genootschap, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der pharmacie (KNMP) Apothekersorganisatie, Expertisecentrum pharmacotherapie bij ouderen (EPHOR). STOP START NL criteria. [internet] available from: <https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20START%20NL%20criteria.pdf> [Accessed 21th March 2022]
4. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) [Kennisdocument bloeddrukverlagende middelen](https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf). [internet] available from: <https://richtlijnen.nhg.org//files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf> [Accessed 26th August 2022]
5. McInnes GT, O’Kane KPJ, Jonker J en Roth J. The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. J. of Human Hypertension 1997; 11(2): 75S-8OS.
6. Lithell H, Hansson L, Skoog I *et.al.* The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. Journal of Hypertension 2003; 21: 875–886
7. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D et.al. Stroke Prevention With the Angiotensin II Type 1-Receptor Blocker Candesartan in Elderly Patients With Isolated Systolic Hypertension. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). J. Am. Coll. Cardiol. 2004;44:1175– 80)
8. Trenkwalder P. Elmfield D, Hofman A *et.al.* The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – Major CV events and stroke in subgroups of patients. Blood Pressure, 2005;14(1): 31-37
9. Neldam S and Forsén B Antihypertensive Treatment in Elderly Patients Aged 75 Years or Over A 24-Week Study of the Tolerability of Candesartan Cilexetil in Relation to Hydrochlorothiazide. Drugs & Aging 2001;18(3): 225-232
10. Morgan T, Anderson A. A Comparison of Candesartan, Felodipine, and Their Combination in the Treatment of Elderly Patients With Systolic Hypertension. Am. J. of Hypertension 2002;15:544–549
11. Morgan T, Anderson A, Bertram D and MacInnes RJ. Effect of candesartan and lisinopril alone and in combination on blood pressure and microalbuminuria. JRAAS 2004;5:64–71
12. Nakamura T, Kanno Y, Takenaka and Suzuki H. An Angiotensin Receptor Blocker Reduces the Risk of Congestive Heart Failure in Elderly Hypertensive Patients with Renal Insufficiency. Hypertens. Res. 2005;28: 415-423
13. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S *et.al.*  Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772–776.
14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB *et.al.*  Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759–66
15. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K *et.al.*  Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensinconverting- enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767–71.
16. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA *et.al.*  Mortality and Morbidity Reduction With Candesartan in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. Results of the CHARM Low–Left Ventricular Ejection Fraction Trials. Circulation 2004;110:2618-2626
17. Degl’Innocenti A, Elmfeldt D, Hofman A. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). J. of Hum. Hypertension (2004) 18, 239–245
18. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et.al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension. A substudy of the SCOPE trial. Neurology 2008;70:1858–1866
19. Hübner R, Högemann AM, Sunsel M en Riddel JG. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. J. of Human Hypertension 1997; 11(Suppl 2):S19-S25.
20. Meineke I, Feltkamp H, Högemann A en Gundert-Remy U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan after administration of its pro-drug candesartan cilexetil in patients with mild to moderate essential hypertension ± a population analysis. Eur J Clin Pharmacol 1997;53: 221-228
21. Bogaerts JMK et al. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial. Age Ageing. 2024 Jul 2;53(7):afae133.