

Angina pectoris/ischemische hartziekte: arteriële vasodilatantia 89

Dihydralazine, hydralazine, minoxidil

ECG: electrocardiogram

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Turner GG et al. Reassessment of vasodilator therapy in angina: effects of oral isosorbide dinitrate and hydralazine on exercise tolerance in patients receiving propranolol. Am J Cardiol 1981;47:910-6.	studie n=20	In 1981 was hydralazine gewoonlijk gecontraïndiceerd bij angina pectoris, omdat het angina kan verergeren. De auteurs onderzochten of hydralazine bruikbaar is bij angina als comedicaatie met betablokkers inductie van tachycardie tegengaat. 20 patiënten met chronische stabiele angina pectoris kregen propranolol 60 mg 4x daags gedurende de gehele studie. Op dag 1, 2 en 3 kregen ze in willekeurige volgorde ofwel placebo ofwel hydralazine 100 mg ofwel isosorbidedinitraat 20 mg. Op dag 4 kregen ze allen hydralazine 100 mg + isosorbidedinitraat 20 mg. Een inspanningstest werd uitgevoerd 2 uur na inname van de studiemedicatie. Patiënten waren normotensief op propranolol. Hydralazine leidde tot een significante verhoging van de hartslag en product van hartslag en bloeddruk in rust met respectievelijk 13 en 7% en een significante verlaging van de maximale inspanningsduur met 8%. De combinatie van hydralazine en isosorbidedinitraat leidde wel tot een significante verhoging van de maximale inspanningsduur (met 14%).
ref. 2 Hindman MC et al. Rest and exercise hemodynamic effects of oral hydralazine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Circulation 1980;61:751-8.	studie n=12	12 patiënten met een coronaire slagaderaandoening en verminderde linkerventrikelfunctie, waarvan 8 met ernstige angina pectoris en 4 met hartfalen, kregen hydralazine 50-75 mg/ 6 uur gedurende 2 dagen. Alle 12 patiënten hadden minimaal 1 myocardinfarct gehad meer dan 3 maanden geleden. De bestaande onderhoudsmedicatie (digitalisglycosiden en nitraten bij 100%, diuretica bij 75% en bètablokkers bij 33%) werd gehandhaafd. Bij een patiënt was de hartslag meer dan 20% hoger op hydralazine 50 mg/6 uur en bij twee patiënten op hydralazine 75 mg/6 uur. Gemiddeld was er geen significante toename van de hartslag door hydralazine. De gemiddelde arteriële bloeddruk in rust of gedurende een inspanningstest nam in de groep met angina significant af na hydralazine. In de groep met hartfalen nam de bloeddruk alleen af gedurende de inspanningstest. Het arterioveneuze zuurstofverschil nam af en de 'cardiac output' nam toe in de totale patiëntengroep, zowel in rust als gedurende een inspanningstest. Hydralazine verminderde het aantal patiënten met anginasymptomen tijdens een inspanningstest van 2 naar 0. 9 patiënten meldden een subjectieve verbetering na hydralazine. Geen van de patiënten ontwikkelde ECG-bewijs voor myocardischemie of -beschadiging. Hydralazinetherapie werd voortgezet na de studie. 8 van de patiënten werden daarnaast behandeld met isosorbidedinitraat. Een maand na de initiatie vertoonden 7 van de anginapatiënten en 3 hartfalenpatiënten een subjectieve verbetering (wijziging van NYHA klasse III of IV naar klasse I of II). Bij 5 anginapatiënten en 2 hartfalenpatiënten was dit ook na 6-12 maanden nog het geval. Van deze 7 gebruikten er 2 bètablokkers.
ref. 3 McChesney JA et al. Minoxidil in the treatment of refractory hypertension due to a spectrum of	studie n=41	41 patiënten met renale en cardiale schade en ernstige persisterende hypertensie, werden gedurende 3 tot 42 maanden behandeld met minoxidil 7,5-40 mg/dag. Bestaande comedicaatie werd stopgezet, met uitzondering van propranolol, furosemide of hydrochloorthiazide. 3 patiënten ontwikkelden een myocardinfarct. Bij 2 van de 3 myocardinfarcten ging het om patiënten die eerder een infarct hadden doorgemaakt en een coronaire hartziekte hadden. Hoewel sommige patiënten een T-golf inversie lieten zien na normalisatie van de bloeddruk, had niemand een verergering van angina pectoris.

causes. J Cardiovasc Pharmacol 1980;2:131-41.		
ref. 4 Traub YM et al. Hazards in treatment of systolic hypertension. Am Heart J 1979;97:174-7.	studie n=3	3 patiënten met angina pectoris en therapie-resistente hypertensie werden ingesteld op een diureticum en propranolol 60-240 mg/dag, waarna instelling op minoxidil 5-15 mg/dag plaatsvond. Twee patiënten reageerden met een bloeddrukverlaging, maar therapie moest stopgezet worden na 4-6 dagen wegens ontwikkeling van pre-infarctiesyndroom. Bij een van de patiënten vertoonde de ECG ernstige veranderingen wijzend op anterolaterale ischemie. De derde patiënt toonde geen bloeddrukverlaging en moest de therapie staken na 19 dagen vanwege zeer ernstige angineuze pijn.
ref. 5 Satoh H et al. A case of acute myocardial infarction associated with topical use of minoxidil for treatment of baldness. Jpn Heart J 2000;41:519-523.	casus n=1	Een 45-jarige man met paroxysmaal atriumfibrilleren ontwikkelt een myocardinfarct na dagelijks gebruik van minoxidil 1% op de hoofdhuid gedurende 4 maanden. Eerder waren bijwerkingen waaronder pijn op de borst, palpaties en myocardinfarct gemeld bij lokaal gebruik van minoxidil. Coronaire angiografie toonde ernstige stenose in een kransslagader. Hoewel een verband moeilijk te leggen is, is bij gebruik van minoxidil voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.
ref. 6 Smith BA et al. Acute hydralazine overdose: marked ECG abnormalities in a young adult. Ann Emerg Med 1992;21:326-30.	casus n=1	Een 27-jarige vrouw ontwikkelde acidemie, sinustachycardie en ST-segment depressie na inname van een overdosis hydralazine (2000 mg) en alcohol. De vrouw had persisterende tachycardie en een milde hypertensie. De auteurs geven aan dat hydralazine-geïnduceerde tachycardie mogelijk niet (altijd) reflextachycardie hoeft te zijn. Inotrope en chonotrope effecten van hydralazine kunnen hierbij ook een rol spelen. Calciumantagonisten of bètablokkers kunnen overwogen worden bij de behandeling van tachycardie of ischemie door hydralazine.
ref. 7 Friedman E et al. Pheochromocytoma and hydralazine-induced myocardial ischaemia in a 14-year-old boy. Eur J Pediatr 1986;145:318-20.	casus n=1	Een 14-jarige jongen met een hypertrofe cardiomyopathie ten gevolge van een feochromocytoom ontwikkelt een myocardinfarct na toediening van hydralazine 6,25 mg intramusculair tegen hoge bloeddruk. Zijn systolische bloeddruk daalde na de injectie tot 80 mm Hg. Ernstige hypotensie kan myocardischemie veroorzaken zelfs in afwezigheid van coronaire atherosclerose. In deze patiënt was het zuurstofverbruik waarschijnlijk verhoogd door een hypertroof myocard, excessieve hypertensie en persisterende tachycardie. Snel werkende bloeddrukverlagers als hydralazine moeten waarschijnlijk zeer voorzichtig worden gebruikt in patiënten met een dreigende onbalans tussen zuurstofverbruik en zuurstofaanvoer.
ref. 8 Daiber A et al. The oxidative stress concept of nitrate tolerance and the antioxidant properties of hydralazine. Am J Cardiol 2005;96:25i-36i.	review	Hydralazine voorkomt nitraattolerantie. In studies waarin aan patiënten met hartfalen hydralazine samen met isosorbidedinitraat gegeven werd, leidde dit tot een verhoogde capaciteit voor lichamelijke inspanning en een betere prognose. Hydralazine leidt tot een verhoogde aanmaak van bloedvaten en kan een gunstig effect hebben bij ischemische hartziekte. (NB. Aangezien nitraten bij angina vaak alleen bij aanvallen worden gebruikt en niet chronisch, zal dit gunstige effect bij angina vaak afwezig of minder zijn.)

ref. 9 SPC Hydralazini hydrochloridum 12-01-12.	<u>Cl:</u> myocard-insufficiëntie tengevolge van een mechanische obstructie. <u>Waarschuwing:</u> De door hydralazine veroorzaakte reflectoire stimulatie van het hart kan angina pectoris verergeren of veroorzaken. Aan patiënten bij wie coronairlijden vermoed wordt of vastgesteld is, dient men hydralazine alleen in combinatie met een β-blokker of samen met andere geschikte sympathicolytica te geven. Men dient erop te letten, dat de behandeling met β-blokker een paar dagen voor die met hydralazine moet worden begonnen. In gevallen van hartinsufficiëntie met hypotensie is bijzondere voorzichtigheid en een zorgvuldige bewaking van de patiënt geboden. <u>Bw:</u> Tachycardie en hartkloppingen kunnen vooral in het begin van de behandeling of bij te hoge dosering optreden. Tachycardie kan worden tegengegaan door combinatie met een β-blokker. Minder vaak zijn angineuze klachten gemeld.
ref. 10 SPC Lonnoten (minoxidil) 09-01-13.	<u>Waarschuwing:</u> Tachycardie: Omdat Lonnoten een vasodilator is, kunnen reflectoire tachycardie en eventueel angina pectoris voorkomen. Derhalve dient de patiënt voor aanvang van de therapie ingesteld te worden op een sympaticolyticum (bij voorkeur een bètablokker) ten einde een klinisch relevante tachycardie te voorkomen. Overigens voorkomen sympaticolytica de toename van de hartfrequentie ten gevolge van het vasodilatatoire effect van Lonnoten meestal niet volledig. <u>Bw:</u> angina pectoris. Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Opmerkingen:

- Projectgroep: 2014: Er is besloten om minoxidil voor lokaal gebruik niet meer te bewaken. Er is maar één casus. Bovendien wordt na cutane toediening maar 1,4% (0,3-4,5%) geabsorbeerd. Dit komt overeen met absorptie van ongeveer 1,4 mg (maximaal 4,5 mg) per dag bij de maximale cutane dosering. Dit is laag in vergelijking met de orale dosering minoxidil (onderhoudsdosering gewoonlijk 5-40 mg/dag, maximaal 100 mg/dag; absorptie tenminste 90%). Er is daarom onvoldoende bewijs voor een contra-indicatie.
2008: Dihydralazine wordt in de praktijk steeds meer gebruikt voor ischemisch hartfalen bij negroïde mensen, gecombineerd met de vaatverwijder isosorbidedinitraat. Bij patiënten met ischemisch hartfalen is het dus een indicatie en geen contra-indicatie.
 - De Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen uit 2010 geeft aan:
 - Hoewel in de praktijk zeer weinig toegepast kan bij patiënten met systolisch hartfalen de combinatie hydralazine/isosorbidedinitraat gebruikt worden als alternatief voor ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers als beide niet verdragen worden (bewijsniveau 2).
 - Toevoeging van hydralazine/isosorbidedinitraat kan worden overwogen bij patiënten van Afrikaanse afkomst die symptomatisch blijven ondanks behandeling met een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en een aldosteronantagonist of angiotensinereceptorblokker. Behandeling met hydralazine/isosorbidedinitraat verlengt bij deze patiënten de verwachte overlevingsduur en de kans op ziekenhuisopnames wegens acute verslechtering van hartfalen (bewijsniveau 2).
- Naar aanleiding van de CBO-richtlijn is hydralazine in combinatie met isosorbidedinitraat als niet-geregistreerde indicatie opgenomen in het Informatorium Medicamentorum.

Datum literatuursearch: 22 mei 2013.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

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