

Angina pectoris/ischemische hartziekte: symp.mimetica met vnl beta1-effect 88

Ecg: electrocardiogram, OR: odds ratio, 'pacing': het door elektrische stimulatie verhogen van de hartslag

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Shinke T et al. Vitamin C restores the contractile response to dobutamine and improves myocardial efficiency in patients with heart failure after anterior myocardial infarction. Am Heart J 2007;154:645.e 1-8.	studie n=9	9 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II) ten gevolge van een eerste myocardinfarct kregen dobutamine 4 µg/kg per min intraveneus gedurende 10 minuten tot een stabiele toename van de linkerventrikeldruk in de tijd optrad. De hartslag werd door atriale 'pacing' op 90 slagen/minuut gehouden. Het myocardinfarct was ≥ 4 weken geleden opgetreden. Alle patiënten hadden binnen 24 uur na het infarct een coronaire stent gekregen en hadden geen resterende epicardiale coronaire stenose of dyskinetische linkerventrikelwand ten tijde van de studie. Allen gebruikten ACE-remmers. Dobutamine veroorzaakte zowel een significante toename van de linkerventrikel 'stroke work' als het myocardiale zuurstofverbruik (met resp. 42% en 35%). Er traden geen complicaties op ten gevolge van de studie. Het β-adrenerge systeem regelt de werking en het energieverbruik van het myocard. β-adrenerge stimulatie kan farmacologisch of intrinsiek gedurende inspanning worden gegenereerd. De respons op β-adrenerge stimulatie is verminderd bij hartfalen ten gevolge van vermindering van het aantal receptoren. Hartfalen wordt ook gekarakteriseerd door een onbalans tussen de prestatie en het energieverbruik van het myocard. Patiënten met ernstig hartfalen hebben een lage myocardefficiëntie bij β-adrenerge stimulatie, omdat de toename in contractievermogen en 'stroke work' van het linkerventrikel gepaard gaat met een disproportionele toename in het zuurstofverbruik door het myocard. Myocardinfarct is een belangrijke oorzaak van linkerventrikeldisfunctie.
ref. 2 Tsagalou EP et al. The long-term survival benefit conferred by intermittent dobutamine infusions and oral amiodarone is greater in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy than with ischemic heart disease. Int J Cardiol 2006;108:244-50.	studie n=21	37 patiënten met hartfalen ondanks optimale medische therapie, waarvan 21 met ischemische hartziekten en 16 met idiopathische dilaterende cardiomyopathie (IDC) kregen dobutamine iv gedurende 72 uur, gevolgd door wekelijks dobutamine 10 µg/kg per min gedurende 8 uur en amiodaron 400 mg/dag. Indien nodig werd het dobutamine-interval verlaagd tot ≤ 4 dagen. De patiënten met ischemische hartziekten hadden een significant lagere 2-jaars-overleving dan de patiënten met IDC (5% versus 44%). De patiënten met IDC hadden een afname van het relatieve risico op sterfte van 77% vergeleken met patiënten met ischemische hartziekten (OR = 0,27). Beide groepen vertoonden na 3 maanden een significante functionele verbetering (van NYHA klasse 4 naar 2,8 of 2,5). De linkerventrikel-ejectiefunctie nam alleen voor de IDC-groep significant toe. In een groep van 29 patiënten die in het verleden de toenmalige standaardbehandeling voor hartfalen had gehad, werd geen verschil in overleving gevonden tussen patiënten met ischemische hartziekten en met IDC. Het verschil is waarschijnlijk gedeeltelijk te verklaren door een gunstiger effect van amiodaron bij hartfalen ten gevolge van niet-ischemische oorzaken. Daarnaast speelt waarschijnlijk het grotere vermogen van het myocard om structuur en functie te herstellen bij IDC een rol. Bij ischemische hartziekten heeft een groter deel van het weefsel permanente littekens gevormd. Bij patiënten met ernstig eindstadiumhartfalen blijken de meeste inotrope middelen een nadelig effect te hebben op de overleving. Echter combinatie met amiodaron of bètablokkers kan bruikbaar zijn. Voor intraveneus milrinon gedurende 48-72 uur werd een toename van dood en ziekenhuisopname gevonden bij patiënten met hartfalen door ischemische ziekte, maar een trend tot afname bij IDC.
ref. 3 Jagathesan R et al.	studie n=27	27 patiënten met chronische stabiele angina (1 stenotische kransslagader en ecg-bewijs van inspanningsgeïnduceerde ischemie) waarvan 9 met stenose van 50-69%, 9 met stenose van 70-89%, 9 met stenose ≥ 90% werden vergeleken met 9

Dobutamine-induced hyperaemia inversely correlates with coronary artery stenosis severity and highlights dissociation between myocardial blood flow and oxygen consumption. Heart 2006;92:1230-7. ref. 3, vervolg		gezonde controles. Myocardiale bloedstroom werd gemeten voor en na dobutamine iv in toenemende dosering (start 5 µg/kg per min, verhoging elke 3 minuten tot 10, 15, 20, 30 en 40 µg/kg per min of tot pijn op de borst optreedt). Indien de hartslag niet toegenomen was tot > 100 slagen/min na de hoogste dobutamine-dosis werd atropine 600 µg iv toegediend. β-blokkers werden gestopt > 72 uur voor de studie en andere anti-anginamedicatie 24 uur voor de studie. Het product van hartslag en bloeddruk in rust was vergelijkbaar in de drie patiënt-groepen, maar lager in de controles. Het product tijdens de piek van de dobutaminestress was vergelijkbaar in alle groepen. Dobutamine verhoogde het product met gemiddeld een factor 2,4. Na dobutamine nam de myocardiale bloedstroom toe in alle myocardiale segmenten behalve degenen die van bloed voorzien worden door een slagader met een stenose ≥ 90%. De bloedstroom nam minder toe met toenemende ernst van de coronaire stenose. Dit gold zowel voor de bloedstroom naar myocardgebieden die van bloed voorzien worden door een stenotische slagader als door myocardgebieden die van bloed voorzien worden door een niet-stenotische slagader, maar het effect was groter in het eerste geval. Dobutaminestress leidde gemiddeld tot een toename van het hartslag-bloeddruk-product met een factor 2,9 en een toename van de myocardiale bloedstroom met een factor 3,8 in gezonde controles. In patiënten was er een relatief kleinere toename van de myocardiale bloedstroom (1,8x in ischemische gebieden en 2,3x in niet-ischemische gebieden bij een verhoging van het hartslag-bloeddrukproduct met 2,3x), wijzend op een dissociatie tussen regionale myocardiale bloedstroom en 'cardiac work'. De ernst van deze dissociatie nam progressief toe bij toenemende ernst van de stenose en was ook aanwezig in de niet-ischemische myocardgebieden. In de controles nam de myocardiale bloedstroom gecorrigeerd voor het hartslag-bloeddrukproduct toe door dobutamine. Bij patiënten met een stenose van 50-69% was er geen significant verschil en bij de patiënten met ernstiger stenosen was er een afname in de ischemische gebieden. In de niet-ischemische gebieden was er geen significant verschil na dobutamine. De coronaire weerstand in rust was vergelijkbaar in alle groepen (patiënten en controles). De afname door dobutamine was het grootst in controles en werd kleiner naarmate de stenose ernstiger was. In patiënten was het effect zowel minder in de ischemische als in de niet-ischemische gebieden. De auteurs geven aan dat de dissociatie tussen myocardiale bloedstroom en hartslag-bloeddrukproduct in ischemische myocardgebieden wijst op metabole verstoring ten gevolge van door verhoogd zuurstofverbruik veroorzaakte ischemie, terwijl in niet-ischemische myocardgebieden de dissociatie verband houdt met een kleinere verlaging van de coronaire weerstand door dobutamine.
ref. 4 Oh YJ et al. The haemodynamic effects of propranolol and atenolol medication on dobutamine infusion in patients with coronary artery obstructive disease. J Int Med Res 2005;33:329-36.	studie n=60	60 patiënten, waarvan 30 op propranolol 40-120 mg/dag en 30 op atenolol 25-200 mg/dag, krijgen dobutamine iv (start 2 µg/kg per min, verhoging elke 15 minuten tot 4 en 8 µg/kg per min) na anesthesie voor een bypass-operatie. Patiënten met een recent myocardinfarct, instabiele angina pectoris, significante stenose (>50%) van de linker hoofdkransslagader of linkerventrieklejectiefractie < 40% werden uitgesloten. Dobutamine verhoogde de gemiddelde arteriële druk, systemische vasculaire weerstandsindex en gemiddelde pulmonaire arteriële druk in beide groepen zonder de cardiale index of de hartslag te verhogen. Normaal verhoogt dobutamine de cardiale output door verhoging van het myocardiale contractievermogen en met relatief weinig toename van de hartslag. Het effect van dobutamine op de systemische bloeddruk is normaal insignificant, omdat het β₂-vasodilatatoire effect wordt teniet gedaan door het α₁-vasoconstrictieve effect. Met β-blokkers had dobutamine een sterker α₁-vasoconstrictief effect en verloor zijn inotrope en chronotrope activiteiten ten gevolge van een indirecte toename van de 'afterload' en een direct verlies van β-adrenerge activiteit. Het effect was hetzelfde voor de niet-selectieve β-blokker propranolol als voor de selectieve β₁-blokker atenolol. Bij hoge doses werken selectieve β₁-blokkers ook op de β₂-adrenerge receptor.

ref. 4, vervolg		Voor patiënten met een ischemische kransslagaderaandoening zijn fosfodiesterase-III-remmers geschiktere inotrope middelen dan dobutamine, zelfs bij behandeling met een β-blokker, omdat hun plaats van werking distaal is aan de β-adrenerge receptoren en hun activiteit minder wordt beïnvloed door de mate van expressie en koppeling of deze receptoren. De meeste patiënten met ischemische kransslagaderaandoeningen worden behandeld met doseringen β-blokkers die lager zijn de bekende 'effectieve doseringen'.
ref. 5 Hung MJ et al. Provocation of coronary vasospastic angina using an isoproterenol head-up tilt test. Angiology 2004;55:271-80.	studie n=16	16 patiënten met coronair slagaderspasme in een ergometrinestresstest werden onderworpen aan een 'hellingtest' voor en tijdens infusie van isoprenaline iv 1, 2 of 3 $\mu\text{g}/\text{min}$ (achtereenvolgende doseringen totdat angina met ST-verhoging optreedt tijdens de test). Indien geen angina met ST-verhoging optrad werd de hellingtest herhaald zonder isoprenaline. De hellingtest bestond uit 10 minuten liggen in horizontale positie gevolgd door 10 minuten liggen nadat de tafel onder een hoek van 70° is gezet. Geen van de patiënten vertoonde angina met ST-verhoging gedurende de eerste test zonder isoprenaline. 8 patiënten ontwikkelden angina met ST-verhoging in de hellingtest na isoprenaline, waarvan 5 gedurende isoprenaline en 3 in de hellingtest na stoppen van isoprenaline. Geen van de vasospasmen herstelde spontaan. In alle gevallen was behandeling met sublinguaal nitroglycerine nodig. 2 patiënten ontwikkelde vasovagale syncope gedurende de hellingtesten met isoprenaline (1 in de groep met en 1 in de groep zonder angina met ST-verhoging). In horizontale positie leidde isoprenaline tot een lagere bloeddruk en snellere hartslag, maar de verschillen waren niet significant. Na isoprenaline daalden de systolische en diastolische bloeddruk significant na overbrengen van horizontale positie naar een hoek van 70° in de patiënten met een positieve hellingtest. Voor isoprenaline was er geen significant verschil. Patiënten met een positieve hellingtest hadden een prominentere vasovagale reflex gedurende de test. Isoprenaline heeft een positieve inotroop en een vasodilatoir effect. De provocatie van coronair slagaderspasme in de hellingtest is een paradoxale respons van de coronaire slagader op het vasodilatoir effect van isoprenaline en lijkt op te treden door de extreme onbalans van autonome activiteiten geïnduceerd door de hellingtest. Het vasospasme werd steeds vooraf gegaan door een (niet-significante) daling van de hartslag terwijl de hartslag in dezelfde fase (niet-significant) steeg voor de groep met een negatieve hellingtest. Dit wijst erop dat de inductie van coronaire vasospasmen is geassocieerd met een snelle verhoging van sympatische activiteit gedurende verhoogde parasympathische activiteit.
ref. 6 Wahl A et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. Eur Heart J 2004;25:1230-6.	studie n=1035	1035 patiënten kregen hoge dosis dobutamine-atropine-stress-cardiovascular-MRI voor diagnose van induceerbare myocardischemie. De patiënten kregen dobutamine iv (start 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min, verhoging elke 3 minuten tot 20, 30 en 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min of totdat $\geq 85\%$ of de voor de leeftijd voorspelde hartslag was bereikt). Atropine werd toegediend in fracties van 0,25 mg (tot maximaal 2 mg) indien de gewenste hartslag of ischemie niet werd bereikt met dobutamine (54% van de gevallen). Patiënten met instabiele angina, linkerventrikelejectiefractie $< 25\%$, ernstige aorta-stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, linkerventriculaire trombus en ernstige arteriële trombose werden uitgesloten. Anti-anginamedicatie behalve β-blokkers werd voortgezet. De stresstest werd beëindigd op verzoek van de patiënt of bij optreden van cardiovasculaire problemen. Pijn op de borst trad op bij 50% van de patiënten, dyspneu bij 14%. Bij 7,4% moest de test stopgezet worden door bijwerkingen. Bij 3,1% van de patiënten trad misselijkheid op, bij 3,3% cardiovasculaire bijwerkingen (aanhoudende ventriculaire tachycardie (0,1%), niet-aanhoudende ventriculaire tachycardie (0,4%), paroxysmaal atriumfibrilleren (1,6%), tijdelijke tweedegraads AV-blok (0,2%), sterke toename in bloeddruk ($> 240/120$ mm Hg; 0,5%) en afname in systolische bloeddruk > 40 mm Hg (0,5%)). Alleen de aanhoudende ventriculaire tachycardie (bij 1 patiënt) was een belangrijke complicatie. Sterfte en myocardinfarct traden niet op. Bijwerkingen, met name aritmieën, waren niet gecorreleerd met atropinetoediening en de incidentie was vergelijkbaar in patiënten met bestaande en vermoede coronaire slagaderaandoeningen.

ref. 6, vervolg		Deze vorm van stresstesten is veilig, maar gedurende de procedure dient de patiënt gemonitord te worden en zijn dezelfde voorzorgen en apparatuur nodig als bij andere stresstesten. Eerdere ervaringen met andere methodologieën die dobutamine-infusies gebruiken, met name hoge doses dobutamine in patiënten met vergevorderde coronaire slagaderaandoeningen, toonden dat ernstige complicaties (waaronder aanhoudende ventriculaire tachycardie, myocardinfarct, ventrikelfibrilleren en zelfs sterfte) optraden bij 0,25-0,6% van de patiënten. Significante aritmieën kwamen vaker voor bij patiënten met een geschiedenis van ventriculaire aritmie of met linkerventrikeldisfunctie in rust.
ref. 7 Lowe MD et al. Beta(2) adrenergic receptors mediate important electrophysiological effects in human ventricular myocardium. Heart 2001;86:45-51.	studie n=85	85 patiënten met coronaire slagaderaandoeningen (ten minste 1 stenose $\geq 70\%$) en 22 controles met normale kransslagaderen kregen in willekeurige volgorde isoprenaline 1-5 $\mu\text{g}/\text{min}$ of salbutamol 10-30 $\mu\text{g}/\text{min}$ (beiden in oplopende doseringen). De hartslag nam toe in beide gevallen (met gem. 29,7 slagen/min voor de hoogste dosering isoprenaline). Beide middelen verhoogden de systolische en verlaagden de diastolische bloeddruk. De gemiddelde bloeddruk daalde licht (met gem. 7,4 mm Hg voor de hoogste dosis isoprenaline). Na fixatie van de hartslag door atriale 'pacing' om ischemische effecten tegen te gaan, werden QT-parameters gemeten. Deze vertoonden dosisafhankelijke verschillen met beide middelen bij zowel patiënten als controles. De QT-dispersie nam toe met de dosis. De β_1-blokker atenolol blokkeerde gedeeltelijk de effecten van isoprenaline, maar niet van salbutamol. Voor toediening van isoprenaline of salbutamol was de QT-dispersie hoger voor patiënten dan voor controles. De auteurs concluderen dat zowel β_1- als β_2-adrenerge receptoren bijdragen aan het induceren van aritmie in daarvoor gevoelige patiënten.
ref. 8 Lubitz SA et al. Dobutamine-induced myocardial infarction with normal coronary arteries during stress SPECT myocardial perfusion imaging. J Nucl Cardiol 2007;14:613-6.	casus n=1	Een 74-jarige vrouw ontwikkelde na toediening van oplopende concentratie dobutamine voor een stresstest (startdosis van 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minuut, stopgezet na 11 minuten en 41 seconden bij een dosis van 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minuut) ventriculaire tachycardie, ST-verhoging en vervolgens een myocardinfarct. De reden voor de stress-test was een lange geschiedenis van dyspneu. De patiënte had meer dan 5 risicofactoren voor coronaire slagaderaandoeningen, maar haar kransslagaderen waren normaal. Een vermoedelijke diagnose van dobutamine-geïnduceerd coronair vasospasme, resulterend in een myocardinfarct, werd gesteld. Dobutaminestressmyocardperfusiescans zijn in het algemeen veilig. Bij tot 6% van de patiënten kunnen ventriculaire aritmieën optreden, meestal bij patiënten met een geschiedenis van ventriculaire tachyarritmieën of linkerventrikeldisfunctie. Dobutaminegeïnduceerde ST-verhogingen zijn meestal geassocieerd met significante coronaire slagaderaandoeningen, maar kunnen ook veroorzaakt worden door vasospasme. Vasospasmen komen echter zelden voor bij dobutamine. Dobutamine werkt meestal als vasodilator. Voor zover bij de auteurs bekend is dat het eerste rapport van vasospasmegeïnduceerd myocardinfarct tijdens een dobutaminestresstest.
ref. 9 Bonvini RF et al. Angiographic documented dobutamine induced coronary spasm successfully treated by stenting. Heart 2006;92:1054.	casus n=1	Een 66-jarige patiënt met diabetes en hypertensie en op chronische calcium-blokkerbehandeling werd succesvol behandeld door plaatsing van een stent voor instabiele angina veroorzaakt door stenose in 1 kransslagader. Twee dagen na ontslag uit het ziekenhuis had de patiënt typische angina met twee episodes van syncope. De stent was in orde en de rechterkransslagader (zonder stent) toonde geen significante stenoses. Een intraveneuze dobutaminestresstest resulteerde in een significant spasme in de rechterkransslagader, die persisteerde ondanks stopzetten van dobutamine en intracoronaire nitraatinjectie. Het spasme werd behandeld door implantatie van een stent. De auteurs geven aan dat in het geval van onderliggende coronaireslagaderaandoeningen, variant angina een lastig probleem kan zijn.
ref. 10 SPC Isoprenalinesulfaat 05-		<u>Waarschuwing:</u> Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiale aandoeningen (hypertensie, angina pectoris). Isoprenalinesulfaat kan door een excessieve tachycarde werking aanleiding geven

05-14. ref. 10, vervolg		tot een verhoogd myocardiaal zuurstofverbruik waardoor cardiale ischemie kan optreden in daartoe gevoelige patiënten. Bw: Hartkloppingen, tachycardie en soms ernstige ventriculaire ritmestoornissen.
ref. 11 SPC Dobutamine 08-03-13.		CI: Dobutamine stressecardiografie. In de volgende gevallen mag dobutamine niet gebruikt worden voor het detecteren van myocardische ischemie en myocardiale vitaliteit: o.a. stenose van de linker coronairarterie. Waarschuwing: Door stimulatie van de cardiale β_1-receptoren door dobutamine kan het na toediening in bepaalde gevallen een duidelijke verhoging van de systolische bloeddruk of een ongewenste toename van de hartfrequentie veroorzaken, of een aritmie teweegbrengen, meestal gepaard gaande met ventriculaire extrasystolen. Dosisreductie of de tijdelijke staking van de dobutamine toediening dient overwogen te worden wanneer één van bovenvermelde verschijnselen optreedt. Tijdens behandeling met dobutamine is een lokale stijging of daling van de coronaire bloedstroom waargenomen, wat mogelijk van invloed is op de myocardiale zuurstofbehoefte. Het klinische beeld van patiënten met ernstige coronaire hartziekte kan verslechteren, met name als de behandeling met dobutamine gepaard gaat met een aanzienlijke stijging van de hartslag en/of de bloeddruk. De beslissing om dobutamine wel of niet te gebruiken voor de behandeling van cardiale ischemie moet daarom, net als bij alle positief inotrope middelen, per patiënt genomen worden. Zoals bij alle parenterale catecholamines, dient ook tijdens de toediening van dobutamineconcentraat de hartfrequentie en het hartritme, arteriële bloeddruk en infuussnelheid nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Wanneer met de behandeling wordt begonnen, is het raadzaam om electrocardiografische controle toe te passen totdat een stabiele reactie wordt verkregen. Onverwacht snelle daling van de bloeddruk is soms beschreven in verband met behandeling met dobutamine. Verlaging van de dosering of staken van het infuus leidt vaak tot een snelle terugkeer van de bloeddruk tot baselinewaarden, maar in zeldzame gevallen moet mogelijk worden ingegrepen en het is mogelijk dat de bloeddruk niet meteen tot deze waarden kan worden teruggebracht. Bw: Zeer vaak: stijging van de hartslag met ≥ 30 slagen/min. Vaak: stijging van de bloeddruk met ≥ 50 mmHg. Patiënten met arteriële hypertensie hebben een grotere kans op een sterkere stijging van de bloeddruk. Daling van de bloeddruk, ventriculaire aritmie, dosisafhankelijke ventriculaire extrasystolen. Verhoogde ventrikelfrequentie bij patiënten met atriumfibrillatie. Deze patiënten wordt een digitalisering aanbevolen voordat de infusie met dobutamine wordt gestart. Vasoconstrictie, met name bij patiënten die eerder behandeld zijn met bètareceptorblokkers. Anginale pijn, palpitaties. Een stijging van de systolische bloeddruk (10 tot 20 mmHg) wordt waargenomen bij de meeste patiënten. Soms: ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren. Zeer zelden: bradycardie, myocardische ischemie, myocardinfarct, hartstilstand.

Opmerkingen:

- Dobutamine is onder andere geregistreerd als diagnostische hulpmiddel bij 'stress'-echocardiografie. Omdat het opwekken van cardiale stress hierbij de bedoeling is, zijn ischemische hartziekten hierbij geen contra-indicatie. Literatuur over dobutamine-'stress'-echocardiografie is daarom zoveel mogelijk buiten het statusrapport gelaten en alleen meegenomen als het extra informatie opleverde.
- Gezien de grote hoeveelheid literatuur is alleen literatuur vanaf het jaar 2000 meegenomen. Voor de periode na 2007 was er geen literatuur die voldoende bijdroeg aan de bewijslast om te worden opgenomen.
- **Projectgroep:** Zowel de echografische als de niet-echografische toepassingen worden onder controle toegepast. Daarom is voor een ja/nee-bewaking gekozen.

Datum literatuursearch: 7 januari 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	nee	22 mei 2015