

Angina pectoris/ischemische hartziekte: ACE-remmers 463

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Pitt B et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001;87:1058-63.	studie n=878	1750 patiënten zonder systolische linkerventrikeldysfunctie, die in het verleden na succesvolle coronaire angioplastie hebben ondergaan en waarvan 1607 met een geschiedenis van angina, krijgen ofwel quinapril 20 mg/dag (n=872) ofwel placebo (n=878) gedurende gemiddeld 27 maanden. Er is geen significant verschil in het percentage ziekenhuisopnamen met instabiele angina tussen de quinapril- en placebo-groep.
ref. 2 Cotter G et al. Usefulness of losartan, captopril, and furosemide in preventing nitrate tolerance and improving control of unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998;82:1024-9.	studie n=30	45 patiënten met instabiele angina pectoris, normale bloeddruk en continue iv-behandeling met isosorbidedinitraat worden verdeeld over 3 groepen van 15 patiënten. Alle groepen krijgen intraveneus isosorbidedinitraat 1,3-2,2 mg/uur gedurende 72 uur. Groep A krijgt geen extra behandeling, groep B krijgt captopril (6,25 mg gedurende dag 1 (testdosis); 3x 12,5 mg gedurende dag 2 en 3x 25 mg gedurende dag 3), groep C krijgt captopril (dosering als groep B) en furosemide 40 mg/dag. Het belangrijkste veiligheidsvraagstuk in deze studie was het voorkomen van hypotensie (daarom stapsgewijze toediening van medicatie onder stringente bloeddrukcontrole). Toevoeging van captopril voorkomt inductie van nitraattolerantie door continue behandeling met isosorbidedinitraat. Toevoeging van captopril vermindert het aantal patiënten met terugkerende episoden van angina pectoris significant (van 27% in groep A tot 0% in groep B en 7% in groep C).
ref. 3 Ikram H et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic stable angina: effects on myocardial ischaemia and comparison with nifedipine. Br Heart J 1994;71:30-3.	studie n=34	34 patiënten met chronische stabiele angina en normale bloeddruk kregen in een cross-over-studie gedurende twee weken placebo of benazepril (10 mg 2x daags). Op dag 14 werd een inspanningstest uitgevoerd, die werd beëindigd zodra angina, ademhaling of vermoeidheid dit noodzakelijk maakten. Benazepril leidde niet tot een significante verandering in inspanningsduur. Er was een significante relatie tussen het percentage verandering in inspanningsduur met benazepril en de renineconcentraties in rust voorafgaand aan de behandeling. Dit bevestigt dat in sommige patiënten ACE-remmers inspanningsgeïnduceerde ischemie verminderen. Benazepril verminderde de ernst van ischemie, zoals gemeten aan de hand van de maximale diepte van ST-segmentdepressie tijdens 48 uur ambulante monitoring, significant.
ref. 4 Gibbs JSR et al. The variable effects of angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial ischaemia in	studie n=12	12 patiënten met chronische stabiele angina en normale bloeddruk kregen in een cross-over-studie gedurende twee weken placebo of enalapril (10 mg/dag gedurende de eerste week; verhoogd tot 20 mg/dag gedurende de tweede week tenzij de systolische bloeddruk in rust < 100 mm Hg). Op dag 14 werd een inspanningstest uitgevoerd, die werd beëindigd zodra de angina dit noodzakelijk maakte. De gemiddelde inspanningstijd nam toe van 466 seconden op placebo tot 509 seconden op enalapril. Het verschil was niet significant. De gemiddelde frequentie van angina-aanvallen en het gemiddelde nitroglycerineverbruik

chronic stable angina. Br Heart J 1989;62:112-7.		veranderden niet. Enalapril verhoogde de hartslag in rust en inspanning niet. Bij 4 patiënten nam de totale inspanningsduur toe met meer dan 20%, 2 patiënten vertoonden een afname. Bij 3 van de genoemde 4 patiënten nam het aantal angina-aanvallen af van 21 naar 11 per week en het nitroglycerineverbruik van 11 naar 9 tabletten per week. Bij de 4 ^e bleef het onveranderd (1 aanval en 1 tablet per week). Bij de twee patiënten met inspanningsafname namen de angina-aanvallen toe van 12,5 tot 16,5 en het nitroglycerineverbruik van 11 naar 13,5 per week.
ref. 5 Levine TB et al. Response of symptomatic myocardial ischemia in ischemic cardiomyopathy to intensive vasodilator therapy. Am J Cardiol 1997;80:212-4.	studie n=21	Bij 21 patiënten met ischemische cardiomyopathie, hartfalen en voortgaande angina pectoris werden enalapril (van gem. 14 naar 37 mg/dag) en isosorbidedinitraat (van gem. 41 naar 244 mg/dag) opgetitreerd. Bij optitratie van enalapril werd gezorgd dat de systemische systolische bloeddruk en eindorgaanperfusie adequaat bleven. Comedicatie blijft gelijk. Er trad een significante verbetering op in de classificatie voor angina pectoris (van NYHA klasse 2,7 naar 1,3).
ref. 6 Iriarte M et al. Enalapril-induced regression of hypertensive left ventricular hypertrophy, regional ischemia, and microvascular angina. Am J Cardiol 1995;75:850-2.	studie n=9	9 patiënten met microvasculaire angina pectoris (verhoogde bloeddruk, normale coronaire angiografie) kregen enalapril 10-20 mg/dag gedurende 18 maanden. Na de behandeling was inspanningsgeïnduceerde angina verdwenen bij 7 patiënten en verminderd in de andere 2. Linkerventrikelhypertrofie was verminderd en maximale myocardzuurstofopname verhoogd.
ref. 7 Daly P et al. Acute effects of captopril on the coronary circulation of patients with hypertension and angina. Am J Med 1984;76:111-5.	studie n=8	8 patiënten met stabiele angina en hypertensie kregen elk uur toenemende doseringen captopril (6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 200 mg) tot een afname van de bloeddruk met 10 mm Hg of tot de laatste dosis was gegeven. Gemiddeld kregen de patiënten 350 mg captopril. Geen van de patiënten ontwikkelde symptomen van angina. Captopril verminderde de bloeddruk zonder tachycardie te veroorzaken.
ref. 8 Guazzi M et al. Ineffectiveness of angiotensin converting enzyme inhibition (enalapril) on overt and silent myocardial ischemia in vasospastic angina and comparison with verapamil. Clin Pharmacol Ther 1996;59:476-81.	casus n=1	Een patiënt met variant angina werd gedurende achtereenvolgende perioden van 3 dagen behandeld met placebo, enalapril 10 mg 4x daags en/of verapamil 80 mg 4x daags. Enalapril had geen significant effect op het aantal episoden en de totale duur van ischemie.

ref. 9 Davis JB. Chest pain after captopril. Br Med J 1988;296:214.	casus n=2	Bij twee patiënten lijkt angina te worden veroorzaakt door behandeling met captopril. - Bij patiënt 1 (vrouw, 57 jaar, roker, overgewicht) werd na 9 jaar de therapie met acebutolol 400 mg/dag en indapamide tegen hypertensie wegens kortademigheid en verminderde piek respiratoire bloedstroom vervangen door captopril. Dertig minuten na eenmalig captopril 25 mg trad ernstige centrale beklemming op de borst in rust op. Vier dagen later trad hetzelfde effect op na een tweede tablet captopril. De symptomen verdwenen snel na sublinguale nitroglycerine. - Bij patiënt 2 (man, 68 jaar, roker, 4 jaar geleden een episode van angina na inspanning) werd na 10 jaar wegens stijging van de bloeddruk captopril 25 mg 3x daags toegevoegd aan de therapie met atenolol 100 mg/dag en chloortalidon 25 mg/dag. Hij ontwikkelde pijn op de borst als hij heuvelopwaarts wandelde. Dit trad alleen op na captopril, verdween na stoppen met captopril en keerde weer terug na herstart van therapie. De fabrikant (Squibb) heeft meer dan 40 meldingen over de bijwerking verergering van angina bij captopril.
ref. 10 Baker KM et al. Ischemic cardiovascular complications concurrent with administration of captopril. A clinical note. Hypertension 1980;2:73-4.	casus n=2	Bij 2 van 43 met captopril behandelde patiënten treden symptomen van myocardiëmie op gedurende captopriltherapie. - Bij patiënt 1 (man, 46 jaar, behandelingresistente hypertensie, 5 jaar geleden angina na inspanning en in rust gevolgd door een licht myocardiëfarct) werd de therapie gewijzigd van hydralazine 200 mg/dag, propranolol 320 mg/dag en hydrochloorthiazide 100 mg/dag in captopril 25 mg 3x daags. Een uur na de eerste dosis trad gedurende 15 minuten angina op, die herstelde na nitroglycerine. Anderhalf uur na de vijfde dosis trad angina op gedurende rust, die spontaan herstelde. Anderhalf uur na de zesde dosis trad gedurende 1 uur pijn onder het borstbeen op, die niet verminderde door nitroglycerine. De patiënt werd opgenomen in het ziekenhuis en de therapie werd stopgezet. - Bij patiënt 2 (vrouw, 62 jaar, hypertensie, geopereerd voor atherosclerotische stenose van de linkerventrielslagader) werd de therapie gewijzigd van hydralazine 200 mg/dag, propranolol 160 mg/dag en hydrochloorthiazide 100 mg/dag in captopril. Zij ontwikkelde pijn onder het borstbeen een uur na de eerste dosis captopril 25 mg. Gedurende de toediening van 3 additionele doses captopril 25 mg in 12 uur, traden frequent 5-10 minuten durende episoden van lichte pijn/beklemming op de borst op. Negen uur na de laatste dosis trad een lange episode van angina op en bleek sprake van een acuut myocardiëfarct. De cardiovasculaire complicaties kunnen verband houden met het staken van de propranolol en/of de captopriltoediening. In patiënt 1 waren er geen aanwijzingen voor rebound hyperactiviteit van het sympathisch zenuwstelsel na staken van propranolol. De daling van de bloeddruk door captopril (van 123 naar 98 mm Hg en van 160 naar 117 mm Hg in patiënt 1 en 2) kan mogelijk leiden tot ischemie ten gevolge van verminderde perfusie van de hartslagader.
ref. 11 Fox K et al. Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and 'preserved' left ventricular function? Eur Heart J 2006;27:2154-7.	review	Twee grote klinische studies (HOPE en EUROPA) toonden een zeer significante verbetering in de klinische uitkomsten na behandeling van patiënten met kransslagaderaandoeningen zonder hartfalen met respectievelijk ramipril en perindopril. In een andere studie (PEACE) werd geen significante verbetering gevonden met trandolapril. Meta-analyses van alle trials met ACE-remmers toonden een zeer significante verbetering in klinische uitkomsten van coronaire hartziekten. Huidige richtlijnen van de European Society of Cardiology raden therapie met ACE-remmers aan in alle patiënten met angina en bewezen coronaire aandoeningen (klasse IIa, bewijsniveau B). Echter, in anginapatiënten zonder onafhankelijke indicatie voor ACE-remmers moeten het verwachte voordeel worden afgewogen tegen de kosten en het risico op bijwerkingen.

ref. 12 Opie LH et al. Controversies in stable coronary artery disease. Lancet 2006;367:69-78.	review	Het is onomstreden dat bij alle patiënten met coronaire hartziekten, waarvan angina pectoris een van de gebruikelijke verschijningsvormen is, ACE-remmers overwogen moeten worden. De trials waarbij ACE-remmers de klinische uitkomsten verbeterden, waren HOPE en EUROPA. In beide trials namen anginapatiënten met verhoogd risico deel, hetgeen wijst op het belang van indeling in risicogroepen.
ref. 13 Davies MK. Effects of ACE inhibitors on coronary haemodynamics and angina pectoris. Br Heart J 1994;72:S52-6.	review	Verskillende kleine studies hebben geen overtuigend anti-ischemisch effect van ACE-remmers bij chronische stabiele angina laten zien. Hoewel gunstige systemische en coronaire hemodynamische effecten op kunnen treden, is de respons van individuele patiënten onvoorspelbaar en kan de angina bij sommige patiënten verergeren. Bij 9 patiënten met instabiele angina verminderde een eenmalige dosis capropril 25 mg de sympathisch veroorzaakte toename in coronaire vaatweerstand. Het anti-ischemisch effect wordt hier waarschijnlijk voornamelijk veroorzaakt door vermindering van de sympathische activiteit. In 2 van 3 studies bij patiënten met angina en hypertensie werd ofwel een verlenging van inspanningsduur ofwel verminderde anginafrequentie waargenomen bij gebruik van ACE-remmers. Behandeling van 18 patiënten met chronisch hartfalen en angina met captopril leidde tot verergering van anginasymptomen.
ref. 14 SPC Captopril Apotex 27-06-13 e.a.*		<u>Indicatie:</u> Myocardinfarct: langdurende preventie van symptomatische decompensatio cordis: Captopril Apotex is bestemd voor klinisch stabiele patiënten met asymptomatische linker ventrikeldysfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$). <u>Dosering:</u> Myocardinfarct, chronische behandeling. Behandeling dient aan te vangen in het ziekenhuis onder strikte medische controle (met name van de bloeddruk) totdat een dosering van 75 mg wordt bereikt. De startdosering dient laag te zijn, met name als de patiënt aan het begin van de therapie een normale of lage bloeddruk heeft. <u>Waarschuwing:</u> Zoals bij elk bloeddrukverlagend middel kan excessieve bloeddrukverlaging bij patiënten met ischemische aandoeningen het risico van een myocardinfarct vergroten. <u>Bw:</u> Soms: hypotensie, tachycardie of tachyarrhythmie, angina pectoris, palpitaties.
ref. 15 SPC Renitec (enalapril) 06-11-13.		<u>Farmacodynamische eigenschappen:</u> In zijn algemeenheid verminderde Renitec in de SOLVD-studie bij patiënten met linkerventrikeldysfunctie het risico op myocardinfarct met 23 % (95 % BI, 11 – 34 %; $p < 0,001$) en verminderde het de kans op hospitalisatie wegens instabiele angina pectoris met 20 % (95 % BI, 9 – 29 %; $p < 0,001$). <u>Waarschuwing:</u> Bij deze patiënten moet de behandeling onder medisch toezicht worden ingesteld en de patiënten moeten bij aanpassing van de dosis Renitec en/of het diureticum nauwlettend worden gevolgd. Soortgelijke overwegingen kunnen gelden voor patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening bij wie een excessieve bloeddrukdaling een myocardinfarct of cerebrovasculair accident tot gevolg zou kunnen hebben. Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. <u>Bw:</u> Vaak: hypotensie (inclusief orthostatische hypotensie), syncope, pijn op de borst, aritmieën, angina pectoris, tachycardie.
ref. 16 SPC Vascase (cilazapril) 08-08-12 e.a.***		<u>Waarschuwing:</u> Bij risicopatiënten dient de behandeling met cilazapril gestart te worden onder medisch toezicht, met een lagere startdosering en een voorzichtige dosistitratie. Indien mogelijk moet de behandeling met diuretica tijdelijk worden gestaakt. Dezelfde voorzorgsmaatregelen moeten gehanteerd worden bij patiënten met angina pectoris, waarbij hypotensie een myocardischemie kan veroorzaken. <u>Bw:</u> Soms: myocardischemie, angina pectoris, tachycardie, palpitaties. Zelden: myocardinfarct, aritmie.
ref. 17 SPC Cibacen (benazepril) 11-10-12.		<u>Bw:</u> Zelden: symptomatische hypotensie, pijn op de borst, angina pectoris, aritmie. Zeer zelden: myocardinfarct.

* SPC's Coversyl (perindopril) 09-08-13 (Bw: zeer zelden: angina pectoris, myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico), Gopten (trandolapril) 22-11-12 (Bw: zelden: myocardinfarct, myocardiale ischemie, angina pectoris), Tritace (ramipril) 16-01-12 (Bw: soms: myocardischemie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct), Zestril (lisinopril) 02-03-12 (Indicaties: acuut myocardinfarct, symptomatisch hartfalen, Bw: soms: myocardinfarct, mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico) en Zofil (zofenopril) 17-07-12 (Bw: individuele gevallen van angina pectoris en myocardinfarct werden gerapporteerd met ACE-remmers, gepaard gaand met hypotensie).

** SPC's Acupril (quinapril) 22-08-13 (Bw: soms: myocardinfarct, angina pectoris) en Fosinoprilnatrium PCH 02-12-09 (Bw: soms: angina pectoris).

Opmerkingen:

- Informatorium Medicamentorum 2013:
Secundaire preventie na een myocardinfarct
ACE-remmers worden toegepast voor secundaire preventie na een myocardinfarct indien er sprake is van verminderde linkerventrikelfunctie.
Bij klinisch stabiele patiënten met asymptomatische linkerventrikeldysfunctie is een gunstig effect aangetoond op de totale en cardiovasculaire mortaliteit en het opnieuw optreden van een infarct. Bij linkerventrikeldysfunctie wordt de ACE-remmer levenslang gecontinueerd.
Captopril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril en zofenopril zijn geregistreerd bij deze toepassing: de exacte indicatiestelling per stof is echter in de registratiedossiers verschillend geformuleerd.
- NHG-Standaard Stabiele Angina Pectoris (februari 2004): gebruik ACE-remmers niet expliciet vermeld. Wel aangegeven dat bloeddruk goed geregeld moet worden.
- NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (januari 2012): Na een hartinfarct en/of coronaire revascularisatie en bij hartfalen dient onafhankelijk van de bloeddruk een ACE-remmer te worden gegeven. Bij coronaire hartziekte dient onafhankelijk van de bloeddruk een β -blokker gegeven te worden.
- Niet alle studies waarin gebruik van ACE-remmers voor ischemische hartziekten is beschreven zijn in het statusrapport opgenomen, omdat de opname van extra studies niet essentieel bijdraagt aan de bewijslast. Geselecteerd is voor studies in de bekendere en dus meer gangbare tijdschriften. Voor myocardinfarct en na 2008 is geen literatuur gezocht, omdat myocardinfarct al als indicatie was opgenomen in de SPC's van zes ACE-remmers.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

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