

# De behandeling van acuut hartfalen in de huisartspraktijk

MARC HULS, PAUL GIESEN

## Inleiding

Acuut hartfalen is een spoedeisende aandoening die, indien niet adequaat behandeld, kan leiden tot de dood van de patiënt.<sup>1</sup> In de NHG-Standaard Hartfalen wordt *acuut* hartfalen gedefinieerd als het voor de eerste maal optreden of het binnen korte tijd verergeren van symptomen van hartfalen.<sup>2</sup> In dit artikel beperken wij ons tot het eerste deel van deze definitie: een binnen één à twee uur ontstane heftige kortademigheid van cardiale origine. We zullen het dus niet hebben over de in de loop van enkele dagen ontstane ontregeling van chronisch hartfalen, door bijvoorbeeld vergeten medicatie, gebruik van NSAID's of overmatige inspanning.

In de standaard wordt het beleid ten aanzien van acuut hartfalen summier besproken en weinig onderbouwd. Bovendien zijn de verschillende richtlijnen op dit gebied allerm minst eenduidig.<sup>1,3-6</sup> Daarnaast zijn er mogelijk interessante nieuwe ontwikkelingen op dit terrein, zoals het gebruik van ACE-remmers.<sup>7,8</sup> Wij verrichten daarom een literatuuronderzoek naar de behandeling van acuut hartfalen met lisdiuretica, nitraten, morfine en/of ACE-remmers. Het gebruik van zuurstof blijft hierbij buiten beschouwing, omdat zuurstof (nog) niet tot het arsenaal van de huisarts behoort.

## Methode

In juli 2000 zochten wij in het Cochrane controlled trials register en in Medline naar publicaties uit de periode 1966 – juli 2000 over de therapie van acuut hartfalen. Gezocht werd met de thesaurusfuncties 'Heart-Failure-Congestive' of 'Pulmonary-Edema', gecombineerd met 'Acute-Disease' of 'Emergencies'. In Medline beperkten wij ons tot de Nederlandse en Engelse literatuur. Verder werd gecombineerd met 'Clinical-Trial', 'Controlled-Clinical-Trial', 'Guideline', 'Meta-Analysis', 'Randomized-Controlled-Trial' en de verschillende typen 'Reviews'. Dit leverde 158 artikelen in het Cochrane-register en 169 artikelen via Medline op.

## Samenvatting

**Huls MHJ, Giesen PHJ. De behandeling van acuut hartfalen in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 2000;43(12):522-6.**

Wij verrichten een literatuuronderzoek naar het effect van lisdiuretica, nitraten, morfine en ACE-remmers bij de behandeling van acuut hartfalen.

**Methode** Systematische review van gerandomiseerde, vergelijkende onderzoeken en – in tweede instantie – 'within-subject comparison'-onderzoek.

**Resultaten** In totaal werden dertien publicaties geselecteerd. Door de geringe opbrengst en de kleine onderzoekspopulaties is de zeggingskracht van dit literatuuronderzoek niet groot. Bovendien maakt de heterogeniteit van de onderzoeken een vergelijking moeilijk, met name ten aanzien van de medicamenteuze toedieningsvorm en dosering. Naar het effect van morfine en in mindere mate diuretica is weinig onderzoek verricht. Morfine heeft een positieve invloed op het subjectief welbevinden. Diuretica laten een wisselend effect zien en bij vergelijking lijken nitraten effectiever dan furosemide. Onderzoek naar nitraten en ACE-remmers heeft de meeste kwaliteit en laat een constant beeld met positieve resultaten zien.

**Conclusie** Pre- en afterload-verlaging alsmede verhoging van de *cardiale output* hebben het grootste positieve effect. Vanuit dit werkingsmechanisme en op grond van de literatuur is bij de behandeling een centrale rol weggelegd voor nitraten en voor ACE-remmers. Lisdiuretica dienen niet standaard (in hoge doseringen) toegepast te worden, en alleen in combinatie met ACE-remmers of nitraten. De rol van morfine is omstreden.

Vakgroep huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen, Postbus 9101-229HSV 6500 HB, Nijmegen.

M.H.J. Huls; P.H.J. Giesen, huisarts.  
Correspondentie: P. Giesen;  
e-mail p.giesen@hsv.kun.nl

De samenvattingen van deze publicaties – en zo nodig de publicaties zelf – werden door beide auteurs beoordeeld aan de hand van de volgende criteria:

- 1 gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek;
- 2 uitgevoerd bij volwassen mensen;
- 3 uitgevoerd bij patiënten met acuut longoedeem van cardiale origine;
- 4 uitgevoerd met een of meer van de volgende middelen: lisdiuretica, nitraten, morfine en/of ACE-remmers;
- 5 uitgevoerd met een medicatievorm die toepasbaar is in de huisartspraktijk;
- 6 gericht op het effect van de medicatie op acuut hartfalen.

Deze zoekactie leverde zeer weinig literatuur op. Daarom breidden wij het onderzoek uit tot 'within-subject comparison'-onderzoek – vergelijkend effectonderzoek bij één en dezelfde patiënt; in het geval van acuut hartfalen gaat het dus om de klinische parameters vóór en na toediening van het medicijn. Dit type onderzoek wordt vaak toegepast in situaties waarin het (overlijdens)risico voor de patiënt te groot wordt geacht bij de gebruikelijke standaardbehandeling.

'Within-subject comparison'-onderzoek voldoet niet aan criterium 1; de geselecteerde publicaties moesten wel voldoen aan de criteria 2-6.

De volgende kenmerken van de geselecteerde onderzoeken werden geïnventariseerd:

- aantal patiënten (inclusief uitvallers);
- in- en exclusiecriteria;
- interventie (middel, dosering, toedieningsvorm);
- effectmaten;
- uitkomsten.

## Resultaten

Uiteindelijk werden dertien artikelen geselecteerd: vier RCT's en negen 'within-subject comparison'-onderzoeken (tabel 1). Alle onderzoeken verschilden zozeer van opzet dat pooling van de uitkomsten niet mogelijk was.

- *Nitraten* gaven in twee onderzoeken een positief effect bij acuut cardiogeen

# LITERATUURONDERZOEK

**Tabel 1** Opbrengst van de search

| Eerste auteur/<br>Medicament                                    | Patiënten/controles                                                               | Relevante effectmaten                                                                                                                                                                            | Therapievormen                                                                                                                                               | Uitkomsten onderzoek                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gerandomiseerd onderzoek</b>                                 |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                              |
| Annane, <sup>9</sup> 1995<br>ACE-remmer                         | 20 patiënten met acuut hartfalen<br>Twee interventiegroepen:<br>A n=11<br>B n= 9  | arteriële bloeddruk<br>hartfrequentie<br>wiggedruk,<br>perifere-weerstand-index<br>cardiale index                                                                                                | A enalapril 1mg<br>B placebo                                                                                                                                 | arteriële bloeddruk ↑<br>hartfrequentie =; wiggedruk ↓<br>perifere weerstand index =<br>cardiale index =                                                                                                                                     |
| Nelson, <sup>10</sup> 1983<br>Diureticum<br>Nitraat             | 28 patiënten<br>Twee interventiegroepen:<br>A n=14<br>B n=14                      | hartfrequentie<br>arteriële bloeddruk<br>wiggedruk<br>cardiale output<br>slagvolume<br>perifere weerstand                                                                                        | A furosemide 1 mg/kg bolus<br>B ISDN 50 µg/kg →<br>200 mg/kg                                                                                                 | Groep A t.o.v. groep B:<br>hartfrequentie =<br>arteriële bloeddruk ↑; wiggedruk ↑<br>cardiale output =; slagvolume =<br>perifere weerstand ↑                                                                                                 |
| Cotter, <sup>11</sup> 1998<br>Diureticum<br>Nitraat             | 110 patiënten met acuut hartfalen<br>Twee interventiegroepen:<br>A n=52<br>B n=52 | <i>Primaire effecten:</i><br>overlijden, mechanische ventilatie nodig, AMI, elk 'adverse event'<br><i>Secundaire effecten:</i><br>Hartfrequentie,<br>ademhalingsfrequentie,<br>zuurstofsaturatie | A 3 mg ISDN iv / 5min<br>+ 1x 40µg furosemide iv<br>B 80 µg furosemide / 15 min<br>+ ISDN 1 mg/u                                                             | Groep A t.o.v. groep B:<br><i>Primaire effecten:</i><br>overlijden =<br>mechanische ventilatie nodig ↓<br>AMI ↓; elk 'adverse event' ↓<br><i>Secundaire effecten:</i><br>hartfrequentie ↓<br>ademhalingsfrequentie ↓,<br>zuurstofsaturatie ↑ |
| Hoffman, <sup>12</sup> 1987<br>Nitraat<br>Morfine<br>Furosemide | 57 patiënten<br>Vier interventiegroepen:<br>A n=15<br>B n=13<br>C n=15<br>D n=14  | subjectieve respons,<br>objectieve respons (arteriële bloeddruk, hartfrequentie en mate van crepiteren)                                                                                          | A nitroglycerine sl<br>+ furosemide 40 mg<br>B morfine 3 mg<br>+ furosemide 40mg<br>C nitroglycerine<br>+ furosemide + morfine<br>D nitroglycerine + morfine | groep A t.o.v. andere groepen significant beter; groep B t.o.v. andere groepen significant slechter<br>furosemide-groep (A+B+C) kreeg t.o.v. groep D significant meer vochtbalansen elektrolytcomplicaties in de eerste 24 u na opname       |
| <b>'Within subject comparison'-onderzoek</b>                    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dikshit, <sup>13</sup> 1973<br>Diureticum                       | 20 patiënten met acuut hartfalen na AMI                                           | hartfrequentie, arteriële bloeddruk, cardiale index, vullingsdruk linkerventrikel, gemiddelde veneuze capaciteit kuit                                                                            | furosemide iv, 0,5-1,0 mg/kg                                                                                                                                 | hartfrequentie =; bloeddruk =<br>cardiale index =; vullingsdruk ↓<br>veneuze capaciteit kuit ↑↑                                                                                                                                              |
| Verma, <sup>14</sup> 1987<br>Diureticum                         | 12 patiënten met acuut hartfalen                                                  | arteriële bloeddruk,<br>hartfrequentie, wiggedruk,<br>cardiale index, perifere weerstand                                                                                                         | bumetanide iv (25µg/kg)                                                                                                                                      | bumetanide geeft bloeddruk ↑, perifere weerstand ↑ en wiggedruk ↓                                                                                                                                                                            |
| Timmis, <sup>15</sup> 1980<br>Morfine                           | 10 patiënten met acuut hartfalen na AMI                                           | arteriële bloeddruk,<br>hartfrequentie, PAP-druk,<br>perifere weerstand, cardiale index                                                                                                          | morfine 0.2 mg/kg iv                                                                                                                                         | arteriële bloeddruk, hartfrequentie, PAP-druk, perifere weerstand, cardiale index                                                                                                                                                            |
| Harf, <sup>16</sup> 1988<br>Nitraat                             | 24 patiënten met acuut hartfalen                                                  | ademhalingsfrequentie,<br>hartfrequentie, arteriële bloeddruk, klinische dyspnoe, mate van crepitaties                                                                                           | ilsosorbide-5-mononitraat bolus iv (13,45 ±8,14 mg) gevolgd door infusie                                                                                     | ademhalingsfrequentie ↓<br>hartfrequentie ↓; arteriële bloeddruk ↓<br>klinische dyspnoe ↓<br>mate van crepitaties ↓                                                                                                                          |
| Melandri, <sup>17</sup> 1990<br>Nitraat                         | 16 patiënten met hartfalen na AMI                                                 | hartfrequentie, bloeddruk, wiggedruk, cardiale index, perifere weerstand                                                                                                                         | nitroglycerine-infusie en nitroglycerinepleister                                                                                                             | hartfrequentie =; bloeddruk =<br>wiggedruk ↓↓; cardiale index =<br>perifere weerstand =                                                                                                                                                      |
| Brivet, <sup>18</sup> 1981<br>ACE-remmer                        | 8 patiënten met acuut hartfalen na AMI                                            | arteriële bloeddruk,<br>hartfrequentie, wiggedruk,<br>cardiale output, perifere weerstand                                                                                                        | captopril 25 mg po                                                                                                                                           | arteriële bloeddruk ↓/=<br>hartfrequentie =; CO ↑; wiggedruk ↓<br>perifere weerstand ↓                                                                                                                                                       |
| Tohmo, <sup>19</sup> 1994<br>ACE-remmer                         | 10 patiënten met acuut hartfalen na AMI                                           | arteriële bloeddruk,<br>hartfrequentie, wiggedruk,<br>perifere-weerstand-index,<br>cardiale index                                                                                                | enalapril mediane dosis 0,9 (0,4-10,3) mg, gecombineerd met ISDN, furosemide en inotropica                                                                   | arteriële bloeddruk ↓<br>hartfrequentie =; wiggedruk ↓<br>perifere weerstandsindex =<br>cardiale index =                                                                                                                                     |
| Franciosa, <sup>20</sup> 1982<br>Diureticum<br>Nitraat          | 13 patiënten met gedecompenseerd chronisch hartfalen                              | hartfrequentie, arteriële bloeddruk, wiggedruk, cardiale index, slagvolume, perifere weerstand                                                                                                   | nitroprusside, gevolgd door 200 mg furosemide                                                                                                                | nitroprusside: wiggedruk ↓↓; bloeddruk ↓<br>cardiale index ↑; perifere weerstand ↓<br>furosemide: wiggedruk ↓; bloeddruk =<br>cardiale index ↓; perifere weerstand ↑                                                                         |
| Haude, <sup>21</sup> 1990<br>Nitraat<br>ACE-remmer              | 13 patiënten                                                                      | arteriële bloeddruk, cardiale index, arteriële pulmonale druk, slagvolume-index                                                                                                                  | captopril 25 mg po, gevolgd door nitroglycerine 0,8 mg sl                                                                                                    | arteriële bloeddruk, cardiale index, arteriële pulmonale druk, slagvolume index meer omlaag na captopril dan na nitroglycerine                                                                                                               |

longoedeem.<sup>16,17</sup> Bij drie onderzoeken bleek behandeling met nitraten effectiever dan behandeling met furosemide.<sup>10-12</sup>

- *Lisdiuretica*. Het furosemide had in één onderzoek een positieve werking bij acuut hartfalen.<sup>13</sup> Het bumetanide had in één onderzoek een positief effect op het subjectief welbevinden, maar een negatief effect op bijna alle gemeten circulatoire parameters.<sup>14</sup>

- *Morfine*. Uit één onderzoek had toevoeging van morfine aan de medicamenteuze therapie een negatief effect, met name wanneer geen nitraat werd toegediend. Een injectie met morfine leidde in één onderzoek tot een afname van het subjectieve gevoel van dyspnoe;<sup>15</sup> de circulatoire parameters verslechterden echter.

- *ACE-remmers*. In één onderzoek was toevoeging van enalapril aan de therapie effectiever dan placebo.<sup>9</sup> Captopril zorgde in één onderzoek voor een aanzienlijke hemodynamische verbetering,<sup>18</sup> in een ander, kleiner onderzoek, uitsluitend voor een positief effect op de pre-load van het hart.<sup>19</sup> Captopril had in één onderzoek een significant groter positief effect dan nitraatnitroglycerine.<sup>21</sup>

## Beschouwing

De zeggingskracht van ons literatuuronderzoek is beperkt door diverse factoren:

- Het aantal gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken was gering, en de onderzoekspopulaties waren in de meeste gevallen klein.
- De meest gebruikte uitkomstmaten waren circulatoire parameters, zoals bloeddruk, wiggedruk en *cardiale out-*

### Wat is bekend

- De behandeling van acuut hartfalen bestaat traditioneel uit diuretica en morfine.
- Er is twijfel over de effectiviteit van deze medicatie.

### Wat is nieuw

- Nitraten en ACE-remmers zijn de middelen van voorkeur
- Diuretica hebben alleen in lage dosering een plaats, maar dan in combinatie met ACE-remmers of nitraten.
- Morfine is niet effectief bij acuut hartfalen.

put; het uiteindelijke effect op klinische uitkomstmaten, met name de mortaliteit, is meestal onduidelijk.

- De onderzoeken zijn slecht met elkaar te vergelijken, met name op het punt van toedieningsvorm en dosering.
- Naar morfine en in mindere mate diuretica is weinig goed onderzoek verricht.

Gezien de beperkingen van het onderzoek ligt het voor de hand ook de hemodynamische achtergrond en het werkingsmechanisme van de verschillende medicamenten in de overwegingen te betrekken (tabel 2).

- *Nitraten* hebben de laatste jaren een centrale rol gekregen in de behandeling van acuut hartfalen, hetgeen bevestigd

wordt in ons literatuuronderzoek. Nitraten geven een sterke verlaging van de *pre-load*, in hogere doseringen ook van de *after-load* door dilatatie van de (krans)slagaderen. Bij de behandeling behoeft men geen rekening te houden met (gevreemde) bloeddrukdaling. Bovendien geldt dat vooral bij acuut hartfalen myocardi-schemie vrijwel steeds een rol speelt en dat nitraten daar ook gunstig op werken.<sup>22,23</sup>

- *Lisdiuretica* hebben sinds jaar en dag een stevig gevestigde rol bij de behandeling van acuut hartfalen. Over de exacte werking zijn nog steeds controversen.<sup>24,25</sup> Ze bevorderen de diurese en geven een verlaging van de *preload*. Veel patiënten met acuut hartfalen hebben echter geen volume-overbelasting, zodat redistributie eerder op zijn plaats lijkt dan reductie van het circulerend volume. Dit laatste blijkt zelfs nogal eens te leiden tot verslechterring van de klinische situatie na opname, die slechts te herstellen is door volumerepletie. Dit zal des te meer gelden voor het niet geringe aantal patiënten bij wie de initiële diagnose van acuut hartfalen bijgesteld moet worden na aanvullend onderzoek.<sup>26</sup> In twee onderzoeken hadden lisdiuretica een negatief effect.<sup>27,28</sup> In andere onderzoeken werd weliswaar een positief effect gevonden, maar dit was minder uitgesproken dan het effect van andere middelen. Al met al lijkt de rol van lisdiuretica minder vanzelfsprekend dan in eerste instantie werd gedacht.

- Over *morfine* is zeer weinig onderzoek. Eén onderzoek gaf een afname van het subjectieve gevoel van dyspnoe bij patiënten na injectie van morfine. De circulatoire parameters verslechterden echter. De vraag is of het subjectieve gevoel van

**Tabel 2** Hemodynamische achtergrond en werkingsmechanisme van de medicamenten

| Middel      | Werkingssnelheid       | Preload | Afterload | Cardiale output | Bloeddruk | Ander werkings-mechanisme                      |
|-------------|------------------------|---------|-----------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|
| Diuretica   | 5-15 min, intraveneus  | ↓       | =         | ↓               | ↓/↑       | Diurese                                        |
| Nitraten    | 1-2 min, sublinguaal   | ↓↓      | =/↓       | =/↑             | =/↓       | Dilatatie kransslagaderen in hogere doseringen |
| ACE-remmers | 10-15 min, sublinguaal | =       | ↓↓        | ↑↑              | =/↓       | Inhibitie RAAS-systeem                         |
| Morfine     | 2-3 min, intraveneus   | =/↓     | ?         | ↓               | ↓         | Voornamelijk centraal effect                   |

verbetering het gebruik van morfine rechtvaardigt. Met name de resultaten van de studie van *Hoffman et al.* suggereren dat er weleens objectieve redenen zouden kunnen zijn het niet te gebruiken.<sup>12</sup>

• *ACE-remmers* hebben tot nu toe nog geen plaats in het behandelingsarsenaal van de huisarts. Het middel geeft een acute sterke *afterload*-reductie, een verhoging van de *cardiale output* en een inhibitie van het RAAS-systeem. De veiligheid en effectiviteit van ACE-remmers bij de behandeling van acuut hartfalen in klinische situaties lijkt bewezen; in één onderzoek was het effect zelfs significant groter dan het effect van nitroglycerine. Er zou echter meer onderzoek moeten plaatsvinden om gebruik van ACE-remmers als middelen van eerste keuze te rechtvaardigen.

Geen enkel onderzoek werd in de huisartspraktijk verricht, zodat generalisatie met enige voorzichtigheid dient te geschieden. Anderzijds zien wij geen reden waarom ACE-remmers en nitraten in de huisartspraktijk minder werkzaam zouden zijn dan bij acuut opgenomen patiënten.

#### Adviezen

Ondanks de beperkingen in het literatuuronderzoek zijn toch enkele voorlopige adviezen te geven ten aanzien van de behandeling van acuut hartfalen in de huisartspraktijk.

• *Nitraten*. Bij acuut hartfalen is het zaak snel, veel en frequent sublinguale nitroglycerine toe te dienen (bijvoorbeeld 1 keer per 2 minuten). Hierbij behoeft waarschijnlijk weinig rekening te worden ge-

houden met de hoogte van de bloeddruk. Als de patiënt nitroglycerine in huis heeft, moet hij al bij het eerste telefonische contact worden geïnstrueerd dit te gebruiken.

• *Diuretica*. Bij een patiënt zonder duidelijke tekenen van overvulling kan men beter eerst andere middelen toepassen. Mocht toch besloten worden om diuretica te geven, dan maximaal 80 mg furosemide intraveneus. Bij een acute ontregeling van een chronisch gedecompenseerde patiënt die al diuretica gebruikt, geldt dit niet: de patiënt is dan vanzelfsprekend overvuld, zodat dus hogere doses gegeven kunnen worden. Diuretica dienen altijd te worden gecombineerd met nitraten of ACE-remmers.

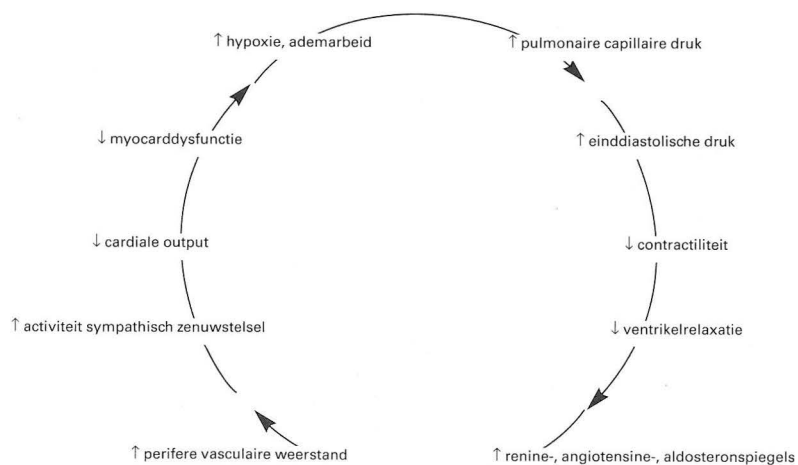
• *Morfine*. Toediening van morfine heeft geen voorkeur. Indien gegeven ter bevoor-

### Pathofysiologie van hartfalen

#### Oorzaken

Myocardischemie, myocardinfarct, ruptuur van een papillairspier, hypertensieve crise, overmatige inspanning en (paroxysmaal)

atriumfibrilleren, therapieontrouw van de patiënt, toevoeging van middelen als NSAID's of bèta-blokkers aan de medicatielijst.



**Figuur** Processen die een rol spelen bij het ontstaan van longoedeem. De cyclus kan op elk punt beginnen en houdt zichzelf daarna in stand.

#### Mogelijke gevolgen

- Excessieve pulmonaire veneuze terugvloed (toegenomen preload van het linkerventrikel)
- Toegenomen perifere vasculaire weerstand (toegenomen afterload van het linkerventrikel).
- Dysfunctie van het hart met vermindering van contractiekracht of relaxatievermogen
- Afwijkende hartritmen en frequenties. Niet zozeer de functie van het myocard is verminderd maar de timing van de contracties is onjuist.

#### Uiteindelijke gevolg

Een reeks van met elkaar samenhangende (compensatie)mechanismen, die zichzelf in stand houdt (*figuur*). Uiteindelijk ontstaat acuut cardiogeen longoedeem.

#### Medicamenteuze interventie

Therapie zal gericht moeten zijn op het doorbreken van de vicieuze cirkel. In de huisartspraktijk kan gestreefd worden naar verlaging van de pre- en afterload en verhoging van de cardiale output.

#### Werking medicamenten

Zie tabel 2.

dering van het subjectief welbevinden, dient men zich ervan bewust te zijn dat dit mogelijk een negatief effect heeft op het acuut hartfalen.

• ACE-remmers zijn zeer effectieve middelen. Bij onvoldoende resultaat van reguliere medicatie zou zeker een captopril-tablet van 12,5 of 25 mg sublinguaal gegeven kunnen worden. Naar de combinatie van ACE-remmers en nitraten is weinig onderzoek gedaan.

#### Literatuur

- 1 Braunwald E. Harrison's Principles of internal medicine. Fourteenth edition. New York, Mc Graw-Hill.
- 2 Walma EP, Bakx HCA, Besselink RAM, et al. NHG-Standaard Hartfalen. Huisarts Wet 1995; 38:471-87.
- 3 Braunwald, et al. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Third edition. Philadelphia: Saunders, 1988.
- 4 Hartman JAM, Lichtveld RA, Van Stiphout TAGW, Ten Wolde WLM. Landelijk protocol ambulancezorg 2000. Zwolle: Nederlands Ambulance Instituut.
- 5 Wilkins EW. Emergency medicine. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.
- 6 Williams JF, Bristow MR, Fowler MB, et al. ACC/AHA task force report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. J Am Coll Cardiol 1995;26:1376-98.
- 7 Flynn K, Coughlan MG, Phelan DM, et al. Intravenous captopril in acute heart failure [Letter]. Lancet 1988;i(8578): 173-4.
- 8 Schultheiss HP, Ulrich G, Schulze K, Strauer BE. The effect of ACE-inhibition on myocardial energy metabolism. Eur Heart J 1990;11(Suppl B):116-22.
- 9 Annane D, Bellissant E, Pussard E, et al. Placebo-controlled, randomized, double-blind study of intravenous enalapril at efficacy and safety in acute cardiogenic pulmonary edema. Circulation 1996;94:1316-24.
- 10 Nelson GIC, Silke B, Ahuja RC, Hussain M. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acute heart failure following myocardial infarction. Lancet 1983;i:730-2.
- 11 Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. Lancet 1998;351:389-93.
- 12 Hoffman JR, Reynolds S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. Chest 1987;92:586-93.
- 13 Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, et al. Renal and extrarenal haemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. N Eng J Med 1973;88:1087-90.
- 14 Verma SP, Silke B, Reynolds G, et al. Immediate effects of bumetanide on systemic haemodynamics and left ventricular volume in acute and chronic heart failure. Br J Clin Pharmacol 1987;24: 21-32.
- 15 Timmis AD, Rothman MT, Henderson MA, et al. Haemodynamic effects of intravenous morphine in patients with acute myocardial infarction complicated by severe left ventricular failure. BMJ 1980;280:980-3.
- 16 Harf C, Welter R. Emergency treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with intravenous isosorbide-5-mononitrate. Am J Cardiol 1988; 61:22E-27E.
- 17 Melandri G, Semprini F, Branzi A, Magnani B. Comparative hemodynamics of transdermal vs intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction with elevated pulmonary artery wedge pressure. Eur Heart J 1993;11:644-7.
- 18 Brivet F, Delfraissy J-F, Giudicelli J-F, et al. Immediate effects of captopril in acute left ventricular failure secondary to myocardial infarction. Eur J Clin Invest 1981;11:369-73.
- 19 Tohmo H, Karanko M, Korpilahti K. Haemodynamic effects of enalaprilat and preload in acute severe heart failure complicating myocardial infarction. Eur Heart J 1994;15:523-7.
- 20 Franciosa JA, Silverstein SR, Wilen M. Hemodynamic effects of nitroprusside and furosemide in left ventricular failure. Clin Pharmacol Ther 1982;32:62-9.
- 21 Haude M, Steffen W, Pop T. Sublingual administration of captopril vs nitroglycerin in patients with severe congestive heart failure. Int J Cardiol 1990;27:351-9.
- 22 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994;343:1115-23.
- 23 Northridge D. Furosemide or nitrates for acute heart failure? Lancet 1996;347:1338-9.
- 24 Mukerjee SK, Katz MA, Michael UF. Mechanisms of hemodynamic actions of furosemide: differentiation of vascular and renal effects on blood pressure in functionally anephric hypertensive patients. Am Heart J 1981;101:313-8.
- 25 Biagi RW, Bapat BN. Furosemide in acute pulmonary oedema. Lancet 1967;i:849.
- 26 Marantz PR, Kaplan MR, Alderman MH. Clinical diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. Chest 1990;97:776-81.
- 27 Kraus PA, Lipman J, Becker PJ. Acute preload effects of furosemide. Chest 1990;98:124-8.
- 28 Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with congestive heart failure. Ann Intern Med 1985;103:1-6.