

Hartfalen: dihydropyridines

76

BI: betrouwbaarheidsinterval, HR: hazard ratio, LVEF: linkerventrikel ejectiefractie, LVEDD: linkerventrikel einddiastolische diameter, OR: odds ratio

CONCLUSIE

Er is onvoldoende onderbouwing gevonden voor hartfalen als contra-indicatie voor dihydropyridines.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Casus niet opgenomen.

PICO

P(atient)	patiënten met hartfalen
I(ntervention)	Calciumantagonist (excl. verapamil/diltiazem)
C(omparison / Control)	placebo / geen dihydropyridine
O(utcome)	risico op verergering hartfalen

Datum literatuursearch: 30-08-2017

PUBMED

Zoekterm: "heart failure"[MeSH Terms] AND ("dihydropyridines"[MeSH Terms] OR "amlodipine"[MeSH Terms] OR "mepirodipine"[Supplementary Concept] OR "clevipine"[Supplementary Concept] OR "felodipine"[MeSH Terms] OR "isradipine"[MeSH Terms] OR "lacidipine"[Supplementary Concept] OR "lercanidipine"[Supplementary Concept] OR "nicardipine"[MeSH Terms] OR "nifedipine"[MeSH Terms] OR "nimodipine"[MeSH Terms] OR "nitrendipine"[MeSH Terms])

Filters activated: Humans, English, Dutch, German.

Bron	Bewijs	Resultaten/opmerkingen
Cleophas TJ et al. Meta-Analysis and safety of second generation dihydropyridine calcium channel blockers in heart failure. Am J of Cardiology 2000;87:487-91.	score: 4	• Meta-analyse. • Uit 18 studies bij patiënten met chronisch hartfalen (klasse II-IV) met dihydropyridines (amlodipine, felodipine, nicardipine, nisoldipine, isradipine, lacidipine) bleek dat deze middelen de linkerventrikel ejectiefractie, uithoudingsvermogen bij inspanning significant verhogen en cardiac index (hoeveelheid bloed die het hart per minuut per m² lichaamsoppervlak in de arteria pulmonalis en de grote aorta pompt). Er werd een daling van 6% in mortaliteit gevonden t.o.v. placebo (niet significant). Calciumantagonisten kunnen veilig gebruikt worden bij hartfalen.

Packer M et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). JACC Heart Fail. 2013;1:308-14. Commentaar in: Pfeffer MA et al. PRAISE (Prospective randomized amlodipine survival evaluation) and criticism. JACC Heart Fail. 2013 ;1:315-17	n=827 (aantal patiënten met hartfalen en amlodipine) score: 4	Resultaten: • In een studie werden 1654 patiënten met hartfalen NYHA klasse III of IV (zonder ischemische oorzaak) gerandomiseerd naar amlodipine (5 mg per dag gedurende 2 weken en daarna verhoogd naar 10 mg per dag) of placebo. • Er was geen significant verschil tussen beide groepen voor risico op overlijden door alle oorzaken en overlijden door cardiovasculaire oorzaak, HR was respectievelijk 1,09 (95% BI: 0,92-1,20) en 1,14 (95% BI: 0,95-1,37). • De verschillen tussen de groepen voor het risico op ziekenhuisopname en ziekenhuisopname voor hartfalen waren niet significant. • De gecombineerde gegevens van PRAISE-1 en -2 lieten ook geen significant verschil in risico op overlijden zien. Commentaar: • Studieresultaten zijn (te) lange tijd na uitvoeren van de studie gepubliceerd. • PRAISE-2 is uitgevoerd om een onvoldoende onderbouwde hypothese uit PRAISE-1 te testen.
Miller AB. Is there a role for calcium channel blockers in congestive heart failure? Curr Cardiol Reports 2001;3:114-8.	n = onbekend score: 3	In deze review worden naast de studies PRAISE I en V-HeFT III ook de bevindingen van MACH I (n=2590 met NYHA klasse II-IV, ejectiefractie <35%; gerandomiseerd tot mibefradil of placebo) en PRAISE II (n=1652, NYHA klasse IIIb-IV, ejectiefractie <30%; gerandomiseerd tot amlodipine of placebo) besproken. De mortaliteit nam toe met 14% na gebruik van mibefradil. Dit middel is echter niet meer in de handel in Nederland. Amlodipine bleek na 30 maanden een niet-significant effect op totale mortaliteit te hebben. Op basis van deze bevindingen kan amlodipine veilig gebruikt worden bij hartfalen.
Braun M, et al. The calcium channel blocker felodipine attenuates the positive hemodynamic effects of the beta-blocker metoprolol in severe dilated cardiomyopathy - a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study with invasive hemodynamic assessment. Int J Cardiol. 2009 ;132:248-56.	studie (RCT) n=20 (n=aantal patiënten met hartfalen en metoprolol/felodipine) score: ?	Resultaten: • In een RCT werden 63 patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II-III en standaard hartfalen therapie behandeld met metoprolol gem. 80 mg per dag + felodipine 10 mg per dag (n=20), metoprolol + placebo (n=23) of placebo + placebo (n=20). • Alleen in de metoprolol/placebogroep was de LVEF significant hoger en LVEDD significant lager na 6 maanden dan op baseline (29±2 vs 36±2% en 68±3 vs 64±3mm). • Ook een aantal hemodynamische parameters was na 6 maanden alleen in de metoprolol/placebogroep verbeterd t.o.v. baseline. Verergering van hartfalen trad alleen op bij patiënten in de placebo/placebogroep. Opmerkingen auteurs: • De positieve effecten van metoprolol worden bijna volledig teniet gedaan door toevoegen van felodipine aan de behandeling. • 19 patiënten werden geëxcludeerd, waarvan 10 vanwege ernstig klinisch verloop en 9 vanwege intrekken van hun toestemming.

OVERIGE

Bron	Effect
Yamashita K et al. Effects of valsartan versus amlodipine in diabetic hypertensive patients with or without previous cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2013;112:1750-6.	Resultaten: • In een studie werden 1150 patiënten met diabetes en hypertensie gerandomiseerd naar behandeling met amlodipine of valsartan. • Patiënten met cardiovasculaire ziekte: n=174 in de amlodipinegroep, n=158 in de valsartangroep. • Geen significant verschil in risico op ziekhuisopnames door verergering van hartfalen tussen beide groepen. HR: 0,46 (95%BI 0,12-1,77). Opmerking GIC: kleine aantallen.
De Vries RJM et al. Efficacy of calcium channel blockers in heart failure. Am Heart J 2000;139:185-94.	Uit 17 studies waarin meer dan 2000 patiënten met chronisch hartfalen onderzocht werden bleek dat dihydropyridines veilig gebruikt kunnen worden bij patiënten met verminderde linkerventrikel functie of chronisch hartfalen als additionele therapie bij de behandeling bij hypertensie en angina pectoris. Patiënten hadden NYHA klasse I-IV hartfalen en de studieduur varieerde van 2 maanden tot 2 jaar.

RICHTLIJNEN

Bron	Effect
Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen 2010 – NVVC. (zie ook NHG-Standaard hartfalen 2010)	Calcium antagonisten Calciumantagonisten die als antihypertensivum worden voorgeschreven dienen bij hartfalen te worden vervangen door bijvoorbeeld ACE-remmers/ARB's of bètablokkers (bewijsniveau 3). Wanneer met deze middelen onvoldoende controle van bloeddruk of angina pectoris wordt bereikt kunnen langwerkende dihydropyridinen worden toegepast^{noot 54} NOOT 54. Calciumantagonisten bij hartfalen Bij persisterende hypertensie of angina pectoris kunnen zo nodig alleen langwerkende dihydropyridines kunnen veilig worden toegepast. [Cohn 1997b, Packer 1996]
ESC Guideline Acute and Chronic Heart Failure; EHJ 2016; 37:2129-2200	"Non-dihydropyridine calcium-channel blockers (CCBs) are not indicated for the treatment of patients with HFrEF. Diltiazem and verapamil have been shown to be unsafe in patients with HFrEF. There is a variety of dihydropyridine CCBs; some are known to increase sympathetic tone and they may have a negative safety profile in HFrEF. There is only evidence on safety for amlodipine and felodipine in patients with HFrEF, and they can be used only if there is a compelling indication in patients with HFrEF." "Although amiodarone and nondihydropyridine CCBs can reduce ventricular rate, they have more adverse effects and should generally be avoided in patients with HFrEF and, with less certainty, in patients with HFpEF and HFmrEF." "Dihydropyridine CCBs may all increase sympathetic tone, and their safety in HFrEF [except amlodipine and felodipine] and HFpEF is uncertain."

SPC's

Bron	Effect
SPC Norvasc (amlodipine) 10-11-17.	<u>CI</u>: hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct. <u>Waarschuwingen</u>: Patiënten met hartfalen dienen voorzichtig te worden behandeld. In een placebogecontroleerd langetermijnonderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep die werd behandeld met amlodipine dan in de placebogroep. Calciumkanaalblokkers inclusief amlodipine dienen met voorzichtigheid gegeven te worden bij patiënten met congestief hartfalen

	vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en sterfte.
SPC Cyress (barnidipine) 02-01-13.	<u>Cl</u> : Onbehandeld hartfalen <u>Waarschuwingen</u> : Evenals bij alle andere dihydropyridines dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toepassing van Cyress bij patiënten met gestoorde linker-ventrikelfunctie, patiënten met een obstructie in het outflowkanaal van de linker-ventrikel en bij patiënten met alleen een rechter decompensatio cordis zoals een cor pulmonale. Barnidipine is niet onderzocht in NYHA klasse III of IV patiënten.
SPC Cleviprex (clevindipine) 09-06-17.	<u>Bw</u> : vaak: congestief hartfalen
SPC Plendil (felodipine) 19-08-16.	<u>Cl</u> : Gedecompenseerd hartfalen
SPC Lomir (isradipine) 26-09-13.	<u>Waarschuwingen</u> : Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met chronisch hartfalen. Extreme voorzichtigheid is geboden bij het geven van dihydropyridine-derivaten aan patiënten met een obstructie van het uitstroomtraject zoals bij een ernstige aortastenose en bij patiënten met alleen een rechts decompensatio cordis zoals een cor pulmonale. <u>Bw</u> : zeer zelden: hartfalen.
SPC lacidipine TEVA 15-05-15.	<u>Waarschuwingen</u> : Evenals bij andere calciumantagonisten, moet lacidipine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een geringe hartreserve.
SPC Lerdip (lercanidipine) 23-12-13.	<u>Cl</u> : Onbehandelde decompensatio cordis. <u>Waarschuwingen</u> : Hoewel hemodynamisch gecontroleerd onderzoek geen aantasting van de ventrikelfunctie aantoonde, is voorzichtigheid ook geboden bij patiënten met stoornissen aan het linker ventrikel. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van enkele kortwerkende dihydropyridines een verhoogd cardiovasculair risico vormt bij patiënten met ischemische hartafwijkingen. Hoewel Lerdip langwerkend is, dient men voorzichtig te zijn bij dergelijke patiënten.
SPC Cardene (nicardipine) 03-04-17.	<u>Waarschuwingen</u> : Nicardipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen of pulmonaal oedeem, met name wanneer deze patiënten gelijktijdig bètablokkers krijgen, omdat er verslechtering van de cardiale insufficiëntie kan optreden.
SPC Adalat (nifedipine) 31-10-16 e.a.*	<u>Waarschuwingen</u> : Voorzichtigheid is geboden in geval van manifest hartfalen en ernstige aortastenose. Nifedipine kan een bestaande decompensatio cordis verergeren bij: - patiënten met een obstructie van het outflow traject bij wie een toename van de gradiënt kan optreden (bv. aortastenose); - patiënten met een rechts decompensatio cordis bij wie in sommige gevallen een afname van cardiale output met toename van vochtretentie kan optreden.
SPC Nimotop (nimodipine) 10-04-16	<u>Waarschuwingen</u> : Toepassing van Nimotop bij patiënten met hartfalen kan een verergering van het klinische beeld veroorzaken.

* SPC Baypress (nitrendipine) 06-09-13.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Belaste familieanamnese voor cardiovasculaire aandoeningen, roken, overmatig alcoholgebruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes en recente chemotherapie (NHG-Standaard Hartfalen 2010).
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	04 juni 2018