

Hartfalen: alfablokkers

1498

BPH: benigne prostaathyperplasie

DM: diabetes mellitus

HF: hartfalen

RCT: randomized controlled trial

HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction

NYHA klasse: New York Heart Association Classification

Datum literatuursearch: 12 januari 2018

CONCLUSIE

In de werkgroepvergadering van 15 november 2017 is besloten om niet te bewaken op de aandoening als risicofactor. In dit geval gaat het om de bewaking op de aandoening (hartfalen) als risicofactor voor orthostatische hypotensie bij gebruik van een alfablokker. Om deze redenen valt de bewaking op alfablokkers daarom niet onder CI hartfalen.

Daarnaast zijn er vanuit de literatuur geen gegevens bekend over verergering van hartfalen na gebruik van alfablokkers bij patiënten met hartfalen.

Er zijn tegenstrijdige resultaten over een verhoogd risico op hartfalen bij gebruik van alfablokkers. Uit de ALLHAT studie blijkt doxazosine geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op hartfalen t.o.v. chloortalidon. Uit de ASCOT studie geeft gebruik van doxazosine geen verhoogd risico op hartfalen. Er kan niet duidelijk geconcludeerd worden dat alfablokkers een verhoogd risico op hartfalen geven. Zie voor meer informatie de opmerkingen bij studies hieronder.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Oudere effectiviteitsstudies (<1995) over toepassing van alfablokkers bij patiënten met hartfalen zijn niet opgenomen in de resultaten. Deze studies lieten vaak een gunstig effect zien bij patiënten met hartfalen en er zijn meldingen gevonden over verergering van hartfalen.

PICO

P(atient)	Patiënten met hartfalen
I(ntervention)	Gebruik van een alfablokker (alfuzosine, doxazosine, fentolamine, silodosine, tamsulosine, terazosine, urapidil, yohimbine)
C(omparison / Control)	Geen gebruik van alfablokkers
O(utcome)	Verergering van hartfalen

PUBMED**Zoekterm:**

"Heart Failure"[Mesh] AND ("alfuzosin"[Supplementary Concept] OR "Doxazosin"[Mesh] OR "Phentolamine"[Mesh] OR "silodosin"[Supplementary Concept] OR "tamsulosin"[Supplementary Concept] OR "Terazosin"[Supplementary Concept] OR "urapidil"[Supplementary Concept] OR "Yohimbine"[Mesh])

Overig – voldoen niet aan de PICO:

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Yang, Wei, et al. "Efficacy and Safety of Intravenous Urapidil for Older Hypertensive Patients with Acute Heart Failure: A Multicenter Randomized Controlled Trial." <i>Yonsei medical journal</i> 58.1 (2017): 105-113.	Resultaten • Open-label RCT met 89 patiënten met acute HF en hypertensie, > 60 jaar; • urapidil I.V. (gemiddelde dosis 412.9 mg en gemiddelde duur 88 uur) vs. nitroglycerine controle-groep (gemiddelde dosis 86.4 mg, gemiddelde duur 89 uur). • In urapidilgroep: betere bloeddrukverlaging zonder veranderingen in hartslag, verbeterde cardiale functie en LVEF. Minder bijwerkingen t.o.v. nitroglycerinegroep. Geen verschil in heropname en mortaliteit tussen beide groepen. • Geen veranderingen in nier- en leverfunctie bij toediening urapidil. Opmerkingen auteurs • Urapidil is een betere keuze dan nitroglycerine voor patiënten met acute HF en hypertensie Opmerkingen SHB: • Urapidil kan juist toegepast worden bij patiënten met HF, geen verergering geconstateerd in studie.
Spoladore, Roberto, et al. "Safety and efficacy of doxazosin as an "add-on" antihypertensive therapy in mild to moderate heart failure patients." <i>Acta cardiologica</i> 64.4 (2009): 485-491.	Resultaten • Full-tekst artikel niet beschikbaar • Onderzoek naar veiligheid+effectiviteit doxazosine als add-on antihypertensivum bij 52 patiënten met HF t.o.v. geen doxazosine. • Doxazosine is niet geassocieerd met HF-gerelateerde ziekenhuisopnames of mortaliteit. Opmerkingen auteurs • Doxazosine als add-on therapie is veilig en effectief in patiënten met milde/matige HF. Opmerkingen SHB: • Onvolledige beoordeling door ontbreken van full-text

Chapman, Neil, et al. "Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial." <i>Circulation</i> 118.1 (2008): 42-48.	Resultaten • ASCOT-BPLA studie: doxazosine (mga, n= 10069) als add-on therapie bij 2 andere antihypertensie (amlodopine + perindopril of atenolol + bendroflumethiazide) gedurende gemiddeld 8 maanden in patiënten met bloeddruk >140/90 mm Hg of >130/80 mm Hg bij DM. • 7.5% zijn gestopt vanwege bijwerkingen bij doxazosine (duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, vertigo en oedeem). • Geen verhoogd risico gevonden op HF bij doxazosine t.o.v. deelnemers die nooit doxazosine gekregen hebben (RR 1.04, 95% BI 0.80-1.36; P=0.76). Opmerkingen auteurs Verschil in ALLHAT en ASCOT-studie te verklaren door: • Andere diagnose methode van HF in de twee studies • Andere vorm van doxazosine: normale afgifte in ALLHAT vs. mga in ASCOT studie • Ander gebruik van doxazosine: in ALLHAT 1^e lijntherapie vs. in ASCOT derde lijntherapie Opmerkingen KNMP / SHB Geen placebo gecontroleerde studie.
ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). <i>JAMA</i>. 2000 Apr 19;283(15):1967-75.	Resultaten • Dubbelblind RCT: chloorthalidon (12,5 – 25 mg/dag, n = 15268) vs doxazosine (2-8 mg/dag, n=9067) in patiënten ≥ 55 jaar met hypertensie en min. 1 andere risicofactor voor coronaire hartziekten. Gemiddelde follow-up 3.3 jaar. • Geen verschil in primaire uitkomsten: fatale coronaire hartziekte/ een myocardinfarct (RR: 1.03; 95% BI 0.90-1.17, P=0,71) of mortaliteit na 4 jaar (RR 1.03; 95% BI 0.90-1.15, P=0.56). • In de doxazosine groep is een hoger risico gevonden op beroerte (RR 1.19; 95% BI 1.01-1.40, P=0.4) en gecombineerde cardiovasculaire ziekte na 4 jaar (RR 1.25; 95% BI 1.17-1.33, P<0.001). • Bij een subanalyse voor chronisch hartfalen bleek het risico in de doxazosine groep verdubbeld te zijn t.o.v. chloorthalidon (RR 2.04; 95% BI 1.79-2.32, P<0.001). Opmerkingen auteurs • Veel patiënten hadden stap 2 of 3 nodig, waarin atenolol/reserpine/clonidine of hydralazine werd toegevoegd om een adequate bloeddruk te bereiken. • Slechts 64% van de chloorthalidongroep en 58% in de doxazosine groep bereikten een bloeddruk <140/90 mm Hg. • Na 4 jaar 86% gebruikte de chloorthalidongroep nog steeds een diureticum vs. 75% van de doxazosine groep die nog een alfablokker gebruikten. Therapietrouw speelt mogelijk een rol in uitkomsten. • Doxazosine is niet onderzocht als onderdeel van multitherapie met andere antihypertensiva voor behandeling hypertensie of bij de behandeling van hypertensie met symptomen van benigne prostaat hypertrofie.

	- In de ALLHAT studie is geen sprake van placebo-controle groep dus kunnen er geen conclusies getrokken worden over doxazosine t.o.v. placebo. Opmerkingen SHB - Grote studie maar voldoet niet aan de PICO. Studie geeft inzicht in risico op krijgen van hartfalen maar niet over verergering van hartfalen. - Opvallend waarom geen verschil in mortaliteit is gevonden ondanks groot verschil in risico op HF.
Dorszewski, Axel, et al. "Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin converting enzyme inhibitors is not beneficial: Results of a placebo-controlled, double-blind study." <i>Journal of cardiac failure</i> 3.2 (1997): 91-96.	Resultaten - Dubbelblind RCT met CHF patiënten met ACE-remmer in gebruik (enalapril of captopril) en urapidil (2 dd 60 mg, n = 18) of placebo (n=18). - Niet significante verhoogde mortaliteit in urapidilgroep gevonden (OR 4.92 (0.49-49.6). - Studie voortijdig beëindigd vanwege een trend in toename van mortaliteit in urapidilgroep en geen verbeteringen op o.a. hemodynamische parameters bij behandeling met urapidil. Opmerkingen auteurs - Studiegrootte is kleiner dan berekend (N=90) nodig was door voortijdige beëindiging. Hierdoor kan de conclusie dat toevoeging van urapidil schadelijk is, niet zomaar getrokken worden. - Aantal meer doden in urapidilgroep mogelijk te verklaren door meer NYHA klasse IV patiënten in de groep dan placebogroep. Toename mortaliteit door plotselinge hartdood dan door verslechtering van het hart. - Studie is niet opgezet om verschil in mortaliteit tussen beide groepen te detecteren. Opmerkingen SHB - geen vergelijking tussen alleen alfablokker + placebo.

EMBASE

Zoekterm:

Population: heart failure/mj

Intervention: alpha adrenergic receptor blocking agent/mj (+ 21 synonyms)

Comparison: placebo/mj

Outcome: worsening heart failure; deterioration; -

Population: heart failure/mj

Intervention: 'alfuzosin'/mj OR 'doxazosin'/mj OR 'phentolamine'/mj OR 'silodosin'/mj OR

'tamsulosin'/mj OR 'terazosin'/mj OR 'urapidil'/mj OR 'yohimbine'/mj)

Comparison: placebo/mj

Outcome: worsening heart failure; deterioration; -

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Geen relevante hits		

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heartfailure 2016	Alpha-adrenoceptor antagonists are not recommended to reduce blood pressure because of safety concerns in HFrEF patients (neurohormonal activation, fluid retention, worsening HF) – class III – level of evidence A Opmerkingen SHB: - voornamelijk gebaseerd op ALLHAT studie - alfablokker wordt als antihypertensivum afgeraden maar wordt niet benoemd bij gebruik voor BPH

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Xatral (alfuzosine) 2,5 mg 09-02-2015	Rubriek 4.4: Alfuzosine dient, zoals met alle alfa-1-receptorblokkers met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met acuut hartfalen.
SPC Cardura XL tabletten mga 4 en 8 mg (doxazosine) 03-08-2017	Rubriek 4.4: Zoals bij alle andere vaatverwijdende antihypertensieve middelen is voorzichtigheid geboden wanneer doxazosine wordt gegeven aan patiënten met de volgende acute hartproblemen: - pulmonair oedeem ten gevolge van een stenose van de aorta- of mitralisklep - hartfalen met een hoog hartminuutvolume - rechtszijdig hartfalen door pulmonaire embolie of pericardiale effusie - hartfalen van de linker ventrikel met een lage vullingsdruk.
SPC Regitine 10 mg/ml opl voor injectie (fentolamine) 13-11-2015 SPC Silodyx 4 mg capsules (silodosine) - 20-04-2015 SPC Omnic Ocas 0,4 mg mva tabletten (tamsulosine) 10-03-2014 SPC Yocoral 5 mg (yohimbine) 01-10-2015	Geen info over hartfalen
SPC Hytrin 2, 5 of 10 mg tabletten (terazosine) 27-11-2017	4.3. Contra-indicaties Hytrin dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een obstructie van het outflowtraject van het linkerventrikel of met een constrictieve pericardaandoening.
SPC Ebrantil capsules mga 30, 60 & 90 mg (urapidil) 14-01-2015	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Bijzondere waakzaamheid is nodig wanneer Ebrantil gebruikt wordt bij: - hartfalen , veroorzaakt door een mechanische verminderde werkzaamheid (bv. aorta- of mitraalklep stenose), longembolie of verminderde hartwerking door pericardiale afwijkingen, dit omdat Ebrantil de perifere weerstand verlaagt en daardoor de gevolgen van hartfalen kan versterken.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	4 juni 2018