

Angina pectoris/ischemische hartziekte: alfa-sympatholytica

86

BPH: benigne prostaathyperplasie, 'pacing': het door elektrische stimulatie verhogen van de hartslag

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Neuhäuser C et al. Effect of isoflurane on echocardiographic left-ventricular relaxation indices in patients with diastolic dysfunction due to concentric hypertrophy and ischemic heart disease. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20:509-14.	studie n=10	10 patiënten met coronaire slagaderaandoening in 2 of 3 vaten kregen gedurende een bypass-operatie een cumulatieve urapidil-dosis van gemiddeld 21 mg (als herhaalde bolusinjecties van 0,05-0,5 mg/kg tot een arteriële bloeddruk van 70-80 mm Hg was bereikt). Om de centrale veneuze druk en de pulmonaire capillaire wiggedruk gelijk te houden, werd 6% hydroxethylzetmeel per infuus toegediend. Gedurende de studieperiode werden geen klinische symptomen van myocardischemie waargenomen. Urapidil leidde tot een significante verhoging van de cardiale index en de hartslagvolume-index en een significante verlaging van de gemiddelde arteriële druk en systemischebloedvatweerstandindex. De meerderheid van de patiënten gebruikte bètablokkers, ACE-remmers en/of nitraten.
ref. 2 Hartung R et al. Age, comorbidity and hypertensive co-medication do not affect cardiovascular tolerability of 10 mg alfuzosin once daily. J Urol 2006;175:624-8.	studie n=6523	De veiligheid en effectiviteit van alfuzosine XR 10 mg/dag werd bepaald in 6523 patiënten met op BPH wijzende urinewegproblemen, waarvan 750 met een ischemische hartziekte. Patiënten met instabiele angina pectoris of een geschiedenis van posturale hypotensie of syncope waren uitgesloten. Alfuzosine werd toegevoegd aan bestaande medicatie. 1259 patiënten stopten voortijdig met de 6 maanden durende studie, waarvan 420 ten gevolge van bijwerkingen. (Orthostatische) hypotensie kwam weinig voor (bij 0,7%). De frequentie van syncope was 0,2%. De frequentie van mogelijk met vasodilatatie geassocieerde bijwerkingen (duizeligheid, (posturale) hypotensie, hoofdpijn, malaise en syncope) verschilde niet significant tussen patiënten met en zonder ischemische hartziekten (6,4% versus 5,4%). De daling van de systolische en diastolische bloeddruk (-2,8 versus -2,6 en -2,2 versus -1,7 mm Hg) en de toename van de hartslag (0,0 versus 1,0 bpm) verschilde niet significant tussen patiënten met en zonder ischemische hartziekten. Alfuzosine had een significant, maar gering effect op bloeddruk en hartslag. Comedicatie met antihypertensiva had ook geen invloed op de cardiovasculaire veiligheid van alfuzosine. Alfuzosine, doxazosine, tamsulosine en terazosine tonen een soortgelijke efficiëntie in het verminderen van urinewegproblemen bij BPH, maar verschillen in hun cardiovasculaire veiligheidsprofiel. Het optreden van perifere vasodilatatie en orthostatische hypotensie lijkt frequenter te zijn bij doxazosine en terazosine, die ook gebruikt kunnen worden als antihypertensivum, dan bij alfuzosine en tamsulosine, die alleen voor BPH gebruikt worden. Recent bewijs dat doxazosine monotherapie bij mannen met hypertensie en cardiale risicofactoren geassocieerd is met een toename van de incidentie van cardiovasculaire ziekten in vergelijking met andere antihypertensiva, heeft geleid tot de aanbeveling dat urinewegproblemen bij BPH en hypertensie apart behandeld moeten worden. Placebogecontroleerde studies hebben de goede cardiovasculaire verdraagzaamheid van alfuzosine aangetoond.

ref. 3 Barbato E et al. Alpha-adrenergic receptor blockade and hyperaemic response in patients with intermediate coronary stenoses. Eur Heart J 2004;25:2034-9.	studie n=85	85 patiënten met matige coronaire stenose (30-70%) en normale linkerventrikel-functie kregen ofwel de niet-selectieve alfa-blokker fentolamine 12 µg/kg intracoronair (n=33) ofwel de selectieve alfa1-blokker urapidil 10 mg (n=32) ofwel placebo (n=20). Vooraf werd vasodilatatie verkregen door intracoronaire nitraten, zodat eventuele verschillen alleen veroorzaakt werden door veranderingen in microvasculaire weerstand. Fentolamine en urapidil hadden geen significant effect op de hartslag. Ze veroorzaakten een tijdelijke daling van de arteriële druk (gedurende 3 minuten). Het effect van de alfablokkers op de hyperemische bloedstroom (de bloedstroom bij volledige vasodilatatie) werd bestudeerd na toediening van adenosine. De fractional flow reserve is de fractie van de hyperemische bloedstroom, die bewaard blijft ondanks de aanwezigheid van een epicardiale stenose. Fentolamine en urapidil verminderden de fractional flow reserve significant, maar in geringe mate. De daling was klinisch niet significant. Vasoconstrictie door de 'cold pressor' test, inspanning of roken werd ongedaan gemaakt door niet-selectieve alfablokkers of selectieve alfa2-blokkers in patiënten met coronaire slagaderaandoeningen. Fentolamine, urapidil en yohimbine kunnen epicardiale coronaire vasoconstrictie en afname van de coronaire bloedstroom vroeg na een dotterbehandeling tegengaan. De selectieve alfa2-blokker yohimbine induceert vasoconstrictie in atherosclerotische coronaire slagaderen.
ref. 4 Sambuceti G et al. Paradoxical increase in microvascular resistance during tachycardia downstream from a severe stenosis in patients with coronary artery disease : reversal by angioplasty. Circulation 2001;103:2352-60.	studie n=7	Ischemie werd geïnduceerd door 'pacing' bij 7 patiënten met stabiele angina en één stenotische kransslagader. 'Pacing' werd uitgevoerd met of zonder adenosine 2 mg intracoronair. De procedure werd al dan niet voorafgegaan door fentolamine 2 mg intracoronair. Patiënten bleven op hun bestaande anginabehandeling met diltiazem, isosorbidedimonittraat en acetylsalicylzuur. Coronaire weerstand distaal van een ernstige stenose nam toe gedurende tachycardie, die tot angina of ischemie leidt. Dit fenomeen werd ongedaan gemaakt door intracoronair adenosine, maar niet door de alfablokker fentolamine.
ref. 5 Lee TM et al. Distension of urinary bladder induces exaggerated coronary constriction in smokers with early atherosclerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:H2838-45.	studie n=7	Het effect van uitzetting van de urineblaas op coronaire constrictie werd bestudeerd in 24 patiënten met vroege atherosclerose (een enkele stenose < 50%), waarvan 14 rokers en 10 niet-rokers. Bij 7 van de rokers werd het effect van voorbehandeling met doxazosine 2 mg 4 uur van te voren bestudeerd. Uitzetting van de urineblaas vond plaats door vullen van de blaas met fysiologische zoutoplossing onder normale fysiologische druk. Patiënten met een eerder myocardinfarct of met instabiele angina pectoris werden uitgesloten. Bestaande medicatie werd 48 uur voor de studie stopgezet, nitroglycerine 4 uur voor de studie. Doxazosine verlaagde de bloeddruk significant (van 113 naar 95 mm Hg). Uitzetting van de urineblaas verhoogde de lactaatproductie in de rokers zonder doxazosine, maar niet in de andere twee groepen. Verhoogde lactaatproductie wijst op myocardischemie. Pijn op de borst en ST-veranderingen traden niet op. Uitzetting van de urineblaas verhoogde de bloeddruk en de hartslag in alledrie de groepen. In de rokers zonder doxazosine verminderde uitzetting van de blaas de epicardiale coronaire diameter en de coronaire bloedstroom in stenotische bloedvatsegmenten, maar niet in normale segmenten. De coronaire weerstand was

ref. 5, vervolg		significant verhoogd. Met doxazosine was er geen significant verschil. In de niet-rokers was het effect minder groot dan in de rokers. De auteurs concluderen dat abnormale vasomotorreacties bij atherosclerose versterkt zijn in rokers en dat de alfa1-blokker doxazosine de myocardischemie door deze vasomotorreacties kan tegengaan. De studie Collins, 1985 toonde vermindering van inspanningsgeïnduceerde angina pectoris door de alfa1-blokker indoramine.
ref. 6 Julius BK et al. Alpha-adrenoceptor blockade prevents exercise-induced vasoconstriction of stenotic coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1999;33:1499-505.	studie n=16	26 patiënten met coronaire slagaderaandoeningen en stabiele, inspanningsgeïnduceerde angina pectoris werden onderworpen aan inspanningstesten (fietsen in liggende positie). 16 patiënten kregen vooraf fentolamine 2 mg intracoronair. 5 van deze patiënten gebruikten β-blokkers. Andere vasoactieve middelen werden minimaal 24 uur voor de studie stopgezet. Alle patiënten hadden ten minste een stenotische kransslagader. Er traden tijdens de studie geen bijwerkingen en complicaties op. 40% van de patiënten op fentolamine ontwikkelde angina pectoris tijdens de inspanningstest, tegen 31% van de controlepatiënten. De hartslag, gemiddelde aorta- en gemiddelde longslagaderdruk veranderden niet na fentolamine-injectie en er was geen verschil in verhoging van hartslag en slagaderdruk door inspanning tussen beide groepen patiënten. De patiënten op bètablokker hadden een significant lager product van hartslag en bloeddruk dan de andere patiënten. Hartslag en bloeddruk zelf verschilden niet significant. De oppervlakte van de dwarsdoorsnede van een coronaire slagader werd gemeten in een niet-stenotische segment en in een stenotisch segment. De dwarsdoorsnede van een normaal segment veranderde niet na fentolamine, maar nam in alle groepen toe gedurende inspanning en na toediening van sublinguaal nitroglycerine. De coronaire dwarsdoorsnede van een stenotisch segment veranderde niet na fentolamine. Terwijl inspanning bij fentolamine-behandelde patiënten vasodilatatie induceerde, was er vasoconstrictie bij de controles. Het verschil was significant. Vasodilatatie door nitroglycerine was vergelijkbaar in beide groepen, maar minder in het stenotische dan in het normale segment. Er was geen significant verschil tussen patiënten met en zonder β-blokkers. Deze studie bevestigt de relatief kleine bijdrage van α-adrenerge invloeden op constrictie/dilatatie van normale coronaire slagaderen. In deze studie was het mogelijk om vasoconstrictie van stenotische slagadersegmenten door inspanning te voorkomen door niet-selectieve α-adrenerge blokkade met intracoronair fentolamine. α-blokkers worden zelden gebruikt bij de behandeling van coronaire slagaderaandoeningen. Hoewel deze geneesmiddelen een belangrijk vasodilatoir effect hebben, lijken de klinisch beperkende factoren tachyfyaxis, een toename van cardiale output en interferentie met de feedback-remming van norepinefrine-productie te zijn. Toegenomen catecholamineproductie kan mogelijk de werking van postsynaptische α-blokkers remmen.
ref. 7 Michel MC et al. Tamsulosin treatment of 19,365 patients with lower urinary tract symptoms: does co-morbidity alter tolerability? J Urol 1998;160:784-91.	studie n=1928	In studie 1 kregen 9507 BPH-patiënten, waarvan 1092 patiënten met cardiovasculaire ziekten (voornamelijk coronaire hartziekten en hartfalen), tamsulosine XR 0,4 mg/dag gedurende 4 weken. In studie 2 kregen 9858 BPH-patiënten, waarvan 1836 patiënten met cardiovasculaire ziekten, tamsulosine XR 0,4 mg/dag gedurende 12 weken. Bijwerkingen werden gemeld bij 2,3% en 1,9% van de patiënten in studie 1 en 2. Van alle patiënten in studie 1 en 2 vond 94% en 97% tamsulosine goed of zeer goed te verdragen. Voor de patiënten met cardiovasculaire ziekten was dit enigszins maar significant lager. De percentages bleven echter hoger dan resp. 90 en 95%. Cardiovasculaire ziekten waren significant geassocieerd met een verandering in de verdraagbaarheid (OR = 0,81). Gebruik van antihypertensieve medicatie veranderde de verdraagbaarheid niet significant. De door tamsulosine veroorzaakte bloeddrukdalingen waren significant hoger in patiënten met cardiovasculaire ziekten dan in controlepatiënten, maar bleven zeer klein (-4,3 versus -3,6 mm Hg systolische en -2,8 versus -1,7 mm Hg diastolisch).

		Studies die tamsulosine direct vergeleken met alfuzosine of terazosine toonden voor alfuzosine en tamsulosine een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen, terwijl een significant grotere incidentie van bijwerkingen en significant grotere dalingen van de bloeddruk werden gevonden voor terazosine. Een openlabel-studie met alfuzosine toonde een significant hogere incidentie van bijwerkingen in patiënten met cardiovasculaire ziekten of met antihypertensieve comedicaatie, maar de grootte van het verschil werd niet vermeld in deze studie.
ref. 8 Bøtker HE et al. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. Am J Cardiol 1998;82:1352-6.	studie n=16	In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, 'cross-over'-studie kregen 16 niet-hypertensieve patiënten met syndroom X (typische angina pectoris, inductie van angina en ST-verlaging door een inspanningstest, normale kransslagaderen) doxazosine gedurende 10 weken (1 mg/dag in week 1, 2 mg/dag in week 2-5, 4 mg/dag in week 6-10; de dosis van 4 mg/dag werd in geval van bijwerkingen verlaagd, waardoor uiteindelijke dosis gemiddeld 3,8 mg/dag bedroeg). Anti-anginamedicatie werd 2 weken voor de studie gestopt met uitzondering van nitroglycerine. 4 patiënten stopten voortijdig met de studie: 1 vanwege slechte therapietrouw en 3 vanwege bijwerkingen. Van de 3 patiënten met bijwerkingen kreeg er 1 sinus-tachycardie en verergering van pijn op de borst op doxazosine 2 mg/dag. Bij de andere 2 patiënten traden de problemen op toen ze placebo kregen (verergering van pijn op de borst bij een patiënt en lipothymie bij de ander). Van de 12 patiënten die de volledige studie deelnamen, rapporteerden er 6 bijwerkingen, waaronder progressie van pijn op de borst. De frequentie van bijwerkingen was identiek in de placebo- en doxazosineperiode en bijwerkingen verdwenen bij cross-over van de behandeling of bij dosisvermindering. Doxazosine 4 mg/dag verminderde de systolische bloeddruk en verhoogde de hartslag in rust (resp. 109 versus 125 mm Hg en 85 versus 76 slagen/min). Er was geen significant verschil in het product van bloeddruk en hartslag. Bloeddruk en hartslag tijdens inspanning verschilden niet. Doxazosine 2 mg/dag gaf geen significante verschillen. Doxazosine had geen effect op de tijd tot angina, de duur van de inspanningstest, de tijd tot ST-verlaging $\geq 0,1$ mV, de maximale ST-verlaging en de reden van het stoppen met de inspanningstest (meestal angina, soms vermoeidheid). De auteurs concluderen dat mechanismen anders dan een verminderd coronaire vasodilatatievermogen mogelijk de overhand hebben in syndroom X. Een deel van de patiënten met cardiaal syndroom X hebben een verminderd vermogen tot coronaire vasodilatatie, waarvan wordt gedacht dat dit veroorzaakt wordt door een toegenomen sympathische activiteit.
ref. 9 Qasim A et al. Ecstasy induced acute myocardial infarction. Heart 2001;85:E10.	casus n=1	Een 23-jarige man krijgt nitroglycerine voor het opheffen van een coronair vasospasme na MDMA. De auteurs geven aan dat standaardbehandeling voor een myocardinfarct in zulke gevallen een behandeling met nitroglycerine of fentolamine voor het verminderen van coronaire vasospasmen is.
ref. 10 Yusuf S. Preventing vascular events due to elevated blood pressure. Circulation 2006;113:2166-8.	review / commentaar	Trials hebben de waarde van het verlagen van de bloeddruk voor het voorkomen van hart- en vaatziekten laten zien. Van de trials die verschillende bloedverlagers met elkaar vergeleken, was de ALLHAT-studie (de Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) de grootste. In deze trial werden 42.000 personen met hypertensie gerandomiseerd over 4 bloeddrukverlagers, waaronder doxazosine. De doxazosine-arm werd echter na gemiddeld 3,3 jaar gestopt, omdat er een significant hoger risico was op verschillende cardiovasculaire gebeurtenissen met doxazosine versus chloortalidon. Het grootste verschil werd gevonden voor hartfalen (na 4 jaar bij 8,13% van de patiënten op doxazosine versus 4,45% op chloortalidon). Op het tijdstip van stopzetten was er geen verschil in de primaire uitkomstmaten fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct en totale mortaliteit.

ref. 11 SPC Regitine (fentolamine) 15-05-01.		<u>CI</u> : Myocardinfarct, doorgemaakt myocardinfarct, hartinsufficiëntie, angina of een ander bewijs van een coronaire vaataandoening. <u>Waarschuwing</u> : Myocardinfarct, cerebrovasculaire spasmen en cerebrovasculaire afsluiting zijn gemeld na toediening van Regitine, gewoonlijk in combinatie met ernstige hypotensieve periodes. Tachycardie en cardiale aritmieën kunnen optreden bij het gebruik van Regitine. <u>Bw</u> : Zeer frequent: orthostatische hypotensie en tachycardie. Frequent: acute of verlengde hypotensieve periodes. Onder deze omstandigheden kan een myocardinfarct, cerebrovasculaire spasme en cerebrovasculaire afsluiting optreden. Soms: angineuze pijnen en cardiale aritmieën.
ref. 12 SPC Xatral (alfuzosine) 05-08-13.		<u>Waarschuwing</u> : De behandeling van coronaire insufficiëntie dient te worden voortgezet. Indien angina pectoris terugkeert of verergert, dient behandeling met Xatral gestaakt te worden. <u>Bw</u> : Vaak: hypotensie (orthostatisch). Soms: tachycardie, palpaties, syncope. Zeer zelden: angina pectoris bij patiënten met een coronair insufficiëntie.
ref. 13 SPC Cardura XL (doxazosine) 11-06-12.		<u>Waarschuwing</u> : Bij patiënten met ernstig coronair lijden kan te snelle of te uitgesproken bloeddrukdaling een verergering van de angineuze klachten veroorzaken. <u>Bw</u> : Vaak: palpaties, tachycardie, pijn op de borst, hypotensie. Soms: myocardinfarct, angina pectoris. Zeer zelden: bradycardie, hartritmestoornissen.
ref. 14 SPC Omnic (tamsulosine) 20-06-13.		<u>Bw</u> : Soms: palpaties, orthostatische hypotensie.
ref. 15 SPC Hytrin (terazosine) 30-11-09.		<u>CI</u> : Hytrin dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een obstructie van het outflow-traject van de linkerventrikel of met een constrictieve pericard-aandoening. <u>Waarschuwing</u> : Hytrin, evenals andere alfa-blokkerende middelen kan een aanzienlijke bloeddrukdaling veroorzaken bij eerste toediening, waarbij syncope als gevolg van orthostatische hypotensie kan optreden in ongeveer 1% van de patiëntenpopulatie. Om de kans op het optreden van syncope of orthostatische hypotensie te verkleinen dient de behandeling met Hytrin altijd te worden begonnen met een dosis van 1 mg voor het slapen gaan. <u>Bw</u> : Naast de symptomen van orthostatische hypotensie bij het begin van de behandeling met Hytrin, zijn de meest voorkomende bijwerkingen o.a. palpaties en tachycardie. Voorts zijn bijwerkingen van geringere frequentie gemeld als: dyspnoe, hypotensie, paresthesie en syncope. In zeldzame gevallen (zonder dat deze bijwerkingen direct aan behandeling met terazosine kunnen worden gerelateerd) werd melding gemaakt van: * lichamelijke klachten zoals pijn in de borst * cardiovasculaire klachten zoals ritmestoornissen, waaronder boezemfibrilleren, en verschijnselen van vasodilatatie
ref. 16 SPC Ebrantil (urapidil) 01-06-12.		<u>Bw</u> : Vaak: orthostatische hypotensie. Soms: hartkloppingen, tachycardie, bradycardie, druk- of pijngevoel in de borst (angina pectoris-achtige klachten).
ref. 17 SPC Silodyx (silodosine) 25-11-13.		<u>Bw</u> : Vaak: orthostatische hypotensie. De incidentie van orthostatische hypotensie in placebogecontroleerde klinische onderzoeken was 1,2% bij gebruik van silodosine en 1,0% bij gebruik van placebo. Soms: tachycardie ¹ , hypotensie ¹ . Zelden: palpaties ¹ . ¹ - Spontaan gemelde bijwerkingen in de wereldwijde postmarketingervaring (frequenties berekend uit voorvallen die in de klinische fase I-IV-onderzoeken en in niet-interventionele onderzoeken zijn gemeld).

Opmerkingen:

- De regeling van de coronaire bloedstroom door geactiveerde sympathische zenuwen is afhankelijk van de status van de coronaire endotheelfunctie. Sympathische activiteit leidt tot verwijding van normale kransslagaderen, mede door inductie van stikstofoxide. Als het endotheel beschadigd is door atherosclerose, wordt de adrenerg-geïnduceerde vasoconstrictie echter niet tegengewerkt en

wordt deze voldoende krachtig om coronaire bloedstroom te verminderen en myocardischemie te veroorzaken.

Verschillende manieren om sympathische activiteit te induceren (zoals mentale stress, 'handgrip test', 'cold pressor test', inspanning in liggende positie, uitzetting van maag of blaas) verschillen mogelijk in de mate waarin ze adrenerge coronaire vasoconstrictie induceren.

- NHG-Standaard Stabiele Angina Pectoris (februari 2004): gebruik van het anti-hypertensivum doxazosine wordt niet expliciet vermeld. Wel aangegeven dat bloeddruk goed geregeld moet worden.
- NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (2013): voorkeursgroep antihypertensiva afhankelijk van cardiovasculaire aandoening. Bètablokkers worden aangeraden bij coronaire hartziekte ongeacht de hoogte van de bloeddruk. ACE-remmers worden aangeraden na coronaire revascularisatie of hartinfarct ongeacht de hoogte van de bloeddruk.
- Gezien de grote hoeveelheid literatuur is alleen literatuur vanaf 1998 meegenomen in het statusrapport.

Datum literatuursearch: 21 januari 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	4 november 2014