

Irbesartan

C09CA04, mei 2025

Indicatie

- Behandeling van essentiële hypertensie
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2 diabetes mellitus met proteïnurie $\geq 0,5\text{g/dag}$ als onderdeel van antihypertensieve behandeling. (1,2)

Deze indicatie wordt hier niet besproken

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: albuminurie, eerder myocardiinfarct/coronairlijden, hartfalen, atriumfibrilleren, diabetes mellitus. (3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Irbesartan wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van hypertensie bij ouderen, wegens aangetoonde effectiviteit, gunstig bijwerkingenprofiel en gebruiksgemak. Nadelen zijn weinig ervaring, klein aantal ouderen bestudeerd in RCT's en het grote interactiepotentieel: dit geldt 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

Gebruikelijke begin- en onderhoudsdosering is 150 mg éénmaal daags, indien nodig ophogen tot 300 mg of een ander antihypertensivum toevoegen.

Ouderen (> 75 jaar): in het algemeen is een dosisaanpassing niet nodig; eventueel beginnen met 75 mg 1x/dag. (2)

Gebruiksgemak:

Tabletten van 75, 150 en 300 mg éénmaal daags innemen, mag fijngemalen worden.

Stoppen van de medicatie:

Irbesartan kan op indicatie (kwetsbaarheid, bijwerkingen, gering geschatte resterende levensverwachting, systolische bloeddruk < 130 en gebruik van > 2 bloeddrukverlagers, diastolische bloeddruk < 70) afgebouwd en gestopt worden. Bouw stapsgewijs af naar de laagste dosering (75 mg). (4)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is zeer klein (< 100).

Effectiviteit:

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd het effect van 150 mg irbesartan (n=70) vergeleken met 10 mg enalapril (n=71) bij patiënten tussen 65-85 jaar met milde tot matige hypertensie. In beide groepen was na 8 weken behandeling zowel de

systolische als diastolische bloeddruk verlaagd met ongeveer 10 mmHg. Er was geen significant verschil tussen beide middelen. (5)

In een prospectieve cross-sectionele studie bij patiënten met milde en matige hypertensie (gem. leeftijd 71 jaar) bleek dat angiotensine receptor blokkers (ARB's waaronder irbesartan 150 mg per dag) een significante verlaging gaven van zowel de systolische als diastolische bloeddruk en de arteriële stijfheid na 6-12 maanden. (6)

Bijwerkingen: een zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerking bij diabetespatiënten is hyperkaliëmie. Vaak voorkomen (1-10%): misselijkheid, duizeligheid, vermoeidheid. Verhoging creatinekinase. Bij hypertensieve diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie én proteïnurie ook: orthostatische hypotensie en spierpijn.

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd het effect van 150 mg irbesartan (n=70) vergeleken met 10 mg enalapril (n=71) bij patiënten tussen 65-85 jaar met milde tot matige hypertensie. In beide groepen was na 8 weken behandeling geen significant verschil in aantal patiënten dat stopte vanwege bijwerkingen en geen verschil in optreden van ernstige bijwerkingen. De meest gemelde overige bijwerkingen van irbesartan respectievelijk enalapril waren hoofdpijn (resp. 13 en 10%), gewrichtspijn (resp. 3 en 6%), duizeligheid (resp. 4 en 6%) en hoesten (resp. 4 en 16%; p=0,046). Alleen hoesten kwam dus significant minder voor bij irbesartan in vergelijking met enalapril. (5)

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel is groot gelijk aan andere RAAS remmers: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen).

Farmacokinetiek:

Irbesartan wordt goed geabsorbeerd, gemetaboliseerd door de lever en uitgescheiden via de feces en urine. Plasmaconcentraties waren bij ouderen verhoogd ten opzichte van jongere volwassen mannen; zo was bij oudere vrouwen de plasmaconcentratie irbesartan na 1 uur 80% hoger dan bij jongere mannen.(8)

Uitgebreide tekst

Dosis

Begin- en onderhoudsdosering 150 mg éénmaal daags, indien nodig verhogen tot 300 mg of een ander antihypertensivum toevoegen.

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Over het algemeen is een dosisaanpassing niet nodig; eventueel beginnen met 75 mg 1x/dag.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Een dosisaanpassing is niet nodig. Bij hemodialyse eventueel beginnen met 75 mg 1x/dag.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij licht tot matige levercirrose (Child Pugh A en B) is het advies zo laag mogelijk te starten en voorzichtig op te titreren op geleide van effect en bijwerkingen. Voor ernstige levercirrose is het advies het gebruik van AT2 remmers te vermijden. (9)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Er bestaan tabletten van 75, 150 en 300 mg. Dosering éénmaal daags. Tablet mag fijngemalen worden. (1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Irbesartan kan op indicatie (kwetsbaarheid, bijwerkingen, gering geschatte resterende levensverwachting, systolische bloeddruk <130 en gebruik van >2 bloeddrukverlagers, diastolische bloeddruk <70) afgebouwd en gestopt worden.

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. (11)

Bouw stapsgewijs af onder monitoring van de bloeddruk en tekenen van hartfalen. (4)

Irbesartan stoppen bij klinisch relevante hyperkaliëmie (>5,5 mmol/l), bij gecombineerd gebruik met een aldosteronantagonist (spironolacton, eplerenon) zonder regelmatige controle van de kaliumconcentratie en bij combinatie van ACE-remmer en angiotensine II-antagonist.(3)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

65-85 jaar: 70

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2020)

65-75 jaar: 24.465 mannen en 23.610 vrouwen.

≥75 jaar: 21.581 mannen en 30.747 vrouwen.

Irbesartan is sinds 2009 internationaal in de handel. (1)

Effectiviteit

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

Actief gecontroleerde studie hypertensie

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd het effect van 150 mg irbesartan (n=70) vergeleken met 10 mg enalapril (n=71) bij patiënten tussen 65-85 jaar (gemiddeld 71 jaar, 49% vrouw) met milde tot matige hypertensie (zittende diastolische druk 95-110 mm Hg). In beide groepen was na 8 weken behandeling zowel de systolische als diastolische bloeddruk verlaagd met ongeveer 10 mmHg. Er was geen significant verschil tussen beide middelen. (5)

In een prospectieve crosssectionele studie bij patiënten met milde en matige hypertensie (gem.leeftijd 71 jaar) bleek dat angiotensine receptor blokkers (ARB's: losartan 50 mg/dag; telmisartan, 40 mg/dag; valsartan 80 mg/dag; irbesartan 150 mg/dag) een significante verlaging gaven van zowel de systolische (van 153 naar 115 mm Hg (p=0,0029) als diastolische bloeddruk (van 96 naar 68 mm Hg p=0,0084) en de arteriële stijfheid na 6-12 maanden. Dit effect was voor de hele groep middelen, per middel waren de effecten niet beschreven. De effecten op arteriële stijfheid en bloeddruk waren niet met elkaar geassocieerd. (6)

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

Niet bekend

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

De tijd tot het maximale bloeddrukverlagende effect werd in een gecontroleerde studie bij ouderen 4-8 weken na aanvang van de therapie bereikt.(5) Het maximale bloeddrukverlagende effect wordt bereikt na 4-6 weken. (10)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend

Bijwerkingen en veiligheid

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

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd het effect van 150 mg irbesartan (n=70) vergeleken met 10 mg enalapril (n=71) bij patiënten tussen 65-85 jaar (gemiddeld 71 jaar, 49% vrouw) met milde tot matige hypertensie (zittende diastolische druk 95-110 mm Hg). In beide groepen was na 8 weken behandeling geen significant verschil in aantal patiënten dat stopte vanwege bijwerkingen en geen verschil in optreden van ernstige bijwerkingen. De meest gemelde overige bijwerkingen van irbesartan respectievelijk enalapril waren hoofdpijn (resp. 13 en 10%), gewrichtspijn (resp. 3 en 6%), duizeligheid (resp. 4 en 6%) en hoesten (resp. 4 en 16%; p=0,046). Alleen hoesten kwam dus significant minder voor bij irbesartan in vergelijking met enalapril. (5)

In een case-control studie werd de associatie tussen antihypertensiva en ziekenhuisopname ten gevolge van hyponatriëmie bestudeerd.(7) Ziekenhuisopname met als primaire diagnose hyponatriëmie (n=11.213; gem. leeftijd 76 jaar; 18-103; 65% vrouw) werd vergeleken met een vergelijkbare controle groep (n=44.801). Voor nieuw gestarte irbesartan (n=19) was er een niet significante associatie met ziekenhuisopname door hyponatriëmie (Odds ratio (OR) 0,57 (95% CI 0,16-1,73; p=0,34)), voor de andere ARB's was dit wel significant (candesartan, losartan, valsartan). Langdurig gebruik van ARB's was niet geassocieerd met een grotere kans op ziekenhuisopname met hyponatriëmie. (6)

(Zeer) vaak voorkomende bijwerkingen:

Zeer vaak (> 10%): bij diabetespatiënten: hyperkaliëmie.

Vaak (1-10%): misselijkheid. Duizeligheid. Vermoeidheid. Verhoging creatinekinase. Bij hypertensieve diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie én proteïnurie ook: orthostatische hypotensie en spierpijn.

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):

Gemelde bijwerkingen bij ouderen vanaf 75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) > 1,5 (puntschatter) versus mensen <75, ondergrens betrouwbaarheidsinterval > 1 en minimaal aantal meldingen van 10: duizeligheid, loopstoornis, tachyritmie, vasculitis.

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: nee

Delier: Nee.

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie en spierpijn (met name bij hypertensieve diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie én proteïnurie).

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) vermoeidheid

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie, bij hypertensieve diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie én proteïnurie.(1,2)

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) misselijkheid, soms (0,1-1%) diarree, dyspepsie, zuurbranden, geelzucht. Ook zijn hypoglycemie en smaakstoornissen gemeld (frequentie onbekend).

Hemostase: trombocytopenie is gemeld, de frequentie is onbekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) tachycardie.(1,2)

Cognitie: nee.

Invloed op rijvaardigheid: nee.

Intoleranties en/of allergieën: nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verhoging van het bijwerkingenpotentieel van irbesartan

Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer verhoogt de kans op hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen). Als dubbele RAAS blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, dit alleen toepassen onder supervisie van een gespecialiseerde arts bij afzonderlijk gedefinieerde patiënten (zonder diabetische nefropathie) bij wie de nierfunctie, bloeddruk en het elektrolytengehalte regelmatig worden gecontroleerd.

Bij diabetespatiënten of een verminderde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) is het gebruik van irbesartan in combinatie met aliskiren gecontraïndiceerd. Bij andere patiënten wordt de combinatie ontraden. Indien de combinatie toch toegepast dient te worden, is periodieke bepaling van de nierfunctie, bloeddruk en serumelektrolyten aanbevolen.

Bij gecombineerd gebruik met NSAID's is de kans op achteruitgang van de nierfunctie en op hyperkaliëmie verhoogd.

Kaliumzouten en kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), heparine en andere plasmakalium-verhogende geneesmiddelen (bv. trimethoprim, cotrimoxazol, tacrolimus, ciclosporine) kunnen het effect op het serumkaliumgehalte versterken en leiden tot hyperkaliëmie, met name bij gestoorde nierfunctie en hartfalen.

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

Bij combinatie met lithium kan door de stijging van de lithiumconcentratie in het bloed de toxische grens eerder bereikt worden. Derhalve voorzichtig instellen en de lithiumconcentratie controleren.

Vermindering van het effect van irbesartan

Gecombineerd gebruik met NSAID's kan het antihypertensieve effect van irbesartan verminderen.

Afname concentratie irbesartan

Irbesartan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9. Mogelijk kunnen sterke CYP2C9-inductoren (zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine) de plasmaspiegel van irbesartan verlagen.

Toename concentratie irbesartan

Irbesartan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9. Mogelijk kunnen sterke CYP2C9 remmers (zoals fluconazol, fluoxetine, fluvoxamine en trimethoprim) de plasmaconcentratie van irbesartan verhogen.

Afname concentratie repaglinide

Irbesartan kan OATP1B1 remmen; de concentratie van repaglinide (een OATP1B1-substraat, oraal antidiabeticum) kan verhoogd zijn waardoor dosisaanpassing van repaglinide nodig kan zijn.

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen), gelijk aan andere RAAS remmers.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Vooraf bij ernstige volume- en/of zoutdepletie, hartfalen en renine-afhankelijke hypertensie is er meer kans op een hypotensieve reactie.

Voorzichtigheid is geboden bij aorta- of mitralisstenose of bij obstructieve hypertrofische cardiomyopathie vanwege het potentiële risico van verminderde coronaire en cerebrale doorbloeding.

Er is meer kans op hyperkaliëmie bij een leeftijd > 70 jaar, diabetes mellitus, een gestoorde nierfunctie of plotseling verslechterende nierfunctie, dehydratie, metabole acidose, acuut hartfalen en cefalea (ischemie, trauma, rhabdomyolyse).

Irbesartan kan een hypoglycemie induceren, vooral bij diabetes mellitus. Bij diabetes de bloedglucosewaarde extra monitoren en eventueel de dosering van antidiabetica aanpassen.

Bij bilaterale stenose van de arteriae renales of bij unilaterale stenose bij een mononier is het mogelijk dat plasmaconcentratie van ureum en creatinine stijgen; monitoring wordt aanbevolen.

Irbesartan niet gebruiken bij primair hyperaldosteronisme vanwege onvoldoende werkzaamheid.(2)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Irbesartan is een angiotensinereceptorblokker (ARB) die de effecten van angiotensine II op de bloeddruk, de bloeddorstrooming in de nieren, de proliferatie van gladde spiercellen en aldosteronafgifte antagoneert. Dit leidt o.a. tot vasodilatatie en een verminderde aldosteronsecretie.

De bloeddrukverlagende werking treedt op binnen 1-2 uur, is maximaal na 3-6 uur en houdt ten minste 24 uur aan. Het maximale bloeddrukverlagende effect wordt na 4-6 weken bereikt.(10)

Absorptie:

Wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. De C_{max} wordt binnen 1.5-2 uur bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt binnen 3 dagen bereikt. De biologische beschikbaarheid is 60-80%. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel.

Distributie:

De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 96%. Het verdelingsvolume is 53-93 liter.

Metabolisme:

Wordt in de lever omgezet via glucuronidering en oxidatie. Oxidatie verloopt voornamelijk via CYP2C9.

Eliminatie:

Ong. 20% wordt met de urine uitgescheiden en de rest met de feces. Minder dan 2% van een dosis wordt in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine.

De eliminatiehalfwaardetijd is 11-15 uur. Wordt niet verwijderd door hemodialyse.(10)

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

Enkele orale doses van irbesartan (50 mg) zijn onderzocht (8) in 12 oudere gezonde mannen (71 ± 10 jaar) en 12 oudere gezonde vrouwen (61 ± 10 jaar) en vergeleken met 12 gezonde jonge mannen (30 ± 7 jaar) en 12 gezonde jonge vrouwen (31 ± 7 jaar). Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen in piek plasmaconcentratie (C_{max}), oppervlakte onder de curve (AUC) en terminale eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$). Bij ouderen werd C_{max} bereikt na 1 uur in vergelijking met 1,5 uur voor jonge gezonde volwassenen. C_{max} lag significant hoger bij ouderen in vergelijking met jongere volwassenen; m.n. bij oudere vrouwen was de plasmaconcentratie irbesartan na 1 uur 80% hoger dan bij jongere mannen. In oudere vrouwen was de renale klaring significant afgenomen.

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

Nee.

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

Nee. Hoewel in oudere vrouwen de renale klaring significant was afgenomen werd een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk geacht, omdat minder dan 3% van de geadministreerde dosis ongewijzigd renaal wordt uitgescheiden.(8)

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 therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Indien irbesartan wordt gecombineerd met aldosteronantagonist (zoals spironolacton, eplerenon) en andere plasmakalium-verhogende geneesmiddelen (bv. trimethoprim, tacrolimus, ciclosporine) of kalium bevattende zoutvervangers is monitoring van serum kalium concentratie, minimaal 1x per half jaar, aanbevolen.(3)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Hoewel men in overweging dient te nemen om bij patiënten ouder dan 75 jaar te beginnen met 75 mg, is er doorgaans bij oudere patiënten geen dosisaanpassing nodig.(1)

Referenties

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter irbesartan. [Internet] Available from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h101172_smpc.pdf resp. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/bijsluiters/h101172.pdf> [Accessed 7th April 2022]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst irbesartan. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/irbesartan> [Accessed 7th April 2022]
3. Nederlands huisartsen genootschap (NHG), Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der pharmacie (KNMP) Apothekersorganisatie, Expertisecentrum pharmacotherapie bij ouderen (EPHOR). STOP START NL criteria. [internet] available from: https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20START%20NL%20criteria.pdf [Accessed 21th March 2022]
4. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) [Kennisdocument bloeddrukverlagende middelen](#). [internet] available from: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf [Accessed 7th April 2022]
5. Lacourcière Y A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Antihypertensive Efficacy and Tolerability of Irbesartan in Patients Aged 265 Years with Mild to Moderate Hypertension. Cl. Therap. 2000; 22(10): 1213-1224
6. Zhu M-L, Sun R-L, Zhang H-L et al Angiotensin II type 1 receptor blockers prevent aortic arterial stiffness in elderly patients with hypertension. Clin. and Exp. Hypertension 2019; 41(7): 657-661
7. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J et. al. Associations Between antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. Clin Endocrinol Metab, 2020; 105(10):e3696-e3705
8. Vachharajani NN, Shyu WC, Smith RA and Green DS The effect of age and gender on the pharmacokinetics of irbesartan. Br. J. Clin. Pharmacol. 1998; 46: 611-613
9. Erasmus MC en stichting Healthbase; Geneesmiddelen bij levercirrose. [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/angiotensine-ii-antagonisten/> [Accessed 10th February 2025]
10. KNMP Kennisbank KNMP. Kennisbank. Irbesartan. [Internet] Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S2638.html [Accessed 10th February 2025] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
11. 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.