

## Ischemische Hartziekten – bewust niet uitgewerkt

Hieronder zijn de geneesmiddel(groep)en opgenomen waar onderbouwing voor een contra-indicatie ontbreekt en/of de klinische relevantie op dit moment te gering of te onduidelijk is om signalering te rechtvaardigen. Ook kunnen geneesmiddel(groep)en opgenomen zijn waarvoor de beschikbare informatie erop wijst dat er wel sprake is van een contra-indicatie, maar er geen actie nodig is, bijvoorbeeld omdat er sprake is van geprotocolleerde zorg.

Geneesmiddel(groep)	Toelichting	Datum uitgewerkt	Datum akkoord werkgroep
Fenfluramine	<p><b>SPC:</b> niet vermeld</p> <p><b>Mechanisme:</b> sympathicomimetisch effect; gezien de affiniteit van (nor)fenfluramine voor noradrenaline t.o.v. amfetaminen is dit effect waarschijnlijk minder sterk dan bij amfetaminen</p> <p><b>Pubmed:</b> ("ischemic heart disease"[TIAB] OR "angina pectoris"[TIAB] OR "myocardial infarction"[TIAB] OR "acute coronary syndrome"[TIAB] OR "Coronary Disease"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Angina Pectoris"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh]) AND (fenfluramine OR norfenfluramine)</p> <p><b>Embbase:</b> ('heart infarction'/mj OR 'angina pectoris'/mj OR 'ischaemic heart disease'/mj OR 'acute coronary syndrome'/mj) AND ('fenfluramine'/mj OR 'norfenfluramine'/mj)</p> <p>1 case report[1], waarbij myocardinfarct optrad na 8 dagen 3dd 15 mg dextrofenfluramine voor gewichtsreductie. Echter, een reactie op de publicatie[2] schrijft dit toe aan te snelle gewichtsreductie (6 kg in een week) die niet toe te schrijven kan zijn aan dexfenfluramine.</p> <p>[1] Evrard P, Allaz AF. Myocardial infarction associated with the use of dextrofenfluramine. BMJ. 1990 Aug 11;301(6747):345. doi: 10.1136/bmj.301.6747.345-b.</p> <p>[2] Bain SC, Rowe BR Myocardial infarction associated with dextrofenfluramine. BMJ. 1990 Nov 3;301(6759):1049-50. doi: 10.1136/bmj.301.6759.1049-d.</p>	9-1-2026	2-4-2026

	<p><b>Adviestekst amfetaminen (verkort weergegeven):</b>  Ga na of er een zorgvuldige afweging is gemaakt i.v.m. mogelijk risico op verergeren hartklachten.  Indien dit middel toch wordt afgeleverd: Adviseer patiënt om bij optreden van hartklachten, contact op te nemen met behandelend arts.</p> <p><b>Conclusie:</b> N/N, sympathicomimetisch effect is naar verwachting veel minder sterk dan amfetaminen, waarbij er ook geen bewijs is en de fabrikant er niet voor waarschuwt.</p>		
Nefopam	<p><b>Aanleiding/SPC:</b>  <u>Rubriek 4.4</u>  Bijzondere zorg zou moeten worden genomen in het geval van: Bij alle patiënten met cardiovasculaire ziekte als gevolg van tachycardie door nefopam  <u>Rubriek 4.8</u>  Vaak: tachycardie, palpitaties  <u>Rubriek 4.2</u>  Het gebruik van nefopam is beperkt tot zorginstellingen waar patiënten gemonitord kunnen worden</p> <p><b>Pubmed/Embase:</b>  <u>PUBMED:</u>  nefopam AND ("ischemic heart disease"[TIAB] OR "angina pectoris"[TIAB] OR "myocardial infarction"[TIAB] OR "acute coronary syndrome"[TIAB] OR "Coronary Disease"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Angina Pectoris"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh])  <u>EMBASE:</u>  ('heart infarction'/mj OR 'angina pectoris'/mj OR 'ischemic heart disease'/mj OR 'acute coronary syndrome'/mj) AND 'nefopam'/mj</p> <p>1. Hagemann K, Platte G, Meyer J, Effert S. Hämodynamische Wirkung von Nefopam [Haemodynamic effects of nefopam (author's transl)]. Dtsch Med Wochenschr. 1978 Jun 23;103(25):1040-3. (German.)</p> <p>In geen enkel geval trad er bij patiënten met ischemische hartziekten onder invloed van nefopam angina pectoris op als aanwijzing voor een kritisch verminderde zuurstoftoevoer naar het myocard. De waargenomen positief inotrope werking van nefopam is gering. De hartfrequentie nam wel significant toe, naar gemiddeld 71 tot maximaal 91 slagen/ minuut. De controle van het ECG op de verschillende meetmomenten na toediening van nefopam toonde geen verandering ten opzichte van de situatie vóór toediening van nefopam.</p>	01-08-2025	07-11-2025

	<p><b>Conclusie:</b> Hoewel tachycardie in de SPC als veelvoorkomende bijwerking wordt genoemd, zijn er geen aanwijzingen dat nefopam (het risico op) ischemische hartziekten zou verergeren. Daarnaast is het gebruik van nefopam, dat alleen geïndiceerd is bij postoperatieve pijnstilling, beperkt tot zorginstellingen zodat er gemonitord kan worden. Conclusie: N/N</p> <p><b>Input deskundigen</b> De deskundigen zijn het eens met de conclusie om geen bewaking in te stellen.</p>		
Bosutinib en andere cardiotoxische PKI's	<p><b>SPC: 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</b> Cardiovasculaire toxiciteit: Bosulif kan cardiovasculaire toxiciteit veroorzaken, waaronder ... voorvallen van hartischemie. ... Voorvallen van hartischemie kwamen zowel bij eerder behandelde patiënten als bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML voor en kwamen vaker voor bij patiënten met risicofactoren voor kransslagaderaandoening, waaronder een voorgeschiedenis van diabetes, body mass index hoger dan 30, hypertensie en bloedvataandoeningen. Patiënten dienen te worden bewaakt in verband met tekenen en symptomen overeenkomend met hartfalen en hartischemie en dienen te worden behandeld zoals klinisch aangewezen. Daarnaast kan cardiovasculaire toxiciteit worden behandeld door dosisonderbreking, dosisverlaging en/of het staken van bosutinib.</p> <p><b>Pubmed/Embase:</b> (acute coronary syndrome[Mesh] OR acute coronary syndrome[title/abstract] OR angina pectoris[Mesh] OR angina pectoris[title/abstract] OR coronary disease[Mesh] OR coronary disease[title/abstract] OR myocardial infarction[Mesh] OR myocardial infarction[title/abstract]) AND (bosutinib OR dasatinib OR imatinib OR nilotinib OR ponatinib)</p> <p>Het risico op overlijden door een ischemische hartziekte is bij patiënten met CML die behandeld werden met een tweede of derde generatie PKI (nilotinib, dasatinib, ponatinib of bosutinib, n=656) groter dan in de algemene populatie. In deze studie had 15% een cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis. [1] Ischemische hartziekten worden daarnaast significant vaker gemeld als bijwerking t.o.v. andere oncolytica bij nilotinib, ponatinib en bosutinib, maar niet bij dasatinib. [2] Het risico bij de eerst generatie TKI imatinib lijkt lager dan bij andere PKI's. [3]</p> <p>1 Caocci G et al. Long-term mortality rate for cardiovascular disease in 656 chronic myeloid leukaemia patients treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. Int J Cardiol. 2020 Feb 15;301:163-166.</p> <p>2 Cirmi S et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors Used in Chronic Myeloid Leukemia: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). Cancers (Basel). 2020 Mar 30;12(4):826.</p> <p>3 Dahlén T et al. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 2016 Aug 2;165(3):161-6.</p>	18-07-2025	07-11-2025

	<p><b>Richtlijn:</b> Nederlandse Vereniging voor Hematologie – Chronische Myeloïde Leukemie Voor patiënten die worden behandeld met de 2eG-TKIs nilotinib en dasatinib, en voor alle patiënten die 3G- en 4G-TKIs gebruiken, is strikt cardiovasculair risicomanagement geïndiceerd. Hierbij dient gestreefd te worden naar stoppen met roken, het navolgen van leefstijladviezen conform de richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement met betrekking tot lichaamsbeweging, voeding, alcoholgebruik en gewicht, systolische bloeddruk <math>\leq</math> 140 mmHg en LDL-cholesterol <math>\leq</math> 2.5 mmol/l. Monitoring van cardiovasculaire risicofactoren is geïndiceerd bij de start van behandeling, na 3 maanden en vervolgens minimaal jaarlijks. Dit kan ook in de eerste lijn plaatsvinden. (SORT A)</p> <p><b>Conclusie:</b> N/N; Door het binden van verschillende kinases zou ook de signaaltransductie van verschillende hartfuncties beïnvloed worden wat cardiale bijwerkingen tot gevolg kan hebben. Dit geldt voor alle proteïnekinasen en is een bekende bijwerking waar in richtlijnen op wordt geattendeerd. Het is onbekend of patiënten met ischemische hartziekten in de voorgeschiedenis daadwerkelijk een hoger risico lopen dan een patiënt zonder deze voorgeschiedenis. Het verminderen van cardiovasculaire risicofactoren is bij alle patiënten geprotocolleerde zorg waarvoor geen contra-indicatiebewaking nodig is.</p> <p>Hieronder vallen de volgende proteïnekinaseremmers: bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib</p> <p><b>Input deskundigen</b> De deskundigen zijn het eens met de conclusie om geen bewaking in te stellen.</p>		
Serplulimab	<p><i>Rubriek 4.4</i> Andere immuungerelateerde bijwerkingen <b>Gezien het werkingsmechanisme van serplulimab kunnen andere mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen optreden. Andere fatale en levensbedreigende immuungemedieerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met serplulimab in klinische onderzoeken met verschillende doses en tumortypes: trombocytopenie, acuut coronair syndroom, myocardinfarct en immuungemedieerde encefalitis (zie rubriek 4.8).</b> Voor andere vermoedelijke immuungerelateerde bijwerkingen dient een adequate evaluatie te worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen en andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerkingen dient toediening van serplulimab tijdelijk te worden gestaakt voor immuungerelateerde bijwerkingen van graad 2 of 3 die voor de eerste keer optreden. Voor terugkerende immuungerelateerde bijwerkingen van graad 3 (behalve endocrinopathieën) en immuungerelateerde bijwerkingen van graad 4 moet de behandeling met serplulimab definitief worden gestaakt. Corticosteroïden kunnen worden gestart zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).</p>	16-07-2025	07-11-2025

	<p>Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken  Patiënten met de volgende aandoeningen <b>werden uitgesloten van klinische onderzoeken</b>: een voorgeschiedenis van actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte, patiënten met actieve tuberculose of hepatitis B of C of HIV-infectie of patiënten die een levend verzwakt vaccin kregen binnen 28 dagen voorafgaand aan de toediening van serplulimab, patiënten met een actieve infectie die systemische anti-infectieuze therapie nodig hadden binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis, voorgeschiedenis van pneumonitis of interstitiële longziekte, patiënten met actieve hersenmetastasen, <b>voorgeschiedenis van significante hart- en vaatziekten (bijv. myocardinfarct binnen een half jaar)</b>, een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een ander monoklonaal antilichaam, systemische immunosuppressiva binnen 2 weken voorafgaand aan toediening van serplulimab.</p> <p><i>Rubriek 4.8</i>  p. Omvat supraventriculaire extrasystolen, supraventriculaire tachycardie, aritmie, ventriculaire extrasystolen, aritmie supraventriculair, atriumfibrilleren, atriale tachycardie, bradyaritmie, syndroom van vroege repolarisatie, ventriculaire aritmie, electrocardiogram verlengd QT, electrocardiogram repolarisatieafwijking, abnormale electrocardiogram T-golf.</p> <p><i>Pubmed 9-7-2025</i>  serplulimab AND ("Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "Myocardial Ischemia" OR "Myocardial infarction" OR "angina pectoris" OR "ischaemic heart disease") à 0 hits.</p> <p>Conclusie: Bewust niet uitwerken N/N. Geen aanleiding tot bewaken. Op basis van de informatie in de SmPC lijkt het meer om een bijwerking te gaan. Daarnaast geen literatuur gevonden</p>		
Roxadustat/vadadustat	<p><b>Aanleiding:</b> SmPC Vafseo (vadadustat)  Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik  Cardiovasculair risico en risico op mortaliteit  In gecontroleerde klinische onderzoeken hadden patiënten met dialyseafhankelijke (dialysis-dependent, DD) CKD die met Vafseo werden behandeld risico's op overlijden, hartinfarct en beroerte die vergelijkbaar zijn met darbepoëetine alfa (zie rubriek 5.1). Patiënten met tekenen en symptomen van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen of beroerte moeten onmiddellijk worden onderzocht en behandeld volgens de zorgstandaard. Het besluit om de behandeling te onderbreken of te stoppen, moet gebaseerd zijn op een afweging van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt.</p> <p>Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen  Cardiovasculaire uitkomsten</p>	15-05-2024	08-11-2024

	<p>De incidentie van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) werd onderzocht in het kader van de beoordeling van de veiligheid op lange termijn in de twee wereldwijde onderzoeken naar de werkzaamheid bij DD-CKD-patiënten. Vafseo bereikte het samengestelde primaire eindpunt voor de veiligheid, gedefinieerd als non-inferioriteit van Vafseo ten opzichte van darbepoëtine alfa voor de tijd tot het optreden van MACE, voor de wereldwijde onderzoekspopulatie (NI-marge 1,3 [HR (95%-BI) was 0,96 (0,83; 1,11)]) (zie tabel 5).</p> <p><b>Pubmed 03-05-2024:</b></p> <p>(vadadustat OR roxadustat) AND (ischem* OR myocard* OR stroke OR cardi* OR angina pectoris OR coronar* OR atherosclerosis)</p> <p>Twee meta-analyses naar roxadustat laten geen significant verhoogd risico zien op cardiovasculaire eindpunten in vergelijking met controle (placebo of een erythropoëtische groeifactor). De erythropoëtische groeifactoren worden niet bewaakt bij ischemische hartziekte.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zhou et al. The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2023 Dec;45(1):2195011</li> <li>2. Tian et al. Cardiovascular and renal safety outcomes of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat for anemia patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2024; 46(1): 2313864.</li> </ol> <p><b>Conclusie:</b> Bewust niet uitwerken (N/N).</p>		
<p>omega-3- vetzuren/icosapent ethyl</p>	<p><b>SmPC Omacor, rubriek 4.4:</b> Systematische beoordelingen en meta-analyses van gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken wezen op een dosisafhankelijk verhoogd risico op atriumfibrilleren bij patiënten met vastgestelde hart- en vaatziekten of cardiovasculaire risicofactoren behandeld met omega-3-vetzuurethylesters in vergelijking met placebo. Het waargenomen risico is het hoogst bij een dosis van 4 g/dag (zie rubriek 4.8). Als atriumfibrilleren ontstaat, moet de behandeling permanent worden gestaakt.</p> <p><b>SmPC Vazkepa, rubriek 4.1:</b> Vazkepa is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verminderen bij volwassenen met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden (<math>\geq 150</math> mg/dl [<math>\geq 1,7</math> mmol/l]) en</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of</li> <li>• diabetes, en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor.</li> </ul> <p><b>Rubriek 4.4:</b> Atriumfibrilleren of flutter</p>	<p>23-09-2024</p>	<p>08-11-2024</p>

	<p>Icosapent-ethyl werd in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek in verband gebracht met een verhoogd risico op atriumfibrilleren of flutter waarvoor ziekenhuisopname nodig was. De incidentie van atriumfibrilleren was hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren of flutter (zie rubriek 4.8). Patiënten, vooral diegenen met een relevante medische voorgeschiedenis, moeten worden gecontroleerd op klinische aanwijzingen voor atriumfibrilleren of atriale flutter (bijv. dyspneu, palpitaties, syncope/duizeligheid, ongemak in de borstkas, verandering in bloeddruk of een onregelmatige pols). Indien klinisch geïndiceerd moet electrocardiografische evaluatie worden uitgevoerd.</p> <p><b>Pubmed:</b>  ("Eicosapentaenoic Acid") OR "eicosapentaenoic acid ethyl ester" OR (omega-3 AND fatty acid) AND ("Angina Pectoris"[Mesh] OR "Angina, Stable"[Mesh] OR "Angina Pectoris, Variant"[Mesh] OR "Prinzmetal's variant angina" [Supplementary Concept] OR "angina pectoris" OR "Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "myocardial infarction" OR "Chest Pain"[Mesh])</p> <p>Bij de contra-indicatie 'ischemische hartziekte' wordt gekeken naar het risico van een geneesmiddel(groep) op het verergeren van ischemische hartziekte of het optreden van een nieuw ischemisch event. Er wordt niet bewaakt op ischemische hartziekten als risicofactor voor een andere aandoening.</p> <p><b>Conclusie:</b>  Bewust niet uitwerken (N/N). Er is geen aanleiding om aan te nemen dat omega-3-vetzuren ischemische hartziekten verergeren. Daarnaast worden zowel Omacor als Vazkepa met name toegepast bij cardiaal belaste patiënten, of patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.</p>		
Bendamustine	<p><b>Aanleiding: SmPC</b>  Rubriek 4.4  Hartaandoeningen  Gedurende de behandeling met bendamustinehydrochloride moet de concentratie kalium in het bloed van patiënten met hartaandoeningen nauwgezet gecontroleerd worden en moeten kaliumsupplementen gegeven worden als K+ &lt;3,5 mEq/l en moeten ECG-metingen worden verricht.  Fatale gevallen van myocardinfarct en hartfalen zijn gemeld met bendamustinehydrochloride behandeling.  Patiënten met hartaandoeningen of met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen moeten nauwgezet gevolgd worden.</p> <p><b>Literatuur:</b></p>	06-11-2023	12-04-2024

	<p>Pubmed search 6-11-2023 (bendamustine) AND (("Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh]) Geen relevante resultaten.</p> <p><b>Conclusie:</b> bewust niet uitwerken (N/N). Er is geen relevante literatuur gevonden die een relatie tussen bendamustine en het ontstaan van myocardinfarct heeft aangetoond. Verder wordt tijdens de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen de kaliumspiegel nauwgezet gemonitord.</p>		
Tezepelumab	<p><b>Aanleiding:</b> SmPC Tezspire (21-09-2022) <u>Therapeutische indicaties (4.1):</u> Tezspire is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling.</p> <p><u>Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (4.4):</u> In een klinisch onderzoek op lange termijn werd een numerieke disbalans in ernstige cardiale voorvallen waargenomen bij patiënten die werden behandeld met tezepelumab in vergelijking met placebo. Er is geen causaal verband tussen tezepelumab en deze voorvallen vastgesteld, noch is er een patiëntenpopulatie geïdentificeerd die risico loopt op deze voorvallen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen of symptomen die wijzen op een cardiaal voorval (bijvoorbeeld pijn op de borst, dyspneu, malaise, zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen) en geadviseerd worden onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden. Als patiënten een ernstig cardiaal voorval ontwikkelen tijdens de behandeling met tezepelumab, moet de behandeling met tezepelumab worden gestopt totdat het acute voorval is gestabiliseerd. Er zijn momenteel geen gegevens over opnieuw behandelen van patiënten die een ernstig cardiaal voorval of een ernstige infectie ontwikkelen.</p> <p><b>Zoektermen (31-1-2023)</b> PUBMED: tezepelumab AND cardiovascular disease EMBASE: 'tezepelumab'/mj AND 'cardiovascular disease'/mj Geen hits.</p> <p><b>Conclusie:</b> Bewust niet uitwerken. (N/N)</p>	17-02-2023	04-04-2023
Tebentafusp	<p><b>Aanleiding:</b> SmPC Kimmtrak (22-04-2022) Rubriek 4.1</p>	14-11-2022	04-04-2023

	<p>KIMMTRAK is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van humaan leukocytenantigeen (HLA)-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd uveamelanoom.</p> <p>Rubriek 4.2  Patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaandoening  Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een significante hartaandoening is er geen onderzoek uitgevoerd met KIMMTRAK. Patiënten met een hartaandoening, verlenging van het QT-interval en risicofactoren voor hartfalen moeten nauwlettend gemonitord worden (zie rubriek 4.4)</p> <p>Rubriek 4.4  Hartaandoening  Voorvallen met betrekking tot het hart, zoals sinustachycardie en aritmie, zijn waargenomen bij patiënten die met tebentafusp behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen kunnen een verhoogd risico hebben op sequelae als gevolg van CRS en moeten nauwlettend gemonitord worden. Een patiënt met klachten of verschijnselen die overeenstemmen met voorvallen met betrekking tot het hart, moeten onmiddellijk geëvalueerd en behandeld worden. Verder moet een geschikte behandeling toegediend worden voor een onderliggend CRS als versnellende factor.</p> <p>Bij alle patiënten moet een electrocardiogram (ECG) plaatsvinden vóór en na behandeling met tebentafusp gedurende de eerste 3 weken van de behandeling en daarna indien klinisch geïndiceerd. De behandeling met tebentafusp moet onderbroken worden als het QTcF-interval meer dan 500 msec is of met <math>\geq 60</math> msec stijgt ten opzichte van de uitgangswaarde en patiënten moeten worden behandeld voor alle onderliggende versnellende factoren, waaronder afwijkende elektrolyten. De behandeling met tebentafusp moet hervat worden wanneer het QTcF-interval verbetert tot <math>&lt; 500</math> msec of <math>&lt; 60</math> msec ten opzichte van de uitgangswaarde is. De behandeling met tebentafusp moet onderbroken of stopgezet worden, afhankelijk van de persistentie en ernst van het voorval met betrekking tot het hart en een daarmee gepaard gaand CRS (zie rubriek 4.2, tabel 1)</p> <p>Rubriek 5.1  Patiënten werden geëxcludeerd als er sprake was van symptomatische of onbehandelde hersenmetastasen, symptomatisch congestief hartfalen, een QT-interval gecorrigeerd volgens de formule van Fridericia (QTcF) <math>&gt; 470</math> msec of een aangeboren lang-QT-syndroom, een acuut myocardinfarct of onstabiele angina pectoris minder dan 6 maanden vóór de start van de behandeling.</p>		
--	--	--	--

	<p><b>Zoektermen:</b>  Pubmed (08-11-2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tebentafusp AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischaemic heart disease)</li> </ul> <p>Geen resultaten</p> <p>Embase (08-11-2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ('tebentafusp'/exp OR tebentafusp) AND ('ischemic heart disease'/exp OR 'ischemic heart disease' OR 'heart infarction'/exp OR 'heart infarction' OR 'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris')</li> </ul> <p>Geen resultaten</p> <p><b>Conclusie:</b> Bewust niet uitwerken (N/N)  Ondanks dat hartaandoeningen en hartfalen als waarschuwing worden genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur. Daarnaast wordt het ECG gemonitord bij alle patiënten waarbij dit klinisch geïndiceerd is.</p>		
Tixagevimab/cilgavimab	<p><b>Aanleiding:</b>  SmPC Evusheld:  <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u>  Cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen In de PROVENT-studie ondervonden deelnemers in de EVUSHELD-arm meer ernstige cardiovasculaire bijwerkingen dan die in de placebo-arm (0,7% versus 0,3%), met name coronaire voorvallen (bijv. myocardinfarct). Een kleiner verschil is waargenomen voor trombo-embolische Dosis EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab) Antilichaamdosis Benodigd aantal injectieflacons Uit injectieflacon op te trekken volume 150 mg + 150 mg tixagevimab 150 mg 1 injectieflacon (donkergrijze dop) 1,5 ml cilgavimab 150 mg 1 injectieflacon (witte dop) 1,5 ml 4 voorvallen (0,8% versus 0,6%), met name longembolie. Het merendeel van de proefpersonen had cardiovasculaire risicofactoren en/of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte die het optreden van dergelijke voorvallen zouden kunnen verklaren. Een causaal verband tussen EVUSHELD en deze voorvallen is niet vastgesteld. De risico's en voordelen dienen overwogen te worden voorafgaand aan een behandeling met EVUSHELD bij personen met een hoog risico op cardiovasculaire of trombo-embolische voorvallen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen of symptomen die wijzen op een cardiovasculair voorval (met name pijn op de borst, dyspneu, malaise, zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen) en over de noodzaak onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden. Klinisch significante bloedingsstoornissen Zoals bij andere intramusculaire injecties moet EVUSHELD met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis.</p>	15-07-2022	20-10-2022

	<p><b>Pubmed search:</b>  ((Myocardial Ischemia OR Angina Pectoris OR Myocardial Infarction) AND ((cilgavimab) OR (tixagevimab)))</p> <p>Geen relevante studies gevonden</p> <p><b>Conclusie:</b>  Ondanks dat in de SmPC van Cilgavimab / tixagevimab <b>cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen</b> als waarschuwing wordt genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.</p>		
Cytisinicline	<p><b>Aanleiding:</b>  SmPC Decigatan:  <u>4.3 Contra-indicaties</u>  Onstabiele angina, Een recent hartinfarct, Klinisch significante hartritmestoornissen,</p> <p><u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u>  U moet extra voorzichtig zijn met Decigatan als u lijdt aan <b>ischemische hartziekten</b>, hartfalen, hypertensie, pheochromocytoma, atherosclerose en andere perifere vaatziekten, maag- en darmzweren, gastro-oesofageale refluxziekte, hyperthyreoïdie, diabetes of schizofrenie</p> <p><b>Pubmed search:</b>  ((Myocardial Ischemia OR Angina Pectoris OR Myocardial Infarction) AND ((Cytisine) OR (cytisinicline)))</p> <p>1 studie gevonden waarin wordt aangetoond dat cytisine therapie niet geassocieerd is met een toename aan bijwerkingen bij patiënten die een CAD (coronary artery disease) hebben.</p> <p>Ramotowski B, Budaj A. Is cytisine contraindicated in smoking patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention? Kardiol Pol. 2021;79(7-8):813-819.</p> <p><b>Conclusie:</b>  Ondanks dat in de SmPC van cytisine ischemische hartziekten als waarschuwing en contra-indicatie wordt genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.</p>	15-07-2022	20-10-2022
Avacopan	<p><b>Aanleiding:</b>  SmPC Tavneos, rubriek 4.4  <u>Hartaandoeningen</u>  Patiënten met GPA of MPA hebben een risico op hartaandoeningen, waaronder myocardinfarct, hartfalen en cardiale vasculitis.</p>	09-05-2022	20-10-2022

	<p>Ernstige bijwerkingen (SAE's) van hartaandoeningen werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met avacopan. Een behandeling op basis van de combinatie met cyclofosfamide gevolgd door azathioprine kan het risico op hartaandoeningen verhogen in vergelijking met een behandeling die is gebaseerd op de combinatie met rituximab.</p> <p><b>Pubmed:</b> ("Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "Angina Pectoris"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh]) AND avacopan geen resultaten</p> <p><b>Embase:</b> ('avacopan'/exp OR avacopan) AND ('angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris' OR 'heart infarction'/exp OR 'heart infarction') 10 resultaten, niet relevant</p> <p><b>Conclusie:</b> Bewust niet uitwerken (N/N). In de SmPC staat vermeld dat ernstige cardiale bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met avacopan. Avacopan wordt echter niet ontraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen. Het risico op hartaandoeningen is verhoogd vanwege granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA). Er zijn geen aanwijzingen dat avacopan het risico op hartaandoeningen verder verhoogt.</p>		
Osilodrostat	<p><b>Aanleiding:</b> <u>SmPC Isturisa, rubriek 4.4</u> QTc-verlenging [...] Isturisa moet met voorzichtigheid worden gebruikt en de risico/batenanalyse moet zorgvuldig worden beoordeeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• congenitaal lang-QT-syndroom,</li> <li>• significante hart- en vaatziekte (inclusief congestief hartfalen, recent myocardiinfarct, instabiele angina pectoris, aanhoudende ventriculaire tachycardie, tweede- en derdegraads hartblok en klinisch belangrijke bradyaritmieën) en</li> <li>• gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5). Als Isturisa wordt gebruikt bij patiënten met deze risicofactoren, worden frequentere ECG-controles aanbevolen.</li> </ul> <p><b>Conclusie:</b></p>	06-05-2022	20-10-2022

	Bewust niet bewaken (N/N). Er wordt niet bewaakt op de contra-indicatie als risicofactor voor een andere aandoening.		
Ponesimod	<p><b>Aanleiding:</b> SmPC Ponvory Rubriek 4.3 Patiënten die de laatste 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist, of hartfalen klasse III of IV volgens de New York Heart Association (NYHA) hebben doorgemaakt.</p> <p>Rubriek 4.4 Monitoring bij toediening van de eerste dosis bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande hartaandoeningen</p> <p>Aangezien het instellen van behandeling met ponesimod kan leiden tot een verlaging van de hartfrequentie wordt aanbevolen de volgende patiënten gedurende 4 uur na toediening van de eerste dosis te controleren: patiënten met sinusbradycardie [hartfrequentie minder dan 55 slagen/min], een eerstegraads AV-blok of tweedegraads AV-blok type Mobitz-I, of een voorgeschiedenis van een myocardinfarct of hartfalen dat meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling is opgetreden en stabiel is (zie rubriek 5.1).</p> <p>Bij de volgende patiënten dient vóór het instellen van ponesimod een cardioloog te worden geraadpleegd om de algehele voordelen en risico's en de meest geschikte strategie voor monitoring te bepalen: bij patiënten met instabiele ischemische hartziekte, gedecompenseerd hartfalen dat optrad meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling, een voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte (TIA, beroerte meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling), en hypertensie die niet onder controle is. Aangezien aanzienlijke bradycardie bij deze patiënten mogelijk slecht wordt verdragen, wordt behandeling niet aanbevolen;</p> <p><b>Pubmed:</b> ponesimod AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischaemic heart disease) Geen resultaten</p> <p><b>Conclusie:</b> Bewust niet uitwerken (naar analogie met fingolimod, ozanimod en siponimod).</p>	13-10-2021	07-04-2022
Siponimod	In de <b>SmPC van Mayzent</b> (siponimod) staan ischemische hartziekten in de afgelopen 6 maanden als contra-indicatie vermeld in rubriek 4.3. Bij patiënten met ischemische hartziekten in	12-03-2020	13-03-2020

	<p>de voorgeschiedenis is aanvullende monitoring na de eerste dosis noodzakelijk vanwege het risico op bradycardie (rubriek 4.4).</p> <p>Pubmed + Embase 12-03-2020: Geen relevante literatuur gevonden.</p> <p>Naar analogie met fingolimod: bewust niet uitwerken.</p>		
Methoxyfluraan	<p>In de <b>SPC Pentrox</b> staat klinisch manifeste cardiovasculaire instabiliteit als contra-indicatie genoemd. Verder staat als waarschuwing vermeld: Onderdrukking van het cardiovasculaire systeem / Gebruik bij ouderen Mogelijke effecten op de bloeddruk en de hartslag zijn bekende klasse-effecten van hoog-gedoseerd methoxyfluraan als anaestheticum en van andere anaesthetica. Deze effecten blijken bij analgetische doseringen niet significant te zijn. Er is bij verschillende leeftijdsgroepen geen specifiek patroon te onderscheiden voor wat betreft de systolische bloeddruk na de toediening van methoxyfluraan als analgeticum. Bij ouderen met hypotensie en bradycardie is echter voorzichtigheid geboden vanwege een mogelijke verlaging van de bloeddruk, omdat het risico hierop bij hen verhoogd kan zijn.</p> <p><b>Reden voor niet uitwerken:</b> Volgens de SmPC zijn mogelijke effecten op bloeddruk en hartslag niet significant bij analgetische doseringen. Methoxyfluraan wordt alleen in analgetische dosering toegepast.</p>	15-06-2020	26-10-2020
Ozanimod	<p><b>SPC Zeposia, rubr. 4.3 (contra-indicaties):</b> patiënten die in de afgelopen 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist of hartfalen klasse III/IV volgens de New York Heart Association (NYHA) hebben doorgemaakt</p> <p><b>Bij zoekactie in PubMed gevonden:</b> <i>Cardiac Safety of Ozanimod, a Novel Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator: Results of a Thorough QT/QTc Study</i> Jonathan Q Tran, et al.</p> <p><b>Abstract:</b> Ozanimod is a novel, selective, oral sphingosine-1-phosphate (1 and 5) receptor modulator in development for multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. This randomized, double-blind, placebo-controlled, positive-controlled, parallel-group thorough QT study characterized the effects of ozanimod on cardiac repolarization in healthy subjects. Eligible subjects were randomized to 1 of 2 groups: ozanimod (escalated from 0.25 to 2 mg over 14 days) or placebo (for 14 days). A single dose of moxifloxacin 400 mg or placebo was administered on days 2 and 17. The primary end point was the time-matched, placebo-corrected, baseline-adjusted mean QTcF (<math>\Delta\Delta\text{QTcF}</math>). A total of 113/124 (91.1%) subjects completed the study. The upper limits of the 2-sided 90% confidence intervals for <math>\Delta\Delta\text{QTcF}</math> for both ozanimod 1 and 2 mg were below the 10-millisecond regulatory threshold. No QTcF &gt;480</p>	15-07-2020	26-10-2020

	<p>milliseconds or postdose change in QTcF of &gt;60 milliseconds was observed. There was no evidence of a positive relationship between concentrations of ozanimod and its active metabolites and <math>\Delta\Delta</math>QTcF. Although ozanimod blunted the observed diurnal increase in heart rate, excursions below predose heart rates were no greater than with placebo. Results demonstrate that ozanimod does not prolong the QTc interval or cause clinically significant bradycardia, supporting ozanimod's evolving favorable cardiac safety profile.</p>		
Fingolimod	<p><b>SPC: Gilenya (fingolimod) 02-05-2018</b>  4.3: Contra-indicaties: Patiënten met myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris. Verder geen toelichting.</p> <p><b>Pubmed/Embase: Fingolimod AND (angina pectoris OR heart infarction)</b>  <b>Resultaten voldoen niet aan PICO.</b>  Enkele fase 3 studies waarbij geen vergroot risico op ischemische hartziekten werd gezien door fingolimod. In één van die studies trad bij 1 op de 336 fingolimod gebruikers angina pectoris op (&lt;1%) en bij 3 van de 487 placebo gebruikers trad angina pectoris op (1%). Myocardinfarct trad eenmaal op in de fingolimod groep, en niet in de placebo groep. (1) Vergelijkbare resultaten zijn gezien in een andere studie. (2)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lublin, F., Miller, D. H., Freedman, M. S., Cree, B. A., Wolinsky, J. S., Weiner, H., ... &amp; Merschhemke, M. (2016). Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The Lancet</i>, 387(10023), 1075-1084.</li> <li>2. Calabresi, P. A., Radue, E. W., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K. W., Reder, A. T., ... &amp; Li, B. (2014). Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Neurology</i>, 13(6), 545-556.</li> </ol> <p><b>Richtlijn Multiple Sclerose 2012</b>  Waarschuwt niet voor angina/myocardinfarct</p> <p><b>Conclusie:</b>  Er is geen bewijs in de literatuur te vinden dat fingolimod angina pectoris of myocardinfarct veroorzaakt dan wel verergert. In de beschikbare studies bij patiënten zonder de contra-indicatie ischemische hartziekten werd geen vergroot risico gezien op ontstaan van angina pectoris/myocardinfarct.</p>	26-07-2018	29-10-2018
Selexipag	<p><b>Aanleiding /SPC Upravi (selexipag) 15-06-2018</b></p>	23-08-2018	29-10-2018

	<p>4.3 contra-indicaties: myocardinfarct in voorgaande 6 maanden, ernstige coronaire hartziekte, instabiele angina pectoris</p> <p>EPAR: 14 van 575 patiënten (2,4%) van selexipag-groep en 8 van 577 patiënten (1,4%) van de placebogroep ondervond Major Adverse Cardiovascular Event (MACE). Hieronder vallen cardiovasculaire dood, plotselinge dood, myocardinfarct, ischemische cerebrovasculaire aandoeningen en cerebrovasculaire bloedingen.</p> <p>Verschil tussen groepen mogelijk veroorzaakt door 'informative censoring': Patiënten bij wie morbiditeit (meestal ziekteverergering) optrad mochten stoppen en werden ge-excludeerd voor follow-up. Tijdens studie bleek dat in de placebo-groep bij meer mensen morbiditeit optrad dan in de selexipag-groep. Mensen uit placebo-groep werden minder lang gevolgd, waardoor het mogelijk is dat minder MACE is opgemerkt.</p> <p>Uit de Griphon studie blijkt selexipag geassocieerd te zijn met een voorbijgaande verhoging van het hartritme met maximaal 6-7 slagen per minuut dat optrad na 1,5-3 uur na gebruik van selexipag 800 microgram en 9-10 slagen per minuut 1,5-3 uur na gebruik van selexipag 1600 microgram (gemiddeld 3.3 bpm). Dit wordt door de fabrikant gezien als een bescheiden toename, maar het is mogelijk dat het schadelijk is voor mensen met cardiovasculair risico zoals coronaire aandoeningen, post myocard infarct of instabiele angina pectoris. Daarom zijn patiënten met deze aandoeningen uitgesloten van studies.</p> <p><b>PUBMED/EMBASE:</b> ("Angina Pectoris"[Mesh]) OR "Myocardial Infarction"[Mesh]) AND "selexipag" [Supplementary Concept] Geen relevante hits</p> <p><b>Richtlijn:</b> ECS/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Geen vermelding vermijden patiëntengroep bij selexipag.</p> <p><b>Conclusie:</b> Niet bewaken vanwege onvoldoende onderbouwing dat ischemische aandoening kan verergeren bij gebruik van selexipag.</p>		
Argipressine	<p>niet uitwerken, wordt toegepast bij septische shock.</p> <p>Waarschuwing in SPC: Argipressine dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hart- of vaatziekten.</p> <p>Over de toepassing van hoge argipressinedoses voor andere indicaties is gemeld dat dit myocard- en darmischemie, myocard- en darminfarct en verminderde perfusie van de extremiteiten veroorzaakt.</p>	13-09-2018	29-10-2018

## Ischemische hartziekten - kortwerkend nifedipine

Gebruikte afkortingen: CCA: calcium-antagonist; MI: myocard infarct; AP: angina pectoris; RR: relatieve risico; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; GITS: gastro-intestinal therapeutic system

Datum literatuursearch: 17-3-2020

### CONCLUSIE

Niet bewaken.

Twee meta-analyses toonden een verhoogd risico aan op het ziektebeeld van AP of overlijden door het gebruik van kortwerkend nifedipine; in de meta-analyse van Stason et al. is een significant verhoogd risico op het verergeren van AP waargenomen wanneer de patiënt kortwerkend nifedipine gebruikte t.o.v. andere (niet-dihydropyridine) therapieën. Het is hierbij echter niet duidelijk of kortwerkend nifedipine ook een verhoogd risico geeft op verergering van het bestaand ziektebeeld t.o.v. placebo. In de meta-analyse van Furberg et al. is een significant verhoogd risico op overlijden t.o.v. placebo gezien bij een hoge dosis kortwerkend nifedipine van 80 mg per dag. Bij lagere doseringen is het risico niet statistisch significant. Deze meta-analyse kent echter methodologische gebreken.

In verschillende andere studies werd daarentegen geen effect van kortwerkend nifedipine op de prognose bij stabiele AP of MI gezien. In een klinische studie bij patiënten met een doorgemaakt MI werd geen verschil in mortaliteit gezien na 1 jaar behandelen met kortwerkend nifedipine of placebo. [Reicher-Reiss 1998] Ook andere klinische studies lieten geen negatief effect op overlijden of het ziektebeeld door kortwerkend nifedipine zien bij patiënten met AP of MI.

Preparaten van kortwerkend nifedipine die op de markt zijn, zijn volgens de SPC wel geregistreerd voor gebruik bij stabiele AP, maar zijn gecontra-indiceerd tot 4 weken na het doormaken van een MI. Gebruik van kortwerkend nifedipine kan in de praktijk dus voorkomen bij patiënten met stabiel AP of een doorgemaakt MI.

### AANVULLENDE OPMERKINGEN

Studies uitgevoerd bij patiënten met nifedipine na een hartoperatie zijn niet meegenomen. Door een overvloed aan resultaten werden effectiviteitsstudies waarbij nifedipine, vermoedelijk kortwerkend, werd getest bij patiënten met (inspannings) AP voor een korte periode of eenmalige (sublinguale) toediening geëxcludeerd.

Doseringen tot driemaal daags werden gezien als studies met nifedipine vertraagde afgifte, tenzij anders vermeld of door een hoge sterkte anders vermoed.

Bij enkele studies zijn naast MI-patiënten ook patiënten met instabiele AP meegenomen. Deze patiëntengroep valt buiten de scope van deze contra-indicatie, maar sommige studies maakten geen onderscheid in deze patiënten. Bij deze studies moet bij de interpretatie van de resultaten hier rekening mee worden gehouden.

Het mechanisme van de mogelijke verergering van MI of AP wordt op verschillende manieren verklaard. Zo zou het kunnen komen door een coronary steal phenomenon waarbij er minder bloedtoevoer naar de coronairvaten kan plaatsvinden. Een ander mogelijk mechanisme is dat kortwerkend nifedipine zorgt voor een plotselinge bloeddrukdaling waardoor het door sympathische terugkoppeling kan zorgen voor aritmieën of ischemie [Gillman 1999].

## PICO

P(atient)	Patiënt met ischemische hartziekte
I(ntervention)	Nifedipine (kortwerkend)
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op ischemische hartziekte

## PUBMED

**Zoekterm:** (Myocardial Infarction OR Angina Pectoris) AND (nifedipine short-acting)

Filters: human

(nifedipine[Title] AND (angina pectoris[Title] OR myocardial infarction[title])

Filters: abstract, human, English, Dutch

## EMBASE

**Zoekterm:**

('human'/mj AND 'heart infarction'/mj OR 'angina pectoris'/mj) AND 'nifedipine'/mj AND ('risk ratio'/exp OR 'risk reduction'/exp OR 'risk assessment'/exp OR 'assessment, safety' OR 'risk adjustment' OR 'risk analysis' OR 'risk assessment' OR 'risk evaluation' OR 'safety assessment')

'human'/mj AND ('heart infarction'/mj OR 'angina pectoris'/mj) AND 'nifedipine'/mj

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
------	--------	-------------------------

<p>Reicher-Reiss H, Behar S, Boyko V, Mandelzweig L, Kaplinsky E, Goldbourt U. Long-term mortality follow-up of hospital survivors of a myocardial infarction randomized to nifedipine in the SPRINT study. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. Cardiovasc Drugs Ther. 1998 May;12(2):171-6</p> <p><b>RCT</b></p>	<p>Score = 4 N=1065</p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2138 patiënten met een doorgemaakt MI werden een jaar lang behandeld met kortwerkend nifedipine (30 mg per dag, n=1065) of placebo (n=1073).</li> <li>• Mortaliteit na 1 jaar behandeling was niet significant hoger in de nifedipinegroep (5.9% t.o.v. 5.0%).</li> <li>• Mortaliteit na 5 jaar follow-up verschilde niet significant van elkaar tussen de nifedipine- en placebogroep (18.4% t.o.v. 18.3%).</li> <li>• Bij multivariate analyse waarbij onder andere gecorrigeerd werd voor een eerder doorgemaakt MI, werd het risico op overlijden na 5 jaar niet verhoogd (RR 1.00, 95% BI 0.81-1.22).</li> </ul> <p><b>Opmerking auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandeling na 1 jaar was niet bekend.</li> </ul> <p><b>Opmerking SHB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosering nifedipine was relatief laag.</li> <li>• Hoewel de auteurs hieruit concluderen dat met deze studie geen associatie wordt aangetoond tussen nifedipinegebruik en lange termijn mortaliteit, is deze conclusie, door het onbekende geneesmiddelgebruik na het eerste jaar, niet hard te stellen.</li> </ul>
---	-----------------------------	---

#### OVERIG – voldoet niet aan PICO

Er werden naast bovenstaande studies ook andere mogelijk relevante studies gevonden die niet voldeden aan de PICO Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van kortwerkend nifedipine op het ontstaan of verergeren van MI en stabiele AP, ook wanneer er werd vergeleken met een andere therapie dan placebo.

**Bron**

**Resultaten/ opmerkingen**

<p>Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, Whiting GW, Caubet JF, Cory D, Luo D, Ross SD, Chalmers TC. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. Hypertension. 1999 Jan;33(1):24-31</p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultaten van 60 RCT's werden gepooled. In totaal gebruikten 2635 patiënten met stabiele AP nifedipine (ongeacht formulering).</li> <li>• Kortwerkend nifedipine verhoogde het risico op major events (overlijden, MI, beroerte, revascularisatiebehandeling) t.o.v. behandeling met een andere (niet-dihydropyridine) therapie niet statistisch significant (OR 1.96, 95% BI 0.59-6.52).</li> <li>• Kortwerkend nifedipine verhoogde het risico op verergering van AP significant t.o.v. behandeling met een andere (niet-dihydropyridine) therapie (OR 4.19, 95% BI 1.41-12.49).</li> <li>• Kortwerkend nifedipine verhoogde het totale risico op het optreden van een major event of het verergeren van AP t.o.v. behandeling met een andere (niet-dihydropyridine) therapie significant (OR 3.09, 95% BI 1.39-6.88).</li> <li>• Bij langwerkende CCA of combinatietherapieën werd geen effect op deze risico's gezien.</li> <li>• Er was geen significant verschil tussen het aantal patiënten dat zich terugtrok uit studies met kortwerkend vs. langwerkend nifedipine.</li> </ul> <p><b>Opmerking auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er kan geen onderscheid worden gemaakt of het verhoogde risico bij kortwerkend nifedipine komt door het optreden van bijwerkingen of een verminderde effectiviteit.</li> <li>• De meeste studies hadden een korte behandelduur (1-4 weken, ongeveer 70%).</li> <li>• Het aantal cases waarop het risico werd bepaald was klein.</li> </ul> <p><b>Opmerking SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medegefinancierd door industrie.</li> <li>• De risico's zijn ten opzichte van andere therapieën onderzocht, niet ten opzichte van placebo.</li> </ul>
--	--

**Meta-analyse**

<p>Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. <i>Circulation</i>. 1995 Sep 1;92(5):1326-31</p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis-respons relatie onderzoek over nifedipine waarbij 16 gerandomiseerde klinische trials werden meegenomen. 12 studies werden gedaan in patiënten met MI in de voorgeschiedenis, 3 onder patiënten met instabiele AP, en 1 onder patiënten met stabiele AP.</li> <li>• Van de in totaal 8354 geïnccludeerde patiënten werden er 4171 behandeld met een CCA.</li> <li>• Bij 11 van de 16 studies was bekend dat er capsules nifedipine werden gebruikt in doseringen van 30-120 mg per dag.</li> <li>• Nifedipine verhoogde gemiddeld over alle doseringen het RR op overlijden t.o.v. placebo: RR 1.16 (95% BI 1.01-1.33).</li> <li>• Uitgesplitst in dosering is alleen 80mg per dag statistisch significant: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30-50 mg/dag: RR 1.06 (95% BI 0.89-1.27)</li> <li>○ 60 mg/dag: RR 1.18 (95% BI 0.93-1.50)</li> <li>○ 80 mg/dag: RR 2.83 (95% BI 1.35-5.93)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Opmerking auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het effect van 60 mg nifedipine per dag kan onderschat zijn doordat de desbetreffende studies allemaal vroegtijdig gestaakt werden door een hogere incidentie in sterfte of MI.</li> <li>• CCA veroorzaken in sommige gevallen pro-ischemie en vertonen een negatief inotrop effect. Andere mogelijke mechanismen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Het 'cardiac steal' fenomeen (hierdoor stroomt er minder bloed naar het hart).</li> <li>○ Kortwerkende CCA's activeren het sympathisch systeem en catecholamines, maar ook het RAS-systeem. Dit zou invloed kunnen hebben op het hartritme.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Opmerking SHB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het is niet bekend of het overlijden een cardiale oorzaak had.</li> <li>• Instabiele AP valt buiten de scope van de contra-indicatie ischemische hartziekten, maar 3 van de 16 studies hebben patiënten met instabiele AP geïnccludeerd. Er kan uit bovenstaande resultaten geen onderscheid worden gemaakt in resultaten bij doorgemaakt MI of instabiele AP.</li> </ul>
---	--

<p>Messerli FH. What, if anything, is controversial about calcium antagonists? Am J Hypertens. 1996 Dec;9(12 Pt 2):177S-181S</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij 5 studies was niet bekend of er inderdaad sprake was van kortwerkend nifedipine, maar zijn desalniettemin geïnccludeerd.</li> </ul> <p><b>Opmerking Messerli et al.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij andere meta-analyses waarbij Furberg co-auteur was, zijn er zonder opgave van reden andere studies geëxcludeerd dan bij deze studie. Hierdoor kan de geloofwaardigheid van de resultaten in twijfel worden getrokken.</li> <li>• Bij 1 studie is sprake van stabiele AP, terwijl bij de andere studies sprake is van acute MI of instabiele AP. Het risico bij stabiele AP is kleiner dan bij onstabiele AP waardoor deze studie niet had mogen worden geïnccludeerd (ongelijk risicoprofiel).</li> <li>• Er zijn fouten gemaakt bij het overnemen van data. Door het excluderen van de studie uitgevoerd bij stabiele AP en aanpassen van deze fouten, verdwijnt het significante risico.</li> </ul>
<p>Held, P. H., Yusuf, S., &amp; Furberg, C. D. (1989). Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. British Medical Journal, 299(6709), 1187-1192.</p> <p><b>Systematische review</b></p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematische review over RCT's bij patiënten met MI of instabiele AP die behandeld werden met een CCA of met placebo of standaardbehandeling.</li> <li>• Bij 10 studies werd gekeken naar nifedipine (n=7187) en overlijden. 7.7% van de patiënten die werden behandeld met nifedipine overleden t.o.v. 7.0% van de controles (placebo). Dit verschil was niet significant.</li> <li>• Bij 6 studies werd gekeken naar nifedipine (n=7325) en het heroptreden van het infarct. Bij 3.4% van de patiënten die werden behandeld met nifedipine kwam heroptreden van het infarct voor t.o.v. 3.0% van de controles. Dit verschil was niet significant.</li> </ul> <p><b>Opmerking SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niet met zekerheid te zeggen of het alleen om kortwerkend nifedipine ging.</li> <li>• Instabiele AP valt buiten de scope van de contra-indicatie ischemische hartziekten, maar er kan uit bovenstaande resultaten geen onderscheid worden gemaakt in resultaten bij MI of instabiele AP.</li> </ul>

<p>Ishikawa K, Nakai S, Takenaka T, Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, Yamamoto T, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Yabushita H, Katori R. Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Secondary Prevention Group. Circulation. 1997 May 20;95(10):2368-73</p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gecontroleerde klinische studie onder patiënten met een doorgemaakt MI.</li> <li>• Patiënten gebruikten 3dd 10 mg nifedipine (n=341) of gebruikten geen calciumantagonist (n=595).</li> <li>• Primair eindpunt was het ontwikkelen van een cardiaal event (MI, overlijden door hartfalen, plotseling overlijden, ziekenhuisopname door AP, hartfalen of ritmestoornis).</li> <li>• Onder de patiënten die nifedipine gebruikten waren 39 (11.4%) cases van cardiale events vs. 51 (8.6%) cases onder de controles.</li> <li>• Het risico op een cardiaal event was niet significant hoger onder nifedipinegebruikers dan patiënten die niet werden behandeld met een calciumantagonist (OR 1.38 95% BI 0.89-2.14). Er was geen verschil in totale mortaliteit tussen beide groepen.</li> <li>• Het gebruik van een bètablokker of plaatjesaggregatieremmer en dotteren verkleinde het risico.</li> <li>• Subgroep-analyses toonden ook geen correlatie aan tussen het gebruik van nifedipine en, bijvoorbeeld, het aantal cardiale events onder patiënten die na een MI AP hadden.</li> </ul> <p><b>Opmerking auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oudere studies zijn veelal uitgevoerd onder patiënten toen er nog geen gebruik werd gemaakt van trombolytica waardoor schade na MI groter is en de kans op het nogmaals optreden van MI eveneens vergroot is. In deze studie gebruikten onder patiënten die een CCA gebruikten (nifedipine en diltiazem) 33.7% een trombolyticum. Een trombolyticum leek in de subgroepanalyse echter geen voordeel te geven.</li> </ul> <p><b>Opmerking SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niet gerandomiseerd.</li> <li>• Kortwerkend nifedipine beschermt noch vergroot de kans op MI.</li> </ul>
<p><b>Gecontroleerde klinische studie</b></p>	

<p>Means L, Benken ST, Tesoro EP. Safety of Immediate-Release Nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol. 2016 Nov;68(5):395-399</p> <p><b>Observationeel retrospectieve cohortstudie</b></p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospectieve studie onder 122 patiënten waaraan 371 dosis nifedipine Immediate Release werd toegediend.</li> <li>• Primaire uitkomst is incidentie op nifedipine geassocieerde events zoals aritmie, beroerte, MI</li> <li>• Patiënten werden ingedeeld in een hoog-risicogroep (n=39) als ze een voorgeschiedenis van aritmie, MI, coronaire aandoeningen of beroerte hadden. Bij geen medische historie van bovenstaande werd patiënt ingedeeld in de laag-risicogroep (n=83) waarmee werd vergeleken.</li> <li>• Er werd geen verschil gezien in de incidentie van de bijwerkingen tussen de laag- en hoog-risicogroep:</li> <li>• Een per patiënt incidentie op primaire uitkomsten van 7,3% werd waargenomen, zonder verschil tussen de risicogroepen.</li> <li>• Bij de laag-risicogroep ontstonden de meeste bijwerkingen (80%) na de eerste dosis. Bij de hoog-risicogroep was dit percentage niet-significant lager (25%).</li> </ul> <p><b>Opmerking auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er was verschil tussen de twee patiëntengroepen: de hoog-risicogroep had een hogere leeftijd en hebben een hogere dosering nifedipine gebruikt.</li> <li>• Het aantal toegediende dosissen was in de hoog-risicogroep hoger dan in de laag-risicogroep. Dit kan mogelijk een vertekend beeld geven.</li> <li>• Andere bloeddrukverlagende middelen lijken geen effect te hebben gehad op het ontstaan van bijwerkingen, hoewel door het retrospectieve karakter van de studie het precieze geneesmiddel gebruik van de patiënten niet zeker is.</li> <li>• Door de kleine studiepopulatie en het retrospectieve karakter is het lastig om de werkelijke bijdrage van aritmieën, MI en beroertes te kunnen meten.</li> </ul> <p><b>Opmerking SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Slechts 2 patiënten in de hoog-risicogroep hadden MI in hun voorgeschiedenis.</li> </ul>
---	---

<p>Taniwa T, Miyataka M, Kimura A, Taniguchi M, Hirano Y, Hayashi T, Ishikawa K. Calcium antagonists for secondary prevention of myocardial infarction: is there a need to shift from short-acting to long-acting types? <i>Circ J.</i> 2005 Nov;69(11):1308-14</p> <p><b>Observationeel retrospectief onderzoek</b></p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospectieve studie onder patiënten met een doorgemaakt MI die nifedipine gebruikten (n=1144) of niet (n=1593).</li> <li>• 3dd kortwerkend nifedipine geeft een significant verhoogd risico op een cardiaal event (OR 1.77 95% BI 1.16-2.70) t.o.v. de groep die geen calciumantagonist gebruikt.</li> <li>• 2dd langwerkend nifedipine verhoogt dit risico niet (OR 0.95 95% BI 0.56-1.63).</li> <li>• In de multivariabele analyse naar het ontwikkelen van een cardiaal event (cardiaal overlijden of MI) gecorreleerd aan de halfwaardetijd van calciumantagonisten is gezien dat: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kortwerkend nifedipine (3dd, n=617) het grootste risico geeft (HR 1.45 95% BI 0.93-2.27).</li> <li>○ Nifedipine 2dd (n=527) geeft een HR van 0.68 (95% BI 0.39-1.20).</li> <li>○ Beide resultaten zijn echter niet significant.</li> </ul> </li> </ul>
--	--

<p>Gillman MW, Ross-Degnan D, McLaughlin TJ, Gao X, Spiegelman D, Hertzmark E, Goldman L, Soumerai SB. Effects of long-acting versus short-acting calcium channel blockers among older survivors of acute myocardial infarction. J Am Geriatr Soc. 1999 May;47(5):512-7</p> <p><b>Observationeel retrospectief onderzoek</b></p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospectieve studie onder patiënten ouder dan 65 jaar met een doorgemaakt MI.</li> <li>• Primaire uitkomst: mortaliteit door alle oorzaken en ziekenhuisopname vanwege cardiaal event.</li> <li>• 172 patiënten gebruikten kortwerkend nifedipine (n=139) of nicardipine (n=33) vs. 81 langwerkend nifedipine.</li> <li>• Adjusted RR op overlijden was 0,42 (95% BI 0.21-0.86) wanneer langwerkend nifedipine werd gebruikt vs. een kortwerkende CCA (nifedipine en nicardipine).</li> <li>• Langwerkend nifedipine is geassocieerd met een lager risico op ziekenhuisopname t.o.v. kortwerkend nifedipine en nicardipine. (RR 0,57; 95%BI 0,34-0,94).</li> <li>• Leeftijd (&gt;75 jaar) veranderde het risico op overlijden niet.</li> </ul> <p><b>Opmerking auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doodsoorzaak ontbrak.</li> </ul> <p><b>Opmerking SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onbekend wat het effect van alleen nifedipine was. Het grootste deel van de groep kortwerkende dihydropyridines (139 van 172) gebruikte echter nifedipine.</li> </ul>
<p>Kanzaki H, Miyazaki S, Noguchi T, Yasuda S, Sumida H, Daikoku S, Morii I, Itoh A, Goto Y, Nonogi H. Influence of calcium antagonists on long-term survival of patients treated with coronary angioplasty. Jpn Heart J. 1999 Jan;40(1):11-21</p> <p><b>Retrospectief cohort onderzoek</b></p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten werden na een succesvolle dotterbehandeling behandeld met kortwerkend nifedipine (n=156), langwerkend nifedipine (n=203), diltiazem (n=184), een ander CCA of een combinatie van CCA's (n=17) of geen CCA's (n=23).</li> <li>• Patiënten met acute AP of een MI werden geëxcludeerd.</li> <li>• Er werd geen significant verschil aangetoond tussen kort- of langwerkend nifedipine m.b.t. totaal overleven of het optreden van een cardiaal event (cardiaal overlijden, niet-fataal MI, coronaire bypasschirurgie of dotterbehandeling).</li> </ul> <p><b>Opmerking auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoewel het aantal patiënten niet eerlijk verdeeld was tussen de behandelde groepen en de groep die geen CCA kreeg, is dit voor het uitvoeren van een multivariate analyse niet nodig en beïnvloedt de resultaten daarom niet.</li> </ul>

<p>Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA. 1995 Aug 23-30;274(8):620-5. PubMed PMID: 7637142</p> <p><b>Case-control studie</b></p>	<p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Case-control studie onder patiënten met hypertensie die voor het eerst een MI ontwikkelden (n=623 vs. n=2023 controles: hypertensiepatiënten zonder MI). Patiënten die net gestart waren met CCA of bètablokker zijn geëxcludeerd, omdat dit een risicofactor voor MI is.</li> <li>• Van de cases heeft 28,4% angina pectoris, 8,2% voorgeschiedenis van beroerte, en 41,6% cardiovasculaire aandoening.</li> <li>• Nifedipine (dagelijks dosering 30mg) verhoogde het risico op MI t.o.v. het gebruik van bètablokkers niet significant (adjusted RR 1.31 95% BI 0.85-2.01) onder alle patiënten ongeacht cardiaal verleden.</li> </ul> <p><b>Opmerking SHB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicatie bias: CCA voor andere aandoening dan hypertensie is mogelijk of wordt voorgeschreven wanneer diureticum of bètablokker niet werkt. Gebruik van CCA off-label.</li> </ul>
--	--

## RICHTLIJNEN

<b>Bron</b>	<b>Resultaten/ opmerkingen</b>
NHG standaard Stabiele Angina Pectoris, december 2019	Nifedipine wordt niet aangedragen als calciumantagonist ter behandeling van stabiele AP
NHG standaard Cardiovasculair Risico Mangement juni 2019	Calciumantagonisten (amlodipine of lercanidipine zijn voorkeursmiddelen op basis van kosten) hebben de voorkeur bij een patiënt met AP.
NHG standaard Acut Coronair Syndroom december 2012	Calciumantagonisten hebben niet de voorkeur bij de behandeling van een patiënt met een doorgemaakt MI.

## SPC

<b>Bron</b>	<b>Resultaten/ opmerkingen</b>
-------------	--------------------------------

SPC Nifedipine <i>Centrafarm</i> 24-07-2016	<p><b>4.3 Contra-indicaties</b>          Bij een instabiele angina pectoris en binnen de eerste 4 weken na een acuut myocardinfarct</p> <p><b>4.4 Waarschuwingen</b>          Behandeling met nifedipine, directe afgifte, kan een sterke bloeddrukdaling induceren met reflex tachycardie, wat kan leiden tot cardiovasculaire complicaties.          Zoals met andere vasoactieve verbindingen, treedt met directe afgifte nifedipinepreparaten zeer zelden angina pectoris op (zoals gebleken is uit spontane meldingen), vooral aan het begin van de behandeling. Resultaten uit klinisch onderzoek bevestigen dat aanvallen van een angina pectoris soms voorkomen.</p> <p>Bij patiënten die aan angina pectoris leiden, kan een toename in de frequentie, duur en ernst van angina pectoris-aanvallen optreden, vooral in het begin van de behandeling.          In geïsoleerde gevallen is het optreden van myocardinfarct beschreven. Het was hierbij echter niet mogelijk om dit van het natuurlijk beloop van de onderliggende ziekte te onderscheiden.</p>
--	---

**RISICOFACTOREN**

Risicofactoren	-
----------------	---

	<b>Contra-indicatie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing	Nee	Nee	26 oktober 2020