

Angina pectoris/ischemische hartziekte: dipyridamol 460/4890

Ecg: electrocardiogram, RR = relatief risico, TIA: transient ischemic attack

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Picano E. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris. Eur Heart J 2001;22:1785-93.	studie n=198	198 patiënten met stabiele inspanningsangina kregen in een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie dipyridamol met geregleerde afgifte 200 mg 2x daags gedurende 24 weken naast hun bestaande medicatie en 20 patiënten vervolgens gedurende 4 weken als monotherapie. Van de patiënten in de dipyridamol-groep had 30,8% een myocardinfarct in de geschiedenis. Inspanningstests vonden plaats na 8, 24 en 28 weken. 134 patiënten rondden het eerste deel van de studie af, 12 ook het tweede deel. Er was geen significant verschil tussen het percentage patiënten in de dipyridamol- en placebogroep dat pijn op de borst (resp. 11% en 8%) en angina pectoris (resp. 17% en 13%) als bijwerking meldde of ernstige cardiale bijwerkingen had (beiden 5%). Er waren geen significante verschillen in de toename van de tijd van de inspanningstest vergeleken met de studiestart tussen beide groepen. De auteurs concluderen dat dipyridamol met geregleerde afgifte 200 mg 2x daags veilig is en goed wordt verdragen bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris.
ref. 2 Rosseel M et al. Dipyridamol-induced angina pectoris during sestamibi stress test in patients with significant coronary artery disease. Angiology 1997;48:301-7.	studie n=50	50 patiënten met significante coronaire slagaderaandoening kregen eenmalig dipyridamol 0,56-0,84 mg/kg iv. Nitraten werden gestopt 6 uur voor en overige anti-ischemische en antihypertensieve medicatie 24 uur voor de dipyridamolinjectie. Bij 20 patiënten ontstond een aanval van angina pectoris, die bij 18 behandeld moest worden met aminofylline. Vooral de aanwezigheid van collateralen en een niet transmuraal myocardinfarct was voorspellend voor een aanval van angina pectoris.
ref. 3 Tsuya T et al. Effect of dipyridamol at the usual oral dose on exercise-induced myocardial ischemia in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1990;66:275-8.	studie n=18	In een placebogecontroleerde cross-overstudie kregen 18 patiënten met stabiele inspanningsangina dipyridamol oraal 50 mg 3 x daags gedurende 1 week. Dipyridamol verergerde anginasymptomen na inspanning bij 5 patiënten, verbeterde ze bij 6 patiënten en had geen invloed bij 7 patiënten. In de patiënten waarin angina verergerde waren vaker drie bloedvaten aangedaan.
ref. 4 Virtanen KS et al. Angiographic findings in patients exhibiting ischemia after oral dipyridamol. Int J of Cardiol 1989;23:33-6.	studie n=37	In een placebogecontroleerde studie kregen 37 patiënten met ernstige coronaire slagaderaandoening dipyridamol eenmalig oraal 150 mg op de dag voorafgaand aan een bypass-operatie. 16% van de patiënten kreeg angina en 35% ecg-veranderingen. In de placebo-groep werd geen angina of ecg-verandering waargenomen. Angina en ecg-veranderingen traden vooral op bij patiënten met meer collateralen distaal van een significante stenose, maar correleerden niet met de ernst van de coronaire slagaderaandoening of de ernst van anginasymptomen in het verleden.

ref. 5 Crown N et al. Safety of fixed-dose aspirin-extended-release dipyridamole in patients with ischemic heart disease. Am J Health Syst Pharm 2010;67:728-33.	review	Een review van de literatuur vond geen toegenomen risico op cardiovasculaire incidenten bij behandeling van patiënten met ischemische hartziekte met 2x daags acetylsalicylzuur/dipyridamol 25/200 mg met gereguleerde afgifte. <i>Dipyridamol met gereguleerde afgifte</i> De enige studie bij patiënten met ischemische hartziekte is Picano, 2005. Deze is apart opgenomen in deze risicoanalyse. Vier meta-analyses van gerandomiseerde gecontroleerde trials vonden geen toename van het risico op vasculaire incidenten door dipyridamol. Het percentage patiënten met ischemische hartziekte in de meta-analyses was niet bekend. Bovendien werden aanvallen van angina pectoris niet gemeten. Leonardi-Bee, 2005 vond bij patiënten met een eerdere TIA of ischemische beroerte geen toename van de incidentie van myocardinfarct door dipyridamol. Dit gold zowel voor de vergelijking tussen dipyridamol en placebo en de vergelijking tussen dipyridamol/acetylsalicylzuur en acetylsalicylzuur. Dipyridamol/acetylsalicylzuur verlaagde het risico op myocardinfarct ten opzichte van placebo. Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002 vond geen verschil in vasculaire incidenten (niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct of dood door vasculaire oorzaken) tussen dipyridamol en dipyridamol/acetylsalicylzuur in vergelijking met acetylsalicylzuur. Verro, 2008 vond een afname van het risico op vasculaire incidenten voor dipyridamol/acetylsalicylzuur in vergelijking met acetylsalicylzuur (RR = 0,85). De Schryver, 2007 vond een afname van het risico voor dipyridamol (RR = 0,88), maar alleen bij patiënten met cerebrale ischemie. Meta-analyses van studies met dipyridamol met directe of gereguleerde afgifte 150-800 mg/dag in combinatie met acetylsalicylzuur 50-300 mg/dag wijzen niet op een toegenomen risico op vasculaire effecten, waaronder myocardinfarct, door dipyridamol. Drie gerandomiseerde gecontroleerde studies keken naar het effect van 2x daags acetylsalicylzuur/dipyridamol 25/200 mg met gereguleerde afgifte bij patiënten met een TIA of beroerte in de voorgeschiedenis. In de European Stroke Prevention Study 2 (n=6602) waren patiënten uitgesloten die acetylsalicylzuur moesten blijven gebruiken. 35,1% van de patiënten had ischemische hartziekte in de voorgeschiedenis. Bij 13,5% van de patiënten was dit een myocardinfarct. Effecten op het hart werden bepaald met een posthocanalyse van de twee jaar follow up. Controlegroepen waren placebo, alleen acetylsalicylzuur en alleen dipyridamol. Er was geen verschil in incidentie van angina-aanvallen, incidentie van myocardinfarct en incidentie van overlijden tussen de groepen met en zonder dipyridamol. In de European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (n=2763) had 10% van de patiënten angina pectoris in de voorgeschiedenis en 7% myocardinfarct. De acetylsalicylzuurdosering varieerde van 30-325 mg/dag (mediaan 75 mg/dag). De controlegroep kreeg alleen acetylsalicylzuur. Er was geen verschil in de incidentie van het eerste cardiale incident, de incidentie van overlijden door vasculaire oorzaak en de incidentie van overlijden tussen de groep met en zonder dipyridamol. In de Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (n=20332) had 16% van de patiënten coronaire hartziekte in de voorgeschiedenis. Bij 6,7% van de patiënten was dit een myocardinfarct. De controlegroep kreeg clopidogrel 75 mg/dag. Er was geen verschil in de incidentie van myocardinfarct en in de incidentie van angina pectoris. Instabiele angina pectoris trad op bij 1,2% van de acetylsalicylzuur/dipyridamolgebruikers en bij 0,9% van de clopidogrelgebruikers. Er is niet bepaald of dit verschil significant is. Er zijn geen casus waarin angina pectoris verergerde of een myocardinfarct optrad na gebruik van dipyridamol met gereguleerde afgifte. <i>Dipyridamol met directe afgifte</i> In drie 'case reports' uit de jaren 1986-1990 werd verergering van angina pectoris en myocardinfarct gevonden bij toediening van een enkelvoudige dosis oraal dipyridamol (75-300 mg, preoperatief of voor myocardscintigrafie). Bij langdurig gebruik van dipyridamol (75 of 200 mg 2x per dag) werd echter geen verhoogd risico op myocardi-schemie gevonden (Guideri, 2002 en Jagathesan, 2006). Een kleine studie die wijst op een mogelijke verhoging van het risico op een angina-aanval door dipyridamol (Tsuya, 1990) is apart opgenomen in deze risicoanalyse. Lette 1995 vond in een retrospectieve review van 73.806 patiënten die een stress-
--	---------------	--

ref. 5, vervolg		test met intraveneus dipyridamol hadden ondergaan, een lage incidentie van vasculaire bijwerkingen, waaronder 13 niet-fatale myocardinfarcten en 7 sterfgevallen door cardiale oorzaak. De auteurs concluderen dat de incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar is met die van inspanningstesten.
ref. 6 Humphreys DM et al. Dipyridamole may be used safely in patients with ischaemic heart disease. Int J Clin Pract 2002;56:121-7.	review	De review vermeldt in het literatuuroverzicht twee casus van een angina-aanval na eenmalig dipyridamol 75-100 mg bij patiënten met ischemische hartziekte en eenzelfde casus na dipyridamol 300 mg. De review vermeldt tevens een studie, waarin geen ernstige reactie optreedt bij dipyridamol 0,5 mg/kg iv bij patiënten waarbij een bloedvat is aangedaan en bij patiënten met pijn op de borst en normale coronaire slagaderen. Tenslotte wordt een studie vermeldt waarin een zeer lage incidentie van serieuze vasculaire bijwerkingen wordt gevonden in 73.000 patiënten die iv dipyridamol krijgen als stress-test voor diagnose van ischemische hartziekte (waaronder 7 cardiale sterfgevallen, 13 niet-fatale myocardinfarcten en 9 TIA's). In deze studie wordt geconcludeerd dat de frequentie van bijwerkingen te vergelijken is met die van de inspanningstest. De veiligheid van dipyridamol wordt bevestigd in rapportages van bijwerkingen, reviews waarin gekeken wordt naar mortaliteit en recente gerandomiseerde trials. De auteurs concluderen dat patiënten met stabiele ischemische hartziekten veilig behandeld kunnen worden met dipyridamol ter preventie van CVA's.
ref. 7 SPC Persantin injectievloeistof (dipyridamol) 14-05-12.		Indicatie: diagnostiek van ischemische hartziekten, waarbij het voorafgaand aan thallium-201-myocardperfusie scintigrafie moet worden toegediend. <u>Waarschuwing:</u> Stressreacties die vergelijkbaar zijn met inspanningsgebonden reacties kunnen voorkomen. Daarom is een adequate bewaking van de patiënt noodzakelijk. Patiënten met ernstige coronaire aandoeningen dragen een hoger risico. Tijdens de uitvoering van thallium myocardperfusie scintigrafie met behulp van Persantin injectievloeistof dient men parenteraal aminofylline paraat te hebben om eventuele bijwerkingen als angina pectoris te kunnen opheffen. Gedurende de eerste 10-15 minuten na aanvang van de intraveneuze toediening van Persantin dient de patiënt ten aanzien van bloeddruk, hartfrequentie en ECG bewaakt te worden. Indien zich ernstige angina pectoris voordoet, kan parenteraal aminofylline per langzame (50-100 mg, gedurende 30-60 seconden) intraveneuze injectie overwogen worden, in een dosering van 50-250 mg. <u>Bw:</u> Zeer vaak: angina pectoris. Vaak: aritmieën, tachycardie, hypotensie. Soms: myocardinfarct.
ref. 8 SPC Dipyridamol PCH, tabletten 13-07-11.		<u>Bw:</u> Soms: tachycardie, verergering van de symptomen van coronaire hartaandoeningen, hypotensie.

Opmerkingen:

- Dipyridamol is geregistreerd voor de diagnose van ischemische hartziekten via myocardscintigrafie. Het tijdelijk versterken van ischemie bij angina is hier de indicatie en angina dus geen contra-indicatie.
Daarnaast wordt dipyridamol oraal gebruikt voor secundaire profylaxe na een TIA of CVA of als profylaxe van trombo-embolieën bij en na hartoperaties. Orale toediening leidt tot een langzamere stijging van de plasmaconcentratie en tot lagere plasmaconcentraties dan intraveneuze toediening en daardoor tot minder ischemische bijwerkingen.
- Niet alle studies en casus over gebruik van dipyridamol bij patiënten met angina pectoris en ischemische hartziekte zijn in het statusrapport opgenomen, omdat de opname van extra studies en casus niet essentieel bijdraagt aan de bewijslast. Studies naar dipyridamol als diagnostisch middel voor ischemische hartziekten voor 2007 en na 2008 zijn niet meegenomen. Alle studies van 1980 of ouder zijn niet meegenomen.
- Projectgroep: 2008: de projectgroep besluit tot een nee/nee-advies omdat intraveneuze toepassing van dipyridamol (voor myocardscintigrafie) in de praktijk obsoleet is geworden.
2014: de projectgroep besluit tot een nee/nee-bewaking voor intraveneuze toepassing van dipyridamol (voor myocardscintigrafie), omdat deze plaatsvindt onder ecg-bewaking. De projectgroep besluit tot een nee/nee-bewaking voor tabletten met gereguleerde afgifte, omdat er geen

bewijs is voor een contra-indicatie. Voor de indicatie hartklepoperaties wordt ofwel dipyridamol met geregleerde afgifte ofwel dipyridamol met directe afgifte 100 mg 4x per dag gebruikt. In het laatste geval is verhoging van het risico op een aanval van angina pectoris of een myocardinfarct niet uitgesloten. Deze medicatie wordt echter voorgeschreven door een cardioloog die bij de keuze van geregleerde versus directe afgifte rekening zal houden met de cardiale comorbiditeit van de patiënt. Voor de indicatie secundaire profylaxe na een beroerte is alleen dipyridamol met geregleerde afgifte geregistreerd. Omdat echter niet kan worden uitgesloten dat de tabletten met directe afgifte worden gebruikt voor patiënten met slikklachten of een sonde, besluit de projectgroep voor deze tabletten tot een ja/ja-bewaking.

Datum literatuursearch: 15 mei 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

		Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	tabletten met directe afgifte	ja	ja	4 november 2014
	overige preparaten	nee	nee	