

Hartfalen: parasymphathicolytica

1813

HF = hartfalen

NYHA klasse: New York Heart Association classification

Datum literatuursearch: 12 maart 2018

CONCLUSIE

Niet bewaken. Parasympathicolytica kunnen de hartfrequentie verhogen. Daarom waarschuwen verschillende fabrikanten van parasympathicolytica voor gebruik bij patiënten met hartfalen. In de literatuur is geen bewijs gevonden voor verergering van hartfalen bij gebruik van een parasympathicolyticum. In een aantal studies, waarbij hartfalen is opgetreden bij gebruik van een parasympathicolyticum, waren patiënten met hartfalen uitgesloten.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Geneesmiddelen met een parasympathicolytische werking (waaronder ook de parasympathicolytische parkinsonmiddelen en urologische spasmolytica met parasympathicolytische werking) zijn in dit rapport meegenomen vanwege het theoretische mechanisme.
- Studies waarin onderzoek is gedaan naar parameters als hartslagvariabiliteit en baroreflex sensitiviteit bij gebruik van parasympathicolytica zijn niet meegenomen in de beoordeling. In deze studies worden theoretische hypothesen onderzocht of parasympathicolytica de cardiale parasympathische activiteit verhogen en hiermee de sympathische overstimulatie in hartfalen compenseren.

PICO

P(atient)	Patiënten met hartfalen
I(ntervention)	Gebruik van een parasympathicolyticum
C(omparison / Control)	Geen gebruik van parasympathicolyticum
O(utcome)	Verergering van hartfalen

PUBMED

Zoekterm:

Parasympathicolytica:

"Heart Failure"[Mesh] AND ("acridinium bromide"[Supplementary Concept] OR "Atropine"[Mesh] OR "Cyclopentolate"[Mesh] OR "Glycopyrrolate"[Mesh] OR "homatropine"[Supplementary Concept] OR "Ipratropium"[Mesh] OR "Scopolamine Hydrobromide"[Mesh] OR "Butylscopolammonium Bromide"[Mesh] OR "Tiotropium Bromide"[Mesh] OR "Tropicamide"[Mesh] OR "GSK573719"[Supplementary Concept])

Urologische middelen met parasympathicolytische werking:

"Heart Failure"[Mesh] AND ("darifenacin"[Supplementary Concept] OR "fesoterodine"[Supplementary Concept] OR "Flavoxate"[Mesh] OR "oxybutynin"[Supplementary Concept] OR "Solifenacin Succinate"[Mesh] OR "Tolterodine Tartrate"[Mesh])

Parasympathicolytische parkinsonmiddelen

"Heart Failure"[Mesh] AND ("Biperiden"[Mesh] OR "Trihexyphenidyl"[Mesh])

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Geen relevante treffers		

EMBASE

Zoekterm:

P = heart failure

I =

1) ('aclidinium bromide'/mj OR 'atropine'/mj OR 'cyclopentolate'/mj OR 'glycopyrronium'/mj OR 'homatropine'/mj OR 'ipratropium bromide'/mj OR 'scopolamine'/mj OR 'scopolamine butyl bromide'/mj OR 'tiotropium bromide'/mj OR 'tropicamide'/mj OR 'umeclidinium'/mj)

2) ('biperiden'/mj OR 'trihexyphenidyl'/mj)

3) ('darifenacin'/mj OR 'fesoterodine'/mj OR 'flavoxate'/mj OR 'oxybutynin'/mj OR 'solifenacin'/mj OR 'tolterodine'/mj)

C = placebo or no entry

O = worsening or no entry

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Geen relevante treffers		

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Gershon, Andrea, et al. "Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease." <i>JAMA internal medicine</i> 173.13 (2013): 1175-1185. (Pubmed)	Resultaten • Geneste case-control studie waarin 53 532 COPD patiënten (≥ 66 jaar) met een langwerkende beta-agonist (LABA) of langwerkende anticholinergicum (LAA) - tiotropium inhalatiepoeder - onderzocht werden op verhoogd cardiovasculair risico. • Patiënten met tiotropium hebben een verhoogd risico op een cardiovasculaire incident t.o.v. de controlegroep zonder een LABA of LAA in gebruik (OR 1.14, 95%-BI: 1.01-1.28; P= 0.03). • Verhoogd risico op cardiovasculair incident bleek uit subanalyse een verhoogd risico op acuut coronair syndroom en hartfalen te zijn. • Geen verschil in cardiovasculair risico tussen patiënten met een LABA of patiënten met een LAA in gebruik. Opmerkingen SHB • Studie voldoet niet aan de PICO, zegt niet direct iets over verergering van bestaande hartfalen bij gebruik van tiotropium.
D'Urzo, Anthony, et al. "One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD." <i>COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> 10.4 (2013): 500-510. (Pubmed)	Resultaten • Dubbelblind RCT met 199 COPD patiënten die aclidinium 200 of 400 µg kregen gedurende 52 weken. • 1 patiënt met 400 µg aclidinium kreeg hartfalen wat gerelateerd is aan de behandeling. De patiënt had ook een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Opmerkingen auteurs • Patiënten met instabiele cardiovasculaire aandoeningen zijn geëxcludeerd. Meer onderzoek is nodig om een conclusie te trekken over de cardiovasculaire veiligheid van aclidinium. Opmerkingen SHB • Weinig cardiovasculaire incidenten maar studie voldoet niet aan PICO

Verhamme, K. M. C., et al. "Tiotropium Handihaler and the risk of cardio-or cerebrovascular events and mortality in patients with COPD." <i>Pulmonary pharmacology & therapeutics</i> 25.1 (2012): 19-26. (Pubmed)	Resultaten • Geneste case-controle studie waarin 1048 COPD-patiënten met tiotropium onderzocht werden t.o.v. COPD-patiënten met een LABA. • Er werd geen verhoogd risico gevonden tussen gebruik van tiotropium en een verhoogd risico op cardiovasculaire/ cerebrovasculaire eindpunten ($OR_{adj} = 0.89$, 95%-BI: 0.55-1.44) of mortaliteit ($OR_{adj} = 0.79$, 95%-BI: 0.49-1.28) in vergelijking met de LABA-groep. Opmerkingen SHB • studie voldoet niet aan de PICO • patiënten met voorgeschiedenis van hartfalen zijn geëxcludeerd.
Kindman, L. Allen, et al. "Abnormalities of pulmonary function in patients with congestive heart failure, and reversal with ipratropium bromide." <i>American Journal of Cardiology</i> 73.4 (1994): 258-262. (Pubmed)	Resultaten • Onderzoek van effect van eenmalige dosis ipratropium 72µg in 29 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II en III) op de longfunctie. • Geen hemodynamische veranderingen ((pulmonale) bloeddruk, cardiac output, hartslag) na toediening van ipratropium in patiënten met hartfalen. Opmerkingen auteurs • Meer onderzoek is nodig om effect en tolerantie te bepalen bij chronisch gebruik van ipratropium bij patiënten met hartfalen. Opmerkingen SHB • Onderzoek is gericht op verbetering van pulmonale functie in patiënten met hartfalen. • Resultaten zeggen weinig over verbetering of verslechtering van hartfalen. Lastig te bepalen na toediening van eenmalige dosis.
Rolla, G., et al. "Bronchodilating effect of ipratropium bromide in heart failure." <i>European Respiratory Journal</i> 6.10 (1993): 1492-1495. (Pubmed)	Resultaten • Onderzoek in 10 patiënten met hartfalen en behandeling met ipratropium 60 µg vs. placebo. • Significante bronchodilatatie geobserveerd met gemiddelde FEV1 toename van 20% t.o.v. baseline na toediening van ipratropium. • Geen significante veranderingen in hartslag of bloeddruk na toediening ipratropium. Opmerkingen SHB • Geen negatieve effecten omschreven over hartfalen na gebruik van ipratropium.
Evdokimov, V., et al. "Prolonged use (18 months) of tiotropium and indacaterol in patient with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease." <i>European Journal of Heart Failure</i> 18 (2016): 369. (Embase)	Resultaten • Na 18 maanden gebruik van tiotropium of tiotropium+indacaterol in 54 patiënten met hartfalen en COPD is verbetering gezien op o.a. LVEF, pulmonale hypertensie, FEV1, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven. Opmerkingen auteurs • Tiotropium en indacaterol kunnen toegepast worden bij patiënten met hartfalen en COPD. Opmerkingen SHB In het artikel is niet gesproken over bijwerkingen of verergering van hartfalen bij gebruik van tiotropium.

Ogale, Sarika S., et al. "Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD." <i>Chest</i> 137.1 (2010): 13-19. (Embase)	Resultaten • Cohortstudie met 82 717 COPD patiënten tussen 1999 en 2002. Er traden 6234 cardiovasculaire incidenten op waarvan 44% hartfalen betreft. • Patiënten gebruikten geen of verschillende COPD medicatie o.a. anticholinergica, corticosteroïden, beta-agonisten, theofylline. • Er is een verhoogd risico gezien op een cardiovasculair incident bij patiënten die een anticholinergicum (ipratropium of tiotropium) gebruiken t.o.v. patiënten zonder een anticholinergicum (HR 1.40 [1.30-1.51] en HR 1.23 [1.13-1.36] afhankelijk van blootstelling aan anticholinergicum). • Bij gebruik van een anticholinergicum voor een periode van langer dan zes maanden is geen verhoogd risico op een cardiovasculair incident gezien. • In bijna alle categorieën van de studie, is bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis een lager hazard ratio gevonden t.o.v. patiënten zonder een cardiovasculaire aandoening. Opmerkingen auteurs • Geen data bekend over andere risicofactoren zoals roken, labwaarden (cholesterol, glucose, HbA1c) en BMI. Opmerkingen SHB • Onduidelijk welke aandoeningen precies onder cardiovasculaire aandoening vallen maar grote kans dat ook hartfalen hieronder valt. • Patiënten gebruikten mogelijk ook nog andere medicatie naast anticholinergicum onduidelijk of hiervoor gecorrigeerd is. • Opvallend dat er geen verhoogd risico gevonden is bij gebruik langer dan zes maanden.
--	--

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kato, Mahoto, Kazuo Komamura, and Masafumi Kitakaze. "Tiotropium, a novel muscarinic M3 receptor antagonist, improved symptoms of chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic heart failure." <i>Circulation Journal</i> 70.12 (2006): 1658-1660.	Resultaten • Case-report over 77-jarige man met hartfalen (NYHA klasse II) en ernstige COPD. Werd behandeld met tiotropium 18µg per dag. • Na 28 dagen verbetering kwaliteit van leven en inspanningsvermogen. Significante daling van norepinefrine- en BNP-spiegels. • Na 6 maanden is patiënt stabiel (NYHA klasse I), zonder bijwerkingen van tiotropium. Opmerkingen auteurs • Behandeling met tiotropium voor COPD in patiënt met hartfalen resulteert in verbetering van COPD zonder verslechtering van hartfalen. • Daling van BNP spiegels kan wijzen op verbetering van hartfalen.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
ESC, AHAACC, multidisciplinaire richtlijn hartfalen 2010 en Ephor-rapport muscarine-antagonisten (november 2016).	Geen relevante info benoemd

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Eklira Genuair (aclidinium) 322 µg – 19/06/2017 *gelijkwaardige info in: -Seebri Breezhaler 44 µg (glycopyrronium) – 04/08/2017 - Spiriva 18 µg (tiotropium) – 9/12/2016 - Incruse 55 µg (Umeclidinium) – 29/11/2017	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Eklira Genuair moet met de nodige zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen tijdens de afgelopen 12 maanden voor hartfalen van functionele klasse III en IV volgens de “New York Heart Association”. Deze patiënten werden uitgesloten in de klinische onderzoeken, omdat deze aandoeningen beïnvloed kunnen worden door het anticholinerge werkingsmechanisme.
Atropinesulfaat 0,1 mg/ml – 10-08-2015	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Antimuscarinica blokkeren de vagale remming van de pacemaker van de SA-knoop en moeten dus met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met tachyarritmieën, congestief hartfalen of coronaire hartziekte.
Cyclopentolaat Homatropine (alleen oogdruppels IDH) Atrovent (ipratropium) 250mcg/2ml – 15/06/2016 Scopoderm (scopolamine) 1,5 mg – 22/02/2016 Buscopan (butylscopolaminebromide) 10 mg – 23/06/2017	Geen info m.b.t. hartfalen
Tropicamide oogdruppels 10mg/ml (minims) – 24/05/2016	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Tachycardie en cardiale verschijnselen worden soms waargenomen, zodat men dit middel niet moet toepassen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.
<i>Urologische middelen met parasymphaticolytische werking</i>	
Emselex 7,5 mg (darifenacine) – 12/03/2018 *gelijkwaardige info in: Vesicare 10 mg (solifenacine) – 22/05/2009	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Voorzichtigheid moet worden betracht als antimuscarines worden voorgeschreven aan patiënten met reeds bestaande hartziekten.
Toviaz 4 mg (fesoterodine) – 16/10/2017	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik TOVIAZ dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met relevante, al eerder bestaande hartaandoeningen (bijv. myocardischemie, aritmie, congestief hartfalen)
Urispas 200mg (flavoxaat) - 27/11/2014	Geen info m.b.t. hartfalen
Oxybutynine 5 mg Accord – 11/11/2015	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Oxybutynine kan tachycardie verergeren (en daarmee ook hyperthyreoïdie, congestief hartfalen, hartritmestoornissen, coronair hartlijden, hypertensie).
Detrustiol 2 mg (tolterodine) – 23/03/2006	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Tolterodine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder: Relevante bestaande hartaandoeningen (i.e. cardiomyopathie, myocardiale ischemie, aritmie, congestief hartfalen)
<i>Parasympathicolytische parkinsonmiddelen</i>	

Akineton 2 mg (biperideen) – 25/11/2012 Artane 5 mg (trihexyfenidyl) – 16/10/2014	Geen info m.b.t. hartfalen
--	----------------------------

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	4 juni 2018