

Angina pectoris/ischemische hartziekte: overige antidepressiva 2238

Ecg: electrocardiogram, PVC: premature ventriculaire contractie

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Coupland C et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011;343:d4551.	studie n=ca. 7295	Gegevens werden geanalyseerd van 54.038 patiënten vanaf 65 jaar, die in totaal 1.389.359 maal een recept voor een antidepressivum kregen. 13,5% van de recepten was voor overige antidepressiva (mirtazapine, venlafaxine). Trazodon wordt in deze studie tot de tricyclische antidepressiva gerekend. 19,7% van de patiënten had een coronaire hartaandoening. De gemiddelde follow-up was 5 jaar en de gemiddelde duur van behandeling met antidepressiva 364 dagen. Gecorrigeerde hazard ratio's werden berekend. Gebruik van overige antidepressiva verhoogde het risico op een myocardinfarct niet ten opzichte van geen antidepressivagebruik. Hetzelfde werd gevonden voor doseringen hoger dan 1 DDD/dag, voor verschillende gebruiksduren en indien voor elk van de patiënten perioden van gebruik werden vergeleken met perioden van geen gebruik. Voor de eerste 84 dagen na stoppen van het antidepressivum werd wel een verhoogd risico gevonden. De auteurs geven aan dat dit verhoogde risico samen kan hangen met de reden van staken van het antidepressivum (bijvoorbeeld ziekte of opname in een ziekenhuis of verzorgingshuis) en geen gevolg van het stoppen zelf hoeft te zijn. Gebruik van trazodon, mirtazapine of venlafaxine verhoogde het risico op een myocardinfarct niet.
ref. 2 de Jonge P et al. Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: association with subsequent cardiac events. Am J Psychiatry 2007;164:1371-8.	studie n=47	91 patiënten met een acuut myocardinfarct 3-12 maanden geleden, een verhoogde plasmaconcentratie voor hartenzymen en ofwel ecg-veranderingen ofwel pijn op de borst (of beide), krijgen ofwel mirtazapine (n=47) ofwel placebo (n=44). De mirtazapinedosering is de eerste 2 weken 30 mg/dag en daarna 15-45 mg/dag (aanpassing op basis van bijwerkingen en effect) tot een maximum van 24 weken. Alleen de bijwerkingen vermoeidheid en eetlustveranderingen verschilden significant tussen placebo en mirtazapine. Ernstige bijwerkingen waren hartfalen (n=1), angina pectoris (n=1) en atriumfibrilleren (n=1) in de mirtazapinegroep en angina pectoris (n=1) in de placebogroep. Het artikel verwijst naar een meta-analyse waarin gevonden wordt dat depressie het risico op mortaliteit en nieuwe cardiovasculaire problemen na een myocardinfarct verhoogt (Melle JP et al, Psychosom Med 2004;66:814-22).
ref. 3 Wernicke J et al. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. Drug Saf 2007;30:437-55.	studie n=8504	De cardiovasculaire veiligheid van duloxetine werd bepaald door een meta-analyse van 42 placebogecontroleerde studies met in totaal 8504 patiënten op duloxetine. De studies duurden 4-12 weken. Alle studies waren uitgevoerd door de fabrikant. In de meeste studies waren patiënten met instabiele cardiovasculaire ziekte of significante bestaande ecg-afwijkingen uitgesloten. Er was geen significant verschil in de frequentie van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen in de duloxetine- en placebogroepen (resp. 0,2% en 0,3%). Cardiovasculaire bijwerkingen waarvoor behandeling nodig was, die vaker in de duloxetiegroepen voorkwamen, waren palpaties (1,5% versus 0,9%), tachycardie (0,6% versus 0,3%), orthostatische hypotensie (0,2% versus 0,02%), verhoogde bloeddruk (0,5% versus 0,2%), verhoogd totaal serumcholesterol (0,1% versus 0,02%) en kou in de periferie (0,2% versus 0,1%). In de placebogroepen was vaker sprake van perifeer oedeem (0,8% versus 0,5%) en spataderen (0,1% versus 0%). Er waren geen significante verschillen in de frequentie van QT-verlenging gerelateerde bijwerkingen. Voor duloxetine werd tachycardie vaker genoemd als reden voor beëindiging van de studie (5% versus
ref. 3, vervolg		

		0%), voor placebo perifeer oedeem (0,05% versus 0%). Duloxetine verhoogde de hartslag significant ten opzichte van placebo met corresponderende verlagingen in ecg-intervallen zoals het QT-interval. De onderzoekers concludeerden echter dat de verhoging van de hartslag (gemiddeld maximaal 4 slagen/minuut) en de corresponderende afnamen in ecg-intervallen klinisch niet significant waren. Duloxetine leidde tot minimale gemiddelde verhogingen in de systolische en diastolische bloeddruk (met resp. 0,65 en 0,88 mmHg). Met betrekking tot persisterende bloeddrukverhoging (toename met ≥ 10 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg of systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg) waren er geen significante verschillen tussen de duloxetine- en placebogroepen (ook niet bij patiënten die bij begin van de studie een verhoogde bloeddruk hadden). Ook in openlabelstudies waarbij duloxetine gedurende maximaal een jaar werd gebruikt, werd geen persisterende bloeddrukverhoging gevonden. Patiënten < 65 jaar en ≥ 65 jaar hadden vergelijkbare veranderingen in hartslag en bloeddruk.
ref. 4 Smulevich AB et al. Mirtazapine in treatment of depression in patients with ischaemic heart disease. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:S205-6.	studie n=40	40 patiënten met ischemische hartziekte werden behandeld met mirtazapine 30 mg/dag gedurende 6 weken. 6 patiënten stopten voortijdig ten gevolge van bijwerkingen (duizeligheid, zwakheid). Er waren geen significante ecg-afwijkingen aan het eind van de studie.
ref. 5 Hayes RL et al. ECG findings in geriatric depressives given trazodone, placebo, or imipramine. J Clin Psychiatry 1983;44:180-3.	studie n=19	60 geriatrische patiënten zonder voorafgaande symptomen van hartziekte kregen in een dubbelblinde studie ofwel trazodon (n=19) ofwel imipramine (n=21) ofwel placebo (n=20) gedurende 4 weken. Trazodon werd gestart in een dosering van 100 mg/dag; de dosering werd steeds verhoogd met 50 mg/dag tot een maximale dosering van 400 mg/dag werd bereikt of intolerantie of therapeutische respons optraden. De gemiddelde dosis in de 4^e week was 305 mg/dag. Wekelijks werden ecg's gemaakt. De hartslag verschilde significant tussen de drie groepen (gemiddelde toename met 0.2, 10.5 en 2.7 slagen per minuut voor respectievelijk trazodon, imipramine en placebo). Voor andere ecg-veranderingen werden geen significante verschillen gevonden in groepsanalyse. 3 patiënten op imipramine, 5 op trazodon en 4 op placebo ontwikkelden ST-segmentdepressie. De ST-depressie was symptomatisch (angina) bij 1 patiënt op imipramine. Bij patiënten op trazodon was de ST-segmentdepressie meestal beperkt tot een van de 12 ecg-afleidingen. Mogelijk is hier sprake van een artefact. Geen van de patiënten op trazodon of placebo ontwikkelde tachycardie, atriumfibrilleren of atrioventriculaire blokkade (tegen respectievelijk 5, 1 en 1 van de patiënten op imipramine). Trazodon en placebo hadden vergelijkbare totale en anticholinerge effecten, terwijl imipramine een hogere frequentie van bijwerkingen gaf. De twee patiënten die de studie beëindigden wegens cardiale bijwerkingen (1x angina, 1x atriumfibrilleren) gebruikten beiden imipramine. De auteurs concluderen dat imipramine veel meer potentieel gevaarlijke cardiovasculaire effecten geeft dan trazodon.
ref. 6 Sattar SP et al. A case of venlafaxine abuse. N Engl J Med 2003;348:764-5.	casus n=1	Een 38-jarige man kwam op de Eerste Hulp met pijn op de borst na een overdosis venlafaxine. Hij had de afgelopen tijd toenemende hoeveelheden venlafaxine ingenomen, totdat inname van 4050 mg gemalen tabletten leidde tot pijn op de borst. Zijn hartslag en bloeddruk waren verhoogd.

ref. 7 Reznik I et al. An acute ischaemic event associated with the use of venlafaxine: a case report and proposed pathophysiological mechanisms. J Psychopharmacol 1999;13:193-5.	casus n=1	Bij een 69-jarige vrouw met milde stabiele inspanningsangina (1-2 aanvallen per week) wordt venlafaxine 75 mg/dag toegevoegd aan glibenclamide 2,5 mg/dag, famotidine 40 mg/dag, thyroxine 100 µg/dag, enalapril 10 mg/dag, acetylsalicylzuur SR 100 mg/dag en isosorbidedemonittraat 80 mg/dag. Vijf dagen na aanvang van venlafaxine werd de patiënt opgenomen met pijn op de borst, overgeven en syncope. De diagnose acute myocardiischemie werd gesteld. Echter, de auteur verwijst naar een studie waarin 18 oudere patiënten met cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen gedurende perioden tot 10 maanden werden behandeld met venlafaxine zonder dat significante bijwerkingen optraden (Zimmer B et al. Int J Psychiatry Med. 1997;27(4):353-64).
ref. 8 Aronson MD et al. A case of trazodone-induced ventricular tachycardia. J Clin Psychiatry 1986;47:388-9.	casus n=1	Een 45-jarige man (zonder bestaande cardiovasculaire ziekte en met een positieve familiegeschiedenis als enige risicofactor) ontwikkelde milde af en toe optredende pijn op de borst op trazodon 150 mg/dag en inspanningsangina en angina in rust na verhoging tot trazodon 250 mg/dag. Het ecg was aanvankelijk normaal, maar 1 dag later werden 8 gekoppelde PVC's waargenomen na ontwaken met pijn op de borst. De PVC's gingen gepaard met ventriculaire tachycardie (140-150 slagen/minuut). Na staken van trazodon verdwenen de pijn op de borst en aritmieën. De auteurs geven aan dat ventriculaire tachycardie een ernstige en levensbedreigende aritmie is en dat deze casus in tegenspraak is met eerdere artikelen over de relatieve veiligheid van trazodon in patiënten met of zonder hartziekten.
ref. 9 Janowsky D et al. Trazodone-aggravated ventricular arrhythmias. J Clin Psychopharmacol 1983;3:372-6.	casus n=2	20 patiënten met bestaande hartproblemen of een geschiedenis van cardiovasculaire bijwerkingen op tricyclische antidepressiva, waarvan 16 met PVC's, kregen trazodon gedurende 6 weken (startdosering 50 mg/dag, indien mogelijk verhoogd tot 600 mg/dag). Een patiënt toonde een afname van de PVC's met vrijwel 100%. Twee patiënten toonden een toename van PVC's: - Bij een 26-jarige man zonder angina was de PVC-frequentie toegenomen met een factor 4 na 2 weken trazodon 200 mg/dag. - Bij een 61-jarige man met stabiele angina pectoris was de PVC-frequentie toegenomen met een factor 2-2,5 na 4-6 weken trazodon (50 mg/dag gedurende week 1, daarna 100 mg/dag). De comedatie was NPH insuline 27 eenheden/dag, furosemide 20 mg 2x daags, isosorbidedinitraat 10 mg 2x daags, digoxine 0,25 mg/dag, metoprolol 100 mg 3x daags, aminosalicylzuur 2x daags, carbamazepine 200 mg 2x daags, vitamines en kaliumsuppletie. Een overeenkomst tussen beide patiënten was de aanwezigheid van een prolaps van de mitralisklep. Trazodon veranderde de hartfrequentie niet. Bij patiënten zonder bestaande hartziekten is geen toename van PVC's bij behandeling met trazodon waargenomen.
ref. 10 SPC Yentreve (duloxetine) 18-06-14.		<u>Waarschuwing: Duloxetine wordt geassocieerd met een verhoging van de bloeddruk en klinisch significante hypertensie bij sommige patiënten. Dit kan een gevolg zijn van het noradrenerge effect van duloxetine. Gevallen van hypertensieve crisis zijn gerapporteerd met duloxetine, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Daarom wordt bij patiënten met een verhoogde bloeddruk en/of hartaandoening bewaking van de bloeddruk aanbevolen, vooral gedurende de eerste maand van de behandeling.</u> <u>Bw:</u> Vaak: hypertensie (niet statistisch significant verschillend van placebo). Soms: palpaties, tachycardie, bloeddrukverhoging, pijn op de borst (niet statistisch significant verschillend van placebo). Zelden: supraventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren (geschatte frequentie, gerapporteerd na het op de markt komen, niet waargenomen in placebogecontroleerde klinische onderzoeken), hypertensieve crisis, orthostatische hypotensie (met name gemeld aan het begin van de behandeling).
ref. 11 SPC Tolvon (mianserine) 29-03-		<u>Waarschuwing:</u> Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en zorgvuldige controle is noodzakelijk bij hartaandoeningen, zoals angina pectoris, waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht dienen te worden genomen en

13 e.a.*		gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zorgvuldig dienen te worden gedoseerd.
ref. 11, vervolg		<u>Bw</u> : bradycardie na de eerste dosering, (orthostatische) hypotensie.

* SPC's Remeron (mirtazapine) 03-06-14 (Bw: Vaak: orthostatische hypotensie. Soms: hypotensie (in klinische onderzoeken trad deze bijwerkingen tijdens de behandeling met placebo vaker op dan met Remeron, hoewel niet statistisch significant vaker.)), Trazolan (trazodon) 22-10-13 (Bw: Hartritmestoornissen (zoals torsade de pointes, palpaties, premature ventriculaire contracties, ventriculaire doubletten, ventriculaire tachycardie) (Uit klinisch onderzoek blijkt dat trazodon bij de mens waarschijnlijk minder vaak hartritmestoornissen veroorzaakt dan de tricyclische antidepressiva. Uit klinisch onderzoek bij patiënten met pre-existente hartaandoeningen blijkt echter dat trazodon bij een aantal patiënten in die populatie ritmestoornissen kan veroorzaken.)), bradycardie, tachycardie, orthostatische hypotensie, hypertensie), Efexor XR (venlafaxine) 10-04-14 (Bw: Vaak: hartkloppingen, hypertensie. Soms: orthostatische hypotensie, tachycardie. Frequentie onbekend: ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie (inclusief torsade de pointes), hypotensie,).

Opmerkingen:

- De SPC's Thymanax (agomelatine) 16-07-14, Hyperiplant (hypericum) 15-05-12 en Brintellix (vortioxetine) 06-06-14 bevatten geen informatie.
- Voor de periode na 2008 is alleen de grootste studie naar overige antidepressiva als groep opgenomen. Andere artikelen droegen onvoldoende bij aan de bewijslast.
- In meerdere artikelen (Reznik, Pohl, Janowsky) wordt gemeld dat TCA sterker cardiotoxisch zijn dan de niet-tricyclische antidepressiva.

Datum literatuursearch: 18 september 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

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