

Hartfalen: moxonidine

2556

cardiac index: cardiac output/lichaams-oppervlakte, SR: sustained release.

CONCLUSIE

Moxonidine verhoogt het risico op mortaliteit en ziekenhuisopname bij patiënten met hartfalen.

PICO

P(atient)	patiënten met hartfalen
I(ntervention)	moxonidine
C(omparison / Control)	placebo / geen moxonidine
O(utcome)	risico op verergering hartfalen

Datum literatuursearch: 27-07-2017

PUBMED

Zoekterm:

"heart failure"[MeSH Terms] AND "moxonidine" [Supplementary Concept] AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[Language] OR dutch[Language])

Bron	Bewijs	Resultaten/opmerkingen
ref. 1 Mobini R et al. Influence of central inhibition of sympathetic nervous activity on myocardial metabolism in chronic heart failure: acute effects of the imidazoline I1-receptor agonist moxonidine. Clin Sci (Lond) 2006;110:329-36.	studie n=7	7 patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II en III (en linkerventrieklejectie-fractie < 0,40 en $\geq$ 180 pg/ml noradrenaline in veneus plasma) kregen eenmalig 0,6 mg moxonidine SR. De patiënten gebruikten comedicaatie (met name ACE-remmers, β -blokkers en diuretica). De fysiologische reactie werd gevolgd gedurende 2,5 uur en vergeleken met een placebogroep. Positieve gevolgen: - vermindering van de cardiale en systemische noradrenalineproductie. (De mate van activering van het sympathisch zenuwstelsel bij hartfalen lijkt te correleren met de ernst van de ziekte en het risico op overlijden.) Negatieve gevolgen: - toename van de vetzuurconsumptie door het hart. (Bij patiënten met hartfalen wordt preferentieel gebruik van koolhydraten door het hart als gunstig beschouwd.) - niet-significante toename van het zuurstofverbruik door het hart. Effecten op de hemodynamica (werden goed verdragen): - afname van de pulmonaire en systemische arteriële druk en afname van de 'cardiac index'.
ref. 2 Cohn JN et al. Adverse mortality effect of central	studie n=990	In een voortijdig gestopte studie kregen 990 patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II -IV en linkerventrieklejectiefractie < 0,35 moxonidine SR

sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail 2003;5:659-67. Zie ook commentaar Edwards et al 2012.		(aanvankelijk 0,25 mg 2x daags met wekelijkse of tweewekelijkse verhogingen tot achtereenvolgens 0,5; 1,0 en 1,5 mg 2x daags; dosisverhoging werd gestaakt als symptomatische hypotensie of ernstige bijwerkingen optraden) gedurende maximaal 9,5 maand. De patiënten gebruikten comedicatie (met name diuretica, ACE-remmers en digoxine). De moxonidinegroep werd vergeleken met een placebogroep. - het aantal sterfgevallen was hoger in de moxonidinegroep (5,5% versus 3,4%). Er was zowel een toegenomen sterfte door acute dood als door het falen van de pompfunctie van het hart. - ziekenhuisopname voor hartfalen (7,6% versus 5,7%) en acuut myocardinfarct (1,7% versus 0,8%) kwamen vaker voor in de moxonidinegroep. - de moxonidinegroep had een hogere frequentie van bijwerkingen waarvoor behandeling nodig was (68% versus 53,7%) en meer patiënten die stopten met de studie vanwege bijwerkingen (27% versus 11%). - moxonidine verlaagde de plasmaconcentratie van noradrenaline. Noradrenaline was niet extra verlaagd in de sterfgevallen. De auteurs geven aan dat de gebruikte dosis enkele malen hoger is dan de doses die voor hypertensie worden gebruikt (0,2-0,6 mg/dag).
ref. 3 Swedberg K et al. Effects of sustained-release moxonidine, an imidazoline agonist, on plasma norepinephrine in patients with chronic heart failure. Circulation 2002;105:1797-803.	studie n=227	227 patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse II - IV en linkerventrieklejectie-fractie < 0,35 kregen 2x daags moxonidine SR 0,3 mg (n=43), 0,6 mg (n=44), 0,9 mg (n=49), 1,2 mg (n=44) of 1,5 mg (n=47) gedurende 19 weken (de startdosering was moxonidine 0,3 of 0,6 mg 2x daags, gevolgd door wekelijkse dosisverhoging met 0,3 mg 2x daags). De patiënten gebruikten comedicatie (met name ACE-remmers). De moxonidinegroepen werden vergeleken met een placebogroep. - er was een dosisgerelateerde afname in de plasmaconcentratie adrenaline (maximale afname 52% voor de 1,5 mg-groep). - de hartfrequentie nam af (maximale afname 6,7 slagen/minuut voor de 1,5 mg-groep). - de linkerventrieklejectiefractie nam toe (significante toename met 7 procentpunt voor de 1,2 mg-groep). - er was een dosisgerelateerde toename in het aantal patiënten met een ernstige bijwerking (15,8% voor placebo versus 31,9% voor de 1,5 mg-groep). Het percentage sterfgevallen bedroeg 0% voor de placebogroep en 0-8,2% in de moxonidinegroepen (niet dosisgerelateerd). - 10% van de patiënten in de 0,9 en 1,2 mg-groep en 21% in de 1,5 mg-groep verdroegen de maximale dosis niet tot het eind van de studie.
ref. 4 Brynne L et al. Pharmacodynamic models for the cardiovascular effects of moxonidine in patients with congestive heart failure. Br J Clin Pharmacol 2001;51:35-43.	studie n=74	Een farmacokinetische/farmacodynamische populatieanalyse werd toegepast op de resultaten van Swedberg, 2000 (referentie 6). - moxonidine vertraagde de toename van de plasmaconcentratie noradrenaline in de tijd met 9,8 weken. Deze toename wordt door de auteurs geïnterpreteerd als verergering van de ziekte. De vermindering van de toename (28% in 12 weken voor

		placebo versus 5% voor moxonidine) was dosisonafhankelijk. - het effect van moxonidine op hartfrequentie en systolische bloeddruk nam af in de tijd. - er was geen significante correlatie tussen de comedatie en de moxonidine-respons.
ref. 5 Dickstein K et al. The effects of chronic, sustained-release moxonidine therapy on clinical and neurohumoral status in patients with heart failure. Int J Cardiol 2000;75:167-76.	studie n=16	16 patiënten met symptomatisch hartfalen NYHA klasse II -III (gemiddelde linkerventriek-ejectiefractie 0,28) kregen moxonidine SR 0,9 mg 2x daags gedurende 11 weken (de startdosering was moxonidine 0,2 mg 2x daags, gevolgd door wekelijkse dosisverhoging; de eerste 5 weken van de studie werden gebruikt voor instelling van de uiteindelijke dosis). Na staken van de therapie werden de patiënten 3 dagen gevolgd. De patiënten gebruikten comedatie (digoxine, diuretica en ACE-remmers). Gebruik van β-blokkers was uitgesloten. De moxonidinegroep werd vergeleken met een placebogroep. - de placebogroep verschilde van de moxonidinegroep voor aanvang van de studie (minder vaak NYHA klasse III, hogere bloeddruk en minder ventriculaire aritmie). - een patiënt had last van overvloedig zweten, hartkloppingen en duizeligheid na staken van de therapie. De patiënt voelde zich onwel en rusteloos, maar de hartfrequentie was normaal en de bloeddruk slechts licht verhoogd. De situatie verbeterde binnen 48 uur. - moxonidine verminderde de pulmonaire hypertensie en de hartfrequentie. - moxonidine verlaagde de plasmaconcentratie van noradrenaline met 50%. - moxonidine verbeterde de variabiliteit in de hartfrequentie en verminderde ventriculaire aritmieën. - stoppen van de therapie leidde tot een sterke toename van noradrenaline, bloeddruk en hartfrequentie (rebound effect).
ref. 6 Swedberg K et al. The effects of moxonidine, a novel imidazoline, on plasma norepinephrine in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;35:398-404.	studie n=74	74 patiënten met klinisch stabiel hartfalen NYHA klasse II -III en linkerventrikel-ejectiefractie < 0,4 kregen 2x daags moxonidine 0,1 mg (n=27); 0,2 mg (n=28) of 0,3 mg (n=19) gedurende 12 weken (de startdosering was moxonidine 0,1 mg 2x daags, gevolgd door wekelijkse dosisverhoging; de eerste 2 weken van de studie werden gebruikt voor instelling van de uiteindelijke dosis). De patiënten gebruikten comedatie (met name diuretica, digoxine en ACE-remmers). Gebruik van β-blokkers was uitgesloten. De moxonidinegroepen werden vergeleken met een placebogroep. - de placebogroep verschilde van de moxonidinegroepen voor aanvang van de studie (hogere plasmaconcentratie noradrenaline en minder vaak gebruik van ACE-remmers). - moxonidine verminderde de bloeddruk en de hartfrequentie in rust. - moxonidine verlaagde de plasmaconcentratie van noradrenaline acuut met een maximaal effect 2 uur na inname. Het effect nam zodanig af in de tijd dat er na 12 uur (voor inname van de nieuwe dosis) geen significant verschil meer was met placebo.

		- moxonidine verlaagde dosisafhankelijk de frequentie van verergering van hartfalen of dood. - de frequentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen moxonidine en placebo. Wel werd de hoogste dosering bij 5 van de beoogde 24 patiënten (20%) niet bereikt wegens hypotensie en kwamen orthostatische hypotensie, duizeligheid, draaierigheid en syncope vaker voor in de moxonidinegroepen.
ref. 7 Dickstein K et al. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999;83:1638-44.	studie n=20	20 patiënten met hartfalen NYHA klasse III (gemiddelde linkerventrieklejectiefractie 0,28) kregen eenmalig moxonidine 0,4 mg (n=9) of 0,6 mg (n=11). De patiënten waren bij inname en gedurende de studie (duur 6 uur) nuchter. De patiënten gebruikten comedicaatie (met name diuretica, digoxine en ACE-remmers) voorafgaand aan maar niet op de dag van de studie. Patiënten op therapie met β -blokkers, amiodaron of tricyclische antidepressiva waren uitgesloten. De moxonidinegroepen werden vergeleken met een placebogroep. - moxonidine verminderde de bloeddruk en de hartfrequentie, maar niet het hartslagvolume. - moxonidine verlaagde de plasmaconcentratie van noradrenaline sterk (met maximaal 40% voor de 5 patiënten met de grootste daling) en de verlaging was groter indien de concentratie noradrenaline voor aanvang van de studie hoger was. Het maximale effect werd bereikt na 2 uur. - moxonidine werd goed verdragen. Er waren geen patiënten die de studie moesten staken wegens bijwerkingen.

OVERIGE

Bron	Effect
ref. 8 Edwards LP et al. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. Cardiovasc Ther. 2012;30:199-208.	Hypotheses om de verhoogde mortaliteit in de MOXCON-studie (zie Cohn et al 2003) te verklaren: • Geïnccludeerde patiënten hadden lage noradrenalinewaarden, waardoor ze niet kunnen profiteren van het positieve effect van remming I_1- of α_2-receptoren. • Bij sommige patiënten heeft de hoge dosering moxonidine de sympathische uitstroom mogelijk volledige onderdrukt, wat een verlies aan inotrope en chronotrope effecten tot gevolg heeft en uiteindelijk kan leiden tot pompfalen. • In de MOXSE-trial leidde stopzetten van moxonidine tot reboundspiegels van noradrenaline tot een niveau dat in eerdere studies is geassocieerd met mortaliteit. Als patiënten voor korte tijd niet therapietrouw waren, zou reboundspiegel van noradrenaline kunnen leiden tot plotselinge dood. Stopzetten van de studie werd door veel wetenschappers als een teleurstelling ervaren om de volgende redenen: • Sterfte was op dat moment < 10% van het verwachte aantal, daarom was het te vroeg om te stoppen. • Een mogelijke overmaat aan sterfte zou gecompenseerd kunnen worden door minder sterfte op langere termijn. (Meeste mortaliteit trad vlak na start behandeling op). • Dit was de kans om een antwoord te krijgen op de vraag of centrale sympathische inhibitie overleving verhoogt en ziekenhuisopname verlaagt bij patiënten met chronisch hartfalen. Fouten in de opzet van de studie: • Gebrek aan een aanlooperperiode net als bij studies met bètablokkers. • Gebruik van een doseringen tot bijna 10x hoger dan de effectieve dosis bij hypertensie. • Selectie van ernstig zieke patiënten die voor overleving waarschijnlijk afhankelijk zijn van sympathische ondersteuning.

ref. 9 SPC moxonidine PCH 16-05-14.	<u>CI</u> : Hartfalen. <u>Waarschuwing</u> : Vanwege gebrek aan ervaring over het de veiligheid wordt voorzichtigheid getracht bij het gebruik van moxonidine bij patiënten met matig hartfalen. <u>Bw</u> : Soms: bradycardie, oedeem, vochtretentie, hypotensie.
---	--

RISICOFACTOREN EN INCIDENTIE

Risicofactoren	Belaste familieanamnese voor cardiovasculaire aandoeningen, roken, overmatig alcoholgebruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes (NHG-Standaard Hartfalen 2010).
----------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	15-11-2017