

Angina pectoris/ischemische hartziekte: dopaminerge parkinsonmiddelen 459

Amantadine, apomorfine, levodopa, pergolide, pramipexol, rasagiline, ropinirol, rotigotine, selegiline.

ecg: electrocardiogram, RR: relatief risico

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Kleiner-Fisman G et al. Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexole. Arch Neurol 2007;64:820-4.	studie n=237	In een retrospectieve cohortstudie met 237 Parkinsonpatiënten die pramipexol gebruikten, bleek 16% 'pedal edema' (symptoom van pulmonaire hypertensie) te ontwikkelen. Alle 38 personen, die 'pedal edema' ontwikkelden, waren mannen. In 71% van de personen verdween de 'pedal edema' weer, meestal na stoppen van pramipexol. In de overige 29% persisteerde de 'pedal edema' ondanks stoppen van pramipexolgebruik. Een geschiedenis van coronaire slagaderaandoeningen (angina, hartfalen, myocardinfarct) was een sterke onafhankelijke voorspeller van 'pedal edema' (OR = 3,12). Daarnaast was de tijd tot ontwikkeling van 'pedal edema' significant korter in patiënten met een geschiedenis van coronaire slagaderaandoeningen. Er was geen controlegroep, die geen pramipexol gebruikte, dus het is niet zeker of het risico op 'pedal edema' wordt verhoogd door pramipexol. Er was geen relatie tussen de dosis pramipexol en de incidentie of de ernst van de 'pedal edema'. Oedeem is eerder waargenomen bij zowel ergot-alkaloïde dopamineagonisten als bromocriptine en pergolide als bij de niet-ergot-dopamineagonisten pramipexol en ropinirol.
ref. 2 Rogers JD et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. Arch Neurol 2003;60:59-64.	studie n=201	Methylering van levodopa en dopamine door catechol-O-methyltransferase levert S-adenosylhomocysteïne als bijproduct. Dit kan leiden tot verhoging van homocysteïneconcentraties, hetgeen een risicofactor is voor vasculaire ziekten. Bij 235 Parkinsonpatiënten, waarvan er 201 behandeld waren met levodopa, werden homocysteïneconcentraties bepaald. Deze bleken significant hoger in de levodopagroep (gem. 16,1 µmol/l) dan in de controlegroep (gem. 12,2 µmol/l). Patiënten met homocysteïneconcentraties ≥ 17,7 µmol/l hadden een toegenomen prevalentie van coronaire slagaderaandoeningen (geschiedenis van myocardinfarct, bypass-operatie of dotterbehandeling) (RR = 1,7).
ref. 3 Fagan TC et al. Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates. Am J Cardiol 2001;88:760-6.	studie n=162	Sublinguale apomorfine (2-6 mg) wordt gebruikt voor de behandeling van erectiestoornissen. 162 mannen die gedurende meer dan 4 weken eenzelfde dosering orale antihypertensiva en/of nitraten gebruikten, kregen apomorfine 5 mg sublinguaal op dag 1 en placebo op dag 2 (of in omgekeerde volgorde). Patiënten met instabiele angina of angina in rust werden uitgesloten. Bijwerkingen kwamen vaker voor in de apomorfinegroep dan in de placebogroep (21% versus 8%). De meest voorkomende bijwerkingen waren duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn. Syncope trad op na apomorfine bij 1 patiënt in de bètablokkergroep. Symptomatische hypotensie na apomorfine trad op bij 1 patiënt in de sublinguale nitroglycerine kreeg, 2 patiënten die langwerkende nitraten kregen en bij 1 patiënt in elk van de volgende groepen: diuretica, alfa1-blokkers, bètablokkers en ACE-remmers. 8 patiënten toonden meer dan 1 klinisch significante afwijking van het hartritme op 4-uurs Holter-monitoring. Echter, 5 hiervan hadden ook afwijkingen op placebo en 1 ook voorafgaand aan de apomorfine. In de andere twee gevallen was sprake van sinuspauses na apomorfine, die bij 1 patiënt leidde tot syncope. De enige potentieel klinisch significante interacties tussen apomorfine en antihypertensiva/nitraten waren de grotere orthostatische afnames van de systolische bloeddruk in de alfablokker- en calciumagonistgroepen. Toediening van apomorfine in patiënten met langwerkende nitraten resulteerde in een significante afname van de bloeddruk als patiënten stonden.

ref. 3, vervolg		De auteurs geven aan dat de bijwerkingen vergelijkbaar zijn in studies waarin apomorfine wordt toegediend aan patiënten zonder comedicaatie en concluderen dat er geen belangrijke interactie is tussen apomorfine en antihypertensiva of nitraten.
ref. 4 Bugiardini R et al. Effect of oral levodopa and carbidopa on coronary spasm in variant angina pectoris. Am J Cardiol 1987;60:489-93.	studie n=15	In 7 van 15 patiënten met variant angina en hyperventilatie-geïnduceerde ischemie werd het hyperventilatie-geïnduceerde vasospasme gedurende een periode van 4 uur geblokkeerd door eenmalige inname van levodopa 500 mg en carbidopa 50 mg. Ergometrine-geïnduceerd vasospasme werd niet geblokkeerd. Toediening van de perifere dopaminereceptorantagonist domperidon (30 mg iv; 0,5 uur voor de levodopa en carbidopa) remde de blokkade niet, hetgeen vasodilatatie door perifeer gevormd dopamine als mechanisme onwaarschijnlijk maakt. Hyperventilatie-geïnduceerde angineuze pijn en ischemie werden bij een deel van de patiënten veroorzaakt door lokale spasmen (met volledige of bijna volledige obstructie) en bij een deel door diffuse coronaire constrictie. Levodopa en carbidopa blokkeerden beide. Optredende angina werd verlicht door inhalatie van amylnitraat. Bestaande anti-anginamedicatie (calciumantagonisten en langwerkende nitraten) werd gestopt 48 uur voor de studie. De studie lijkt de hypothese van de auteurs te bevestigen, dat vermindering van centrale dopaminerge activiteit de reactie op vasoconstrictieve stimuli kan verhogen en daardoor spasme in sterk gesensitiseerde coronaire segmenten kan uitlokken of vergemakkelijken.
ref. 5 Jenkins RB et al. Levodopa therapy of patients with Parkinsonism and heart disease. Br Med J 1972;3:512-4.	studie n=40	40 patiënten met een hartaandoening in de voorgeschiedenis of met belangrijke ecg-afwijkingen werden vergeleken voor en na start van levodopa (startdosering 250 mg 3x daags, verhoging met 250 mg elke tweede of derde dag tot de optimale therapeutische of maximaal verdraagbare dosis). Patiënten met verergerende angina pectoris, myocardinfarct in het afgelopen jaar, bestaande ernstige posturale hypotensie of tijdelijke cerebrale ischemie waren uitgesloten. 38 patiënten hadden geen nadelig effect. Angina pectoris verbeterde bij 1 patiënt, maar verergerde later. Een patiënt overleed aan een myocardinfarct na een sterke bloeddrukverlaging door een ernstige gastro-intestinale bloeding. In beide gevallen was de verergering waarschijnlijk het gevolg van het natuurlijk verloop van de ziekte en niet van het levodopagebruik. Bij drie patiënten verbeterde de angina. De auteurs concluderen dat levodopa weinig risico met zich mee lijkt te brengen bij patiënten met hartaandoeningen. Zij verwijzen naar soortgelijke resultaten bij 20 patiënten met hartaandoeningen in Hunter et al., 1971.
ref. 6 Parkers JD et al. Amantadine-induced heart-failure. Lancet 1977;1:904.	mini-review	Het is moeilijk om te bepalen welk van de middelen levodopa, bromocriptine en amantadine het best voorgeschreven kan worden aan patiënten met hartziekten, omdat ze allen mogelijk cardiotoxisch zijn. Echter, levodopa en bromocriptine veroorzaken aritmieën in minder dan 1% van de patiënten en voor levodopa is dit in combinatie met een decarboxylaseremmer lager. 4 van 89 Parkinsonpatiënten op amantadine 100-600 mg/dag (4,5%) en 2 van 64 patiënten op levodopa 0,5-8 g/dag (3,1%) ontwikkelden angina, dyspneu, pulmonaire congestie of dilatatie van bloedvaten in de nek gedurende behandeling. Van deze 6 patiënten hadden er 3 een myocardinfarct, 2 angina en 1 aritmie. De patiënten op amantadine gebruikten ook levodopa met of zonder decarboxylaseremmer en 3 van hen gebruikten ook anticholinerge middelen. De hartsymptomen reageerden op diuretica en digoxine en behandeling met amantadine en levodopa werd voortgezet. Theoretisch zou amantadine de myocardiale noradrenalinevoorraad kunnen verlagen en deze mogelijkheid zou misschien voorkomen kunnen worden door toediening van levodopa. De auteurs concluderen dat de voordelen van anti-Parkinsonbehandeling (herstel van de mobiliteit van de patiënt) zwaarder wegen dan de risico's van het induceren van cardiale ziekten en dat behandeling met levodopa, bromocriptine of amantadine niet moet worden onthouden aan Parkinsonpatiënten met hartziekten.
ref. 7 SPC Pergolide Teva 16-11-12.		<u>CI:</u> Coronaire insufficiëntie. <u>Waarschuwing:</u> In een studie waarbij pergolide vergeleken werd met een placebo, hadden patiënten, die behandeld werden met pergolide significant vaker perioden met premature atriale complexen en tachycardiën.

ref. 7, vervolg		Orthostatische hypotensie en/of hypotensie kan voorkomen, met name in het begin van behandeling met pergolide, maar bij verdere titratie van de dosis treedt meestal tolerantie op t.a.v. de hypotensie. Het is daarom belangrijk de behandeling met lage doses te starten en de dosis zorgvuldig in 3-4 weken te verhogen. <u>Bw:</u> Vaak: hartkloppingen, aritmieën, myocardinfarct, orthostatische hypotensie, hypotensie, hypertensie. Myocardinfarct behoort niet tot de bijwerkingen die bijwerkingen die na het op de markt brengen van pergolide spontaan gemeld zijn.
ref. 8 SPC Eldepryl (selegiline) 09-06-11.		<u>CI:</u> Eldepryl is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige angina pectoris. Vele van de onder de contra-indicaties genoemde symptomen en aandoeningen worden voorzichtigheidshalve vermeld wegens de theoretisch niet uit te sluiten sympathicomimetische werkingen van levodopa in combinatie met Eldepryl, naar analogie met de contra-indicaties van sympathicomimetica. <u>Waarschuwing:</u> Voorzichtigheid is geboden wanneer selegiline wordt toegediend aan patiënten met labiele hypertensie, hartaritmie of ernstige angina pectoris. Verergering van deze symptomen kan tijdens de behandeling voorkomen. Studies hebben het risico op een verhoogd hypotensieve reactie gerelateerd aan gelijktijdige toediening van selegiline en levodopa in patiënten met een cardio-vasculair risico. <u>Bw:</u> Vaak: bradycardie. Soms: supraventriculaire tachycardie. Zelden: hartritme-stoornissen, houdingsafhankelijke hypotensie.
ref. 9 SPC Sinemet (levodopa/carbid opamonohydraat) 16-11-12.		<u>Waarschuwing:</u> Sinemet dient voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Men dient SINEMET zorgvuldig toe te dienen aan patiënten met een recent myocardinfarct in de anamnese die nog atriële, nodale of ventriculaire aritmieën hebben. Bij zulke patiënten dient de hartfunctie met de nodige zorg te worden gecontroleerd tijdens de periode van instelling en aanpassing van de dosering. <u>Bw:</u> Hartaandoeningen: aritmie en/of hartkloppingen. Bloedvataandoeningen: orthostatische hypotensie, hypertensie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: pijn op de borst.
ref. 10 SPC Madopar (levodopa/benserazide) 02-11-12.		<u>CI:</u> Ernstig gedecompenseerde cardiale aandoeningen. <u>Waarschuwing:</u> Bij patiënten met een myocardinfarct of coronaire insufficiëntie dienen periodiek ECG-controles te worden verricht. <u>Bw:</u> Hartaandoeningen: cardiale aritmie. Bloedvataandoeningen: orthostatische hypotensie. Orthostatische hypotensieve circulatiestoornissen kunnen gewoonlijk worden verbeterd door de dosis van levodopa/benserazide te verlagen.
ref. 11 SPC Symmetrel (amantadine) 19-11-12.		<u>Waarschuwing:</u> Bijzondere voorzichtigheid is noodzakelijk bij patiënten die lijden aan of die geleden hebben aan cardiovasculaire aandoeningen. <u>Bw:</u> Vaak: palpitaties, orthostatische hypotensie. Zeer zelden: hartinsufficiëntie/hartfalen.
ref. 12 SPC Pramipexol CF 14-01-13.		<u>Waarschuwing:</u> Voorzichtigheid is geboden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Aangeraden wordt om, vooral in het begin van de behandeling, de bloeddruk te controleren vanwege het algemene risico op posturale hypotensie geassocieerd met dopaminerge therapie. <u>Bw:</u> Ziekte van Parkinson: vaak hypotensie. Hypotensie kan voorkomen in het begin van de behandeling, vooral als pramipexol te snel getitreerd wordt. Restless Legs Syndroom: soms hypotensie.
ref. 13 SPC Requip (ropinirol) 27-11-13.		<u>Waarschuwing:</u> Vanwege het risico op hypotensie wordt aangeraden de bloeddruk te volgen, met name bij aanvang van de therapie, bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen (in het bijzonder coronaire aandoeningen). <u>Bw:</u> Soms: hypotensie, orthostatische hypotensie. Hypotensie en orthostatische hypotensie zijn zelden ernstig.
ref. 14 SPC Apo-go Ampullen (apomorfine) 21-09-10.		<u>Waarschuwing:</u> Voorzichtigheid is geboden bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen (met name coronaire aandoeningen). Aangeraden wordt de bloeddruk bij het instellen van de behandeling met apomorfine goed te volgen in verband met het risico op orthostatische hypotensie. Ook gedurende de behandeling met apomorfine is het raadzaam de bloeddruk regelmatig te meten. Apomorfine HCl dient met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen. Omdat apomorfine hypotensie kan veroorzaken, zelfs in combinatie met

ref. 14, vervolg		domperidon, moet men voorzichtig zijn met patiënten met preëxistente cardiale ziekten. <u>Bw:</u> Vaak: orthostatische hypotensie. Zeer zelden: acute coronaire insufficiëntie, tachycardie.
ref. 15 SPC Neupro (rotigotine) 26-02-14.		<u>Waarschuwing:</u> Het verdient aanbeveling de bloeddruk te controleren, vooral aan het begin van de behandeling, vanwege het algemene risico van orthostatische hypotensie verbonden met dopaminerge therapie. <u>Bw:</u> Restless Legs syndroom: vaak: hypertensie, soms: orthostatische hypotensie.
ref. 16 SPC Azilect (rasagiline) 10-01-14.		<u>Bw</u> (rasagiline 1 mg/dag versus placebo): <i>Monotherapie:</i> Vaak: angina pectoris (1.3% vs. 0%). Soms: myocard infarct (0.7% vs. 0%). <i>Aanvullende therapie:</i> Soms: angina pectoris (0.5% vs. 0%). Vaak: orthostatische hypotensie (3.9% vs. 0.8%).

Opmerkingen:

- Bromocriptine, dat ook als lactatieremmer wordt gebruikt, is opgenomen in een aparte bewaking.

Datum literatuursearch: 27 mei 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

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