

Angina pectoris/ischemische hartziekte: epoprostenol/ iloprost/treprostinil 2248

'pacing': het door elektrische stimulatie verhogen van de hartslag

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Colaci M et al. Cardiovascular risk and prostanooids in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol 2008;26:333-6.	studie n=50	50 patiënten met systemische sclerose waarbij intraveneus iloprost (n=33) of alprostadil (n=17) was toegevoegd aan de medicatie met calciumantagonisten en antitrombotisch acetylsalicylzuur, werden vergeleken met 42 patiënten die geen prostaglandines kregen. De dosering van iloprost was 2 ng/kg per minuut gedurende 8 uur op dag 1-5, gevolgd door 1-2 maal per maand. Cardiovasculaire complicaties (myocardinfarct, beroerte of infarct in de darm) traden vaker op bij patiënten op prostaglandines (14% voor beide prostaglandines, 15% voor iloprost) dan bij de controlepatiënten (2,4%). Dit was ook zo voor de subgroep van patiënten met een hoog cardiovasculair risico (60% versus 5,2%). 86% van de patiënten met cardiovasculaire complicaties had een hoog cardiovasculair risico voor toediening van prostaglandines. Een myocardinfarct trad op bij 10% van de patiënten op prostaglandines (12% van de patiënten op iloprost) versus 0% van de controlepatiënten. De myocardinfarcten traden op gedurende de prostaglandine-infusie (n=1) tot 15 dagen na de infusie. Verhoging van hartslag, bloeddruk en coronaire vasculaire weerstand door iloprost was dosisafhankelijk en nam af na beëindiging van het infuus. Prostaglandines zijn de middelen van eerste keuze voor de behandeling van symptomen van perifere ischemie (zweren op de huid en het fenomeen van Raynaud) bij patiënten die niet reageren op calciumantagonisten en antitrombotisch acetylsalicylzuur. Patiënten met systemische sclerose hebben geen verhoogde prevalentie van cardiovasculaire ischemische incidenten.
ref. 2 Jonjev ZS et al. Prostacyclin reduces incidence of myocardial damage after coronary endarterectomy. Ann Thorac Surg 2004;78:1299-303.	studie n=584	584 patiënten, waarvan 63% met instabiele angina, kregen epoprostenol 10 ng/kg per min vanaf 10-15 minuten voor verwijdering van de klem tijdens een endarterectomie tot 24 uur na de operatie. Toediening na de operatie was intraveneus. Epoprostenol verminderde de totale sterfte in de 30 dagen na de operatie van 4,6% naar 2,2% en de sterfte door cardiale oorzaak van 3,3% naar 1,4%. Daarnaast verminderde epoprostenol de incidentie van perioperatief myocardinfarct van 9,1% naar 4,8%. Als bijwerkingen van epoprostenol traden soms tachycardie en zelden milde hypotensie op. Tekenen van myocardischemie werden niet waargenomen. De auteurs vermelden studies die wijzen op een vermindering van de bloedstroom naar het ischemisch myocardium door intracoronaire trombocyten-aggregatie en de afgifte van tromboxaan A ₂ na cardioplegie bij ernstige arteriosclerose. Zij concluderen dat epoprostenol hiertegen bescherming biedt onder de gebruikte operatie-omstandigheden (cardioplegie, cardiopulmonaire bypass, systemische hypothermie (28-30°) en hemodilutie).
ref. 3 Bugiardini R et al. Myocardial ischemia during intravenous prostacyclin administration: hemodynamic findings and precautionary measures. Am Heart J	studie n=16	16 patiënten met significante stenoses in 2 of 3 coronaire slagaders en $\geq 0,1$ mV ST-segmentdepressie gedurende een inspanningstest kregen, gescheiden door een rustperiode, epoprostenol iv (startdosering 2 ng/kg per min; elke 2 minuten verhoogd met 2 ng/kg per min tot 10 ng/kg per min of tot optreden van pijn op de borst, ST-segmentdepressie, sterke daling van de systolische bloeddruk, dyspneu of levensbedreigende aritmieën) en iloprost iv (startdosering 1 ng/kg per min; elke 2 minuten verhoogd met 1 ng/kg per min tot 6 ng/kg per min of tot optreden van een van de bij epoprostenol genoemde eindpunten). Van de 16 patiënten hadden er 12 zowel angina-aanvallen bij inspanning als in rust, 2 alleen bij inspanning en 2 alleen bij rust. Bestaande medicatie werd minimaal 12 uur voor de studie stopgezet. Alle patiënten ontwikkelden pijn op de borst en ST-segmentdepressie gedurende

1987;113:234-40.		'atrial pacing', 6 gedurende epoprostenol en 3 gedurende iloprost. Angina trad op bij een lagere hartslag en lager hartslag-bloeddrukproduct bij epoprostenol en iloprost dan bij 'pacing'. Angina verdween 2-3 minuten na stopzetten van epoprostenol, maar hield langer dan 5 minuten aan na stopzetten van iloprost, dat een langere halfwaardetijd heeft. Iloprost-geïnduceerde angina verdween na aminofylline 125 mg iv. Geneesmiddel-geïnduceerde angina was geassocieerd met een significante verlaging van de arteriële bloeddruk en reflextachycardie. Het hartslag-bloeddrukproduct was licht verhoogd. De bloedstroom in grote cardiale aderen was verhoogd (met 25-30%). De lactaatproductie was verhoogd (voor iloprost alleen in de patiënten die angina ontwikkelden). De coronaire weerstand was verlaagd (met 31-37%). Op basis van de hemodynamica geven de auteurs aan dat coronaire 'steal' het meest waarschijnlijke mechanisme is van de ischemie-inductie. De auteurs concluderen dat uiterste zorgvuldigheid moet worden betracht bij toediening van epoprostenol of iloprost aan patiënten met bestaande of vermoede ernstige kransslagaderaandoeningen. Geruststellend is dat de bijwerkingen verdwijnen staken van het infuus en toediening van aminofylline.
ref. 4 Bugiardini R et al. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, on exercise capacity and platelet aggregation in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1986;58:453-9. ref. 4, vervolg	studie n=28	28 patiënten met inspanningsgeïnduceerde angina, typische pijn op de borst, inspanningsgeïnduceerde ST-depressie en $\geq 70\%$ stenose in ten minste een kransslagader kregen in een gerandomiseerde enkelblinde cross-overstudie iloprost iv (startdoserings 2 ng/kg per min; verhoogd naar achtereenvolgens 4 en 6 ng/kg per min) of placebo. Calciumblokkers, bètablokkers en geneesmiddelen die de trombocytenfunctie beïnvloeden werden stopgezet voor de start van de studie. 17% van de patiënten ontwikkelde pijn op de borst en ST-depressie gedurende iloprostinfusie. Bij de overige patiënten werd 5 minuten na infusie een inspanningstest uitgevoerd. Iloprost verhoogde de duur van de inspanningstest met 17% en de tijd tot ST-depressie $\geq 0,1$ mV met 35%. Angina en ST-depressie traden op bij een hogere hartslag en hartslag-bloeddrukproduct. De grootte van het effect verschilde sterk tussen de patiënten en varieerde van onaanzienlijk tot aanzienlijk. De auteurs schrijven het ontstaan van angina na infusie toe aan de vasodilatatoire effecten van iloprost en de verhoging van de inspanningsduur in de andere patiënten aan een verminderde bloedstolling en trombusvorming door iloprost.
ref. 5 Caterina R et al. Iloprost in Prinzmetal's angina. Am J Cardiol 1986;58:553-4.	studie n=5	5 mannelijke patiënten met variant angina (≥ 5 episoden/dag van tijdelijke ischemische pure ST-verhoging in rust, met of zonder symptomen, in de afwezigheid van anti-anginamedicatie behalve sublinguale nitraten) kregen gedurende 4 perioden van 6 uur iloprost gevolgd door 6 uur placebo. Iloprost werd geïnfuseerd in de maximale dosis die geen kortetermijnbijwerkingen veroorzaakte ($3,9 \pm 2,5$ ng/kg per minuut). Iloprost verhoogde het aantal symptomatische ischemische episoden (van 0,9 naar 1,7 per 6 uur) en het nitroglycerine-gebruik (van 0,3 naar 0,7 per 6 uur). Het had geen significant effect op het totale aantal episoden van ST-segmentverhoging en op de duur en ernst van de episoden. Iloprost had geen significant effect op arteriële bloeddruk en hartslag.
ref. 6 Lambert MA et al. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? J Intern Med 2013;274:295-307.	review	In een meta-analyse van studies naar het gebruik van prostaglandines bij kritische ischemie in de extremiteiten werden met name niet-cardiovasculaire bijwerkingen gevonden. Er waren echter weinig gegevens over follow-up gedurende langere tijd. Hierdoor konden geen conclusies worden getrokken over de veiligheid op lange termijn van prostaglandines. Bij kritische ischemie in de extremiteiten krijgen de ledematen zelfs in rust minder zuurstof dan nodig. De mortaliteit en morbiditeit van de aandoening zijn hoog. De aandoening is geassocieerd met een verhoogd risico op myocardinfarct en op overlijden ten gevolge van cardiovasculaire ziekte. 60-80% van de patiënten heeft een significante coronaire aandoening. Bij patiënten wordt gebruik van trombocytenaggregatieremmers (acetylsalicylzuur of clopidogrel) geadviseerd, maar niet het routinematig gebruik van anticoagulantia (cumarines of heparines). De voorkeursbehandeling is fysieke revascularisatie. Indien dit niet mogelijk is of aanvullend kunnen geneesmiddelen worden gebruikt.

ref. 7 SPC Flolan (epoprostenol) 09-05-14.	Waarschuwing: Extreme voorzichtigheid is geboden bij patiënten met kransslagaderziekte. Flolan heeft vaatverwijdende eigenschappen. Deze cardiovasculaire effecten verdwijnen binnen 30 minuten na het staken van de toediening. Indien tijdens de behandeling ernstige hypotensie optreedt, dient de dosis epoprostenol te worden verlaagd of de infusie te worden gestaakt. Bij overdosering kan een zeer krachtige hypotensie optreden met mogelijk verlies van het bewustzijn. Flolan dient alleen onder nauwkeurige bewaking van bloeddruk en hartfrequentie gegeven te worden. Flolan kan zowel toename als afname van de hartfrequentie veroorzaken. Welke verandering optreedt is vermoedelijk afhankelijk van de basale hartfrequentie en de toegediende dosis epoprostenol. Het effect van Flolan op de hartslag kan gemaskeerd worden door gelijktijdig gebruik van middelen met eveneens een cardiovasculair effect. Bw: Vaak: tachycardie¹, bradycardie², hypotensie, pijn in de borstkas. ¹ tachycardie is gemeld in respons op Flolan bij doses van 5 nanogram/kg/min en lager ² bij gezonde proefpersonen is bij doses Flolan van hoger dan 5 nanogram/kg/min bradycardie gemeld, soms in combinatie met orthostatische hypotensie. Bij gezonde proefpersonen die bij bewustzijn waren en een dosis Flolan equivalent aan 30 nanogram/kg/min i.v. toegediend kregen, trad bradycardie op met een aanzienlijke daling in systolische en diastolische bloeddruk.
ref. 8 SPC Ilomedine (iloprost) 02-08-12.	Cl: Ernstige coronaire hartziekten of instabiele angina pectoris, myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden. Waarschuwing: Bij patiënten met arteriële hypotensie dienen maatregelen genomen te worden ter voorkoming van een verdere daling van de bloeddruk. Hartpatiënten dienen nauwlettend geobserveerd te worden. Als patiënten na toediening van Ilomedine vanuit een liggende positie overeind komen, moet men rekening houden met het optreden van orthostatische hypotensie. Bw: De ernstigste bijwerkingen bij patiënten die iloprost krijgen toegediend zijn o.a. myocardinfarct, hypotensie, tachycardie en angina pectoris. Vaak: tachycardie*, bradycardie, angina pectoris*, hypotensie*, hypertensie. Soms: myocardinfarct*, hartfalen*, aritmie, extrasystole. *levensbedreigende en/of fatale gevallen zijn gemeld Iloprost kan, in het bijzonder bij patiënten met coronaire vaataandoeningen een anginapectoris aanval uitlokken.
ref. 9 SPC Remodulin (treprostinil) 07-08-14.	Cl: Ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris, myocardinfarct in de laatste 6 maanden. Waarschuwing: Treprostinil is een krachtige pulmonale en systemische vasodilatator. Het wordt aanbevolen bij elke dosiswijziging de systemische bloeddruk en de hartfrequentie te controleren met instructies de infusie stop te zetten indien hypotensiesymptomen optreden, of een systolische bloeddruk van 85 mmHg of lager wordt gemeten. Bw: Zeer vaak: vaatverwijding. Vaak: hypotensie.

Opmerkingen:

- Voor de periode na 2004 zijn alleen artikelen opgenomen waarin meerdere weken werd behandeld. Dit betekent dat een artikel over experimentele behandeling na een myocardinfarct niet is meegenomen. Omdat bij de indicaties voor epoprostenol, iloprost en treprostinil meerdere weken behandeling nodig is, draagt dit artikel onvoldoende bij aan de bewijslast.
- **Projectgroep:** Bij deze contra-indicatie is geen actie nodig, omdat altijd klinische instelling plaatsvindt. Bovendien zijn de indicaties (ernstige ischemie in de extremiteiten en pulmonaire arteriële hypertensie) zo ernstig, dat onthouden geen optie is.

Datum literatuursearch: 1 december 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	nee	22 mei 2015