

Angina pectoris/ischemische hartziekte: fosfodiësterase-5-remmers 2250

ecg: electrocardiogram, iv: intraveneus

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Sobel RE et al. Integrating evidence from multiple sources to evaluate post-approval safety: an example of sildenafil citrate and cardiovascular events. Curr Med Res Opin 2008;24:1861-8.	studie n=5608	Analyse van sildenafilstudies door fabrikant Pfizer. Voor de placebogecontroleerde studies voorafgaand aan registratie waren er gegevens voor 1795 persoonsjaren van sildenafilgebruik (overeenkomend met ca. 1795 personen). Voor een cohortstudie waren er gegevens van 3813 personen die minimaal een keer sildenafil hadden gebruikt (2935 persoonsjaren). Er was geen verschil in de incidentie van myocardinfarct tussen sildenafil- en placebogebruikers in de placebogecontroleerde studies. De incidentie van myocardinfarct in de cohortstudie was vergelijkbaar aan die in de placebogroep. Dezelfde resultaten werden gevonden voor de incidentie van overlijden.
ref. 2 Hazell L et al. An observational cohort study investigating the cardiovascular safety of tadalafil when prescribed in primary care in England: mortality due to ischaemic heart disease. BJU Int 2007;99:387-93.	studie n=6266	6266 patiënten die tadalafil voorgeschreven hadden gekregen van hun huisarts in de periode van februari-november 2003 werden vergeleken met de Engelse mannelijke bevolking in 2002. Van de 6266 patiënten hadden er 551 (8,8%) een geschiedenis van ischemische hartziekten en gebruikten er 50 (0,8%) nitraten. Mortaliteit ten gevolge van ischemische hartziekten of myocardinfarct verschilde niet significant. Cardiovasculaire incidenten bij patiënten die tadalafil gebruikten ten tijde van het incident waren cardiovasculaire tests (n=33), hypertensie (n=26), pijn op de borst (n=20), angina (n=18), myocardinfarct (n=15, waarvan 6 fataal) en ischemische hartziekten (n=11, waarvan 5 fataal). Het totale aantal cardiovasculaire incidenten (272) bedroeg 5,6% van het totale aantal gemelde incidenten/bijwerkingen. Er waren 2095 redenen om te stoppen met de therapie bij 2034 patiënten (32,5%). Hiervan waren er 21 (5,6%) cardiovasculair (waaronder 8x angina, 3x cardiovasculair incident, 3x myocardinfarct, 1x hypertensie, 1x palpitatie, 1x pijn op de borst). Er is toenemend bewijs voor een associatie tussen erectiestoornis en cardiovasculaire hartziekten (zelfde risicofactoren, mogelijk zelfde etiologie) (Montorsi, 2004; Kirby, 2005), waardoor erectiestoornissen steeds vaker als een manifestatie van atherosclerotische ziekte worden gezien. Klinische studies suggereren dat schadelijke effecten van fosfodiësterase-5-remmers op de bloeddruk alleen klinisch significant zijn bij comedatie met nitraten of α-blokkers of in patiënten met aandoeningen als aortastenose (Reffelman, 2005; Kloner, 2004). Studies die het effect van fosfodiësterase-5-remmers op de coronaire bloedstroom bestuderen, ondersteunen hun potentieel voor nadelige klinische effecten, zoals afgenomen inspanningstolerantie niet. De incidentie van cardiovasculaire incidenten zoals myocardinfarct in klinische trials en post-marketing studies bij gebruik van sildenafil was niet groter dan de verwachte incidentie in een soortgelijke populatie met soortgelijke risicofactoren (Padma-Nathan, 2002; Mittelman, 2003; Shakir, 2001; Wysowski, 2002). Enkele studies beschreven een mogelijk gunstig effect van fosfodiësterase-5-remmers op sommige cardiovasculaire aandoeningen. Jackson, 2001 beschreef een verbetering van de coronaire bloedstroomreserve door fosfodiësterase-5-remmers. Andere studies suggereren een mogelijk beschermend effect in

ref. 2, vervolg		cardiovasculaire aandoeningen met endotheeldysfunctie (Kirby, 2005; Kukreja, 2004). Fosfodiësterase-5-remmers stimuleren de productie van stikstofoxide, die verminderd is in dysfunctioneel endotheel.
ref. 3 Weinsaft JW et al. Effects of tadalafil on myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. Coron Artery Dis 2006;17:493-9.	studie n=7	In een gerandomiseerde dubbelblinde cross-overstudie kregen 7 patiënten met coronaire slagaderaandoeningen tadalafil 20 mg of placebo. Nitraten en β-blokkers werden 48 uur voor de studie stopgezet. Tadalafil verminderde de diastolische en systolische bloeddruk in rust met gemiddeld resp. 6 en 12 mm Hg. De hartslag voor en na tadalafil was vergelijkbaar. Tadalafil had geen significant effect op de globale myocardiale bloedstroom. Vergeleken met placebo, verhoogde tadalafil de myocardiale bloedstroom met 15% in normale gebieden bij toegenomen 'workload' (door infusie van dobutamine 1 mg/ml tot een hartslag van 75% van de maximale hartslag voor een persoon van die leeftijd), terwijl er een trend was naar verhoging van myocardiale bloedstroom in slecht geperfuseerde gebieden. De bevindingen bevestigen eerdere studies die de klinische veiligheid van fosfodiësterase-5-remmers in patiënten met coronaire slagaderaandoeningen aantonen. In deze studies werd gevonden dat gebruik van fosfodiësterase-5-remmers in patiënten met coronaire slagaderaandoeningen geen nadelig effect had op hemodynamische parameters, tijd tot inspanningsgeïnduceerde myocardischemie of inspanningsduur.
ref. 4 Kloner RA et al. Cardiovascular safety update of Tadalafil: retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of Tadalafil with as needed, three times-per-week or once-a-day dosing. Am J Cardiol 2006;97:1778-84.	studie n=12487	Gegevens van 36 klinische trials (28 placebogecontroleerde trials, waarvan 3 met een open-label-extensie, en 8 open-label-trials) werden geanalyseerd. Van de 12.487 patiënten in de trials hadden er 637 (5%) coronaire slagaderaandoeningen. De patiënten kregen tadalafil 2-25 mg, waarbij minimaal 75% 20 mg kreeg (de hoogst aanbevolen therapeutische dosis voor de behandeling van erectiestoornissen). De meerderheid gebruikte tadalafil indien nodig, maar er waren ook trials met 3x per week of 1x per dag doseringen. Patiënten met cardiovasculaire ziekten die zo ernstig of instabiel zijn dat seksuele activiteit afgeraden moet worden (bijv. instabiele angina) werden uitgesloten, evenals patiënten die nitraten gebruikten. Tot 50% van de patiënten in de trials had ≥ 1 van de comorbiditeiten hypertensie, diabetes, lipidemie of coronaire slagaderaandoeningen. Cerebrovasculaire sterfgevallen traden niet op in de trials. Van de 637 patiënten met coronaire slagaderaandoeningen die tadalafil gebruikten, zaten er 225 in de placebogecontroleerde trials (totaal 56 persoonsjaren) en 412 in de open-label-trials (totaal 158 persoonsjaren). De incidentie van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (myocardinfarct en cardiovasculaire dood) per 100 persoonsjaren bedroeg 0 voor de placebogroep, 0 voor de tadalafilgroep in de placebogecontroleerde trials en 1,9 voor de tadalafilgroep in de open-label-trials. De verschillen tussen de drie groepen zijn niet significant. Voor alle 12.487 tadalafil-patiënten (totaal 5771 persoonsjaren) was de incidentie van myocardinfarct en cardiovasculaire dood per 100 persoonsjaren 0,40 vergeleken met 0,43 in de placebogroep. Deze incidentie was vergelijkbaar met de placebogroep onafhankelijk van de doseringsfrequentie of de duur van de tadalafilterapie. De incidentie van myocardinfarct per 100 persoonsjaren was 0,35 voor de tadalafilgroep en 0,43 voor de placebogroep. In een eerdere analyse van > 9000 patiënten in klinische trials met sildenafil toonde Mittleman, 2005 dat sildenafil niet was geassocieerd met kortetermijnsrisico op myocardinfarct (relatief risico van 0,80 < 24 uur na sildenafil en 0,79 < 6 uur na sildenafil).
ref. 5 Hayat S et al. Acute myocardial infarction following	casus n=1	Een 50-jarige man zonder geschiedenis van coronaire slagaderaandoeningen, die geen nitraten gebruikte, ontwikkelde een acuut myocardinfarct ca. 30 minuten na sildenafil 50 mg. Er was geen poging tot seksuele activiteit voorafgaand aan het myocardinfarct. De patiënt had hypotensie (80/54 mm Hg) en bradycardie (60 slagen/min). De patiënt rookte waterpijp, maar had geen andere cardiovasculaire risicofactoren. Hij had nooit eerder sildenafil gebruikt. Een van de kransslag-

sildenafil intake in a nitrate-free patient without previous history of coronary artery disease. Med Princ Pract 2007;16:234-6. ref. 5, vervolg		aderen vertoonde een 70% stenose. De auteurs concluderen dat het mechanisme van het myocardinfarct waarschijnlijk hypotensie in combinatie met de stille 70% stenose is, omdat sildenafil-geïnduceerde hypotensie alleen geen myocardinfarct veroorzaakt. De Naranjo-score was 6/13, wijzend op een waarschijnlijke oorzaak-effectrelatie tussen sildenafil en het myocardinfarct. Data van meer dan 120 placebogecontroleerde trials van 1993-2000 toonden dat de incidentie van myocardinfarct of cardiovasculaire dood is 0,91 per 100 persoonsjaren voor sildenafil-behandelde patiënten en 0,84 per 100 persoonsjaren voor de placebo-behandelde patiënten (Mittleman, 2003). Dit verschil is niet significant. Een recente studie toonde slechts 69 acute myocardinfarcten gedurende meer dan 11.000 persoonsjaren van gebruik van sildenafil, met een relatief risico voor myocardinfarct van resp. 0,80 en 0,79 binnen 24 en 6 uur na inname van sildenafil (Mittleman, 2005). Sildenafil-geassocieerde myocardinfarct komt zelden voor bij patiënten zonder geschiedenis van coronaire slagaderaandoeningen (Kekilli, 2005).
ref. 6 Saha SA et al. Sildenafil-associated coronary thrombosis in a patient with angiographically normal coronary arteries: a case report with review of literature. Am J Ther 2006;13:378-84.	casus n=1	Een 66-jarige patiënt ontwikkelde trombotische occlusie van een kransslagader en een acuut myocardinfarct na gebruik van sildenafil. De patiënt had pijn op de borst en marginale verhoging van serumconcentraties troponine-I een week voor de inname van sildenafil. Zijn kransslagaderen waren toen normaal (< 25% stenose). De man had een geschiedenis van hypertensie en chronisch atriumfibrilleren en gebruikte metoprolol, furosemide, acetylsalicylzuur 81 mg/dag, simvastatine en warfarine. De 100% trombotische occlusie verminderde na een dotterbehandeling. Deze casus benadrukt de mogelijkheid van ontwikkeling van coronaire trombose in patiënten met instabiele plaque na sildenafilgebruik, zelfs in patiënten met angiografisch normale kransslagaderen. Ongeveer 1/3^e van de gevallen van acute coronaire stenose wordt veroorzaakt door laesies, die slechts mild stenotisch zijn en daarom niet detecteerbaar met angiografie. De auteurs raden het gebruik van sildenafil af bij patiënten met bewijs van plaque-instabiliteit (in dit geval marginale troponine-verhoging) ondanks angiografisch normale kransslagaderen. Hoewel cardiale bijwerkingen werden gemeld vlak na FDA-goedkeuring van sildenafil, is er een grote hoeveelheid bewijs dat suggereert dat sildenafil het risico op niet-fataal myocardinfarct, beroerte of cardiovasculaire dood niet verhoogd bij patiënten met bestaande ischemische hartziekten.
ref. 7 Ravipati G et al. Type 5 phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Cardiol Rev 2007;15:76-86.	review	Fosfodiësterase-5-remmers veroorzaken vasodilatatie door remming van de afbraak van cyclisch guanosinemonofosfaat, dat een rol speelt in de signaal-cascade via welk stikstofoxide tot vasodilatatie leidt. Om deze reden waren fosfodiësterase-5-remmers oorspronkelijk gevonden in de zoektocht naar geneesmiddelen voor behandeling van coronaire hartziekten. Voor sildenafil zijn geen effecten waargenomen op het contractievermogen van het hart (bij 40 mg iv of bij 100 mg) en de hartslag (bij 20, 40 of 80 mg iv). Sildenafil leidt tot een milde verlaging van de bloeddruk (bij 1,25-800 mg). Dit leidt niet tot nadelige effecten, behalve bij versterking van de bloeddrukdaling in aanwezigheid van nitraten. Sildenafil leidt tot epicardiale dilatatie van atherosclerotische kransslagaderen (bij 100 mg). Vardenafil 10 of 20 mg leidde niet tot een vermindering van het vermogen van patiënten met stabiele coronaire slagaderaandoeningen om inspanning te leveren tot een niveau gelijk of groter aan dat geassocieerd met seksuele activiteit (Thadani, 2002 en 2003). Vardenafil verhoogde de ischemische drempel (tijd tot ST-depressie op ecg bij inspanning) met ongeveer 15%. Het verschil was significant t.o.v. placebo. Er waren geen ongunstige hemodynamische effecten van inspanning in de vardenafilgroep vergeleken met de placebogroep. Halcox, 2002 vond een verbetering van inspanningsgeïnduceerde ischemie in patiënten met ischemische hartziekten op sildenafil vergeleken met placebo. De anti-ischemische effecten van sildenafil waren kleiner dan die van

ref. 7, vervolg	isosorbidedinitraat. Review van de talrijke klinische trials met sildenafil toonde een goed veiligheidsprofiel in patiënten met cardiovasculaire ziekte (Mittleman, 2003 en 2005). Sildenafil-behandeling lijkt niet geassocieerd met ischemische gebeurtenissen. Er was geen toename in het optreden van myocardinfarct of dood in de sildenafil-behandelde versus de placebo-behandelde patiënten (Kloner, 2004). In patiënten met ernstige coronaire slagaderaandoeningen, had sildenafil geen negatief effect op de diameter van en bloedstroomsnelheid in de kransslagaderen, maar verbeterde de adenosine-geïnduceerde vasodilatatie-reserve van de kransslagader (Hermann, 2000). De Princeton Consensus Panel gaf in 2000 als richtlijn, dat voor de lage risicoprofielgroep (milde stabiele angina pectoris of asymptomatisch met minder dan 3 risicofactoren voor coronaire slagaderaandoeningen) geen speciale cardiale testen nodig zijn en dat deze groep in aanmerking komt voor sildenafil-behandeling. Voor de hoge risicogroep (instabiele of behandelingsresistente angina, ongecontroleerde hypertensie, NYHA klasse III en IV, hoog-risico aritmieën en cardiomyopathieën, myocardinfarct < 2 weken geleden of matige tot ernstige hartklepziekte) is begeleiding van een cardioloog nodig alvorens over te gaan tot seksuele activiteit en is gebruik van sildenafil niet gewenst.
ref. 8 SPC Viagra (sildenafil) 06-06-14.	<u>CI</u>: In overeenstemming met zijn bekende effect op het stikstofmonoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) mechanisme, heeft sildenafil versterking van het hypotensieve effect van nitraten laten zien. Gelijktijdige toediening van stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) of nitraten, ongeacht welke vorm, is daarom gecontraïndiceerd. Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit wordt afgeraden (bijvoorbeeld patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen). <u>Waarschuwing</u>: Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden. Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen, hypertensie en hypotensie zijn in post-marketing surveillance gemeld in de tijdsspanne waarin VIAGRA gebruikt werd. De meeste maar niet al deze patiënten vertoonden preëxistente cardiovasculaire risicofactoren. Vele voorvallen traden op tijdens of kort na seksuele activiteit en sommige kort na gebruik van VIAGRA zonder seksuele activiteit. Het is onmogelijk om na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze of andere factoren. <u>Bw</u>: Soms: pijn op de borst, hartkloppingen, tachycardie, hypertensie, hypotensie, verhoogde hartslag. Zelden: myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood*, ventriculaire aritmie*, atriumfibrilleren. *Alleen melding tijdens postmarketing-surveillance.
ref. 9 SPC Cialis (tadalafil) 26-02-14.	<u>CI</u>: In klinische studies heeft tadalafil laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Daarom is het gebruik van CIALIS gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm. CIALIS mag niet worden gebruikt bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit af te raden is. Behandelend artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening. De volgende groepen patiënten met een cardiovasculaire ziekte zijn niet bestudeerd in klinische studies en daarom is het gebruik van tadalafil o.a. gecontraïndiceerd in patiënten met een angina welke optreedt tijdens de seksuele gemeenschap <u>Waarschuwing</u>: Voorafgaande aan het instellen van elke behandeling van erectiestoornissen, dienen behandelend artsen rekening te houden met de

ref. 9, vervolg	cardiovasculaire status van hun patiënten, omdat er een bepaalde mate van cardiaal risico bestaat bij seksuele activiteit. Tadalafil heeft vasodilerende eigenschappen, resulterend in milde en voorbijgaande verlagingen van de bloeddruk. Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, inclusief myocardinfarct, plotse dood met cardiale oorzaak, instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmieën, pijn op de borst, hartkloppingen en tachycardie, zijn tijdens de postmarketingfase en/of in klinische studies gemeld. De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Het is echter niet mogelijk om met zekerheid vast te stellen of deze voorvallen direct gerelateerd zijn aan deze risicofactoren, aan CIALIS, aan seksuele activiteit of aan een combinatie van deze of andere factoren. Bw: Soms: pijn op de borst¹, palpaties, tachycardie, hypotensie³, hypertensie. Zelden: myocardinfarct, instabiele angina pectoris², ventriculaire aritmie², plotse dood van cardiale oorsprong^{1,2}. ¹ De meeste patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. ² Bijwerkingen die postmarketing gerapporteerd zijn maar niet zijn waargenomen in placebogecontroleerd klinisch onderzoek. ³ Vaker gemeld wanneer tadalafil wordt gegeven aan patiënten die al antihypertensiva gebruiken.
ref. 10 SPC Levitra (vardenafil) 23-04-14.	Cl: Gelijktijdige toediening van vardenafil en nitraten of stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) ongeacht de toedieningsvorm is gecontra-indiceerd. Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit af te raden is (bv. patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals instabiele angina). De veiligheid van vardenafil is niet onderzocht bij o.a. de volgende patiëntengroepen en het gebruik is dan ook gecontra-indiceerd totdat meer informatie beschikbaar is: recent doorgemaakt myocardinfarct (in de afgelopen 6 maanden). Waarschuwing: Vóór aanvang van elke behandeling van erectiestoornissen dient de arts de cardiovasculaire conditie van de patiënt te onderzoeken, omdat er een zeker cardiologisch risico verbonden is aan seksuele activiteit. Vardenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor een lichte en voorbijgaande daling van de bloeddruk optreedt. Bw: Soms: hartkloppingen, tachycardie. Zelden: angina pectoris, myocardinfarct, pijn op de borst, ventriculaire tachy-arritmie, hypertensie, hypotensie.
ref. 11 SPC Spedra (avanafil) 14-02-14.	Cl: Voor patiënten die een vorm van organisch nitraat of stikstofmonoxidedonoren (zoals amylnitriet) gebruiken. Artsen moeten rekening houden met het potentiële hartrisiko van seksuele activiteit bij patiënten met bestaande cardiovasculaire aandoeningen voordat ze Spedra voorschrijven. Het gebruik van avanafil is gecontra-indiceerd bij: - patiënten die in de afgelopen zes maanden een myocardinfarct hebben gehad - patiënten met angina tijdens de geslachtsgemeenschap Waarschuwing: Artsen moeten rekening houden met de cardiovasculaire status van hun patiënten voordat wordt begonnen met de behandeling van erectiestoornissen aangezien seksuele activiteit enige mate van hartrisiko met zich meebrengt. Avanafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, met als gevolg een lichte en tijdelijke daling van de bloeddruk. Bw: Soms: hartkloppingen, afwijkend elektrocardiogram, verhoogde hartslag. Zelden: angina pectoris, pijn op de borst, tachycardie, verhoogde bloeddruk.

Opmerkingen:

- Gezien de grote hoeveelheid literatuur zijn alleen artikelen vanaf 2006 meegenomen.
- Fosfodiësterase-5-remmers versterken de vasodilatatiwerking van nitraten en mogen daarom niet gelijktijdig gebruikt worden. Dit wordt bewaakt via de interactie nitraten + fosfodiësteraseremmers (bewakingscode 2895).
- De NHG-Standaard Erectiele Disfunctie geeft aan dat fosfodiësterase-5-remmers niet gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met angina pectoris die zonder pijn op de borst activiteiten kunnen vol-

brengen die qua inspanning met sexuele activiteit vergelijkbaar zijn. Fosfodiësterase-5-remmers zijn alleen gecontraïndiceerd bij de ernstiger vormen van angina pectoris (klasse III en IV) en bij gebruik van nitraten.

Datum literatuursearch: 25 juni 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

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