



Hartfalen: fosfodiësterase-5-remmers

6937

MD: gemiddeld verschil
VO₂: zuurstofconsumptie bij inspanning
PAH: pulmonale arteriële hypertensie
PDE-5-remmer: fosfodiësterase-5-remmer

Datum literatuursearch: 17 januari 2018

CONCLUSIE

In verschillende meta-analyses is geen verergering van hartfalen gerapporteerd.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Uit de literatuursearch blijken de studies onder twee groepen te kunnen worden geschaard:
 1. PDE-5-remmer als behandeling van hartfalen
 2. PDE-5-remmer voor de behandeling van PAH of erectiele disfunctie.
- In dit geval is de literatuursearch beperkt tot de studies waarin PDE-5-remmer wordt onderzocht voor de behandeling van PAH of erectiele disfunctie.
- De studies uit de literatuursearch die zijn geïnccludeerd in een meta-analyse zijn niet afzonderlijk bekeken.

PICO

P(atient)	Patiënt met hartfalen
I(ntervention)	Gebruik van een PDE-5-remmer
C(omparison / Control)	Geen PDE-5-remmer
O(utcome)	Verergering van hartfalen

PUBMED - voldoet niet aan PICO**Zoekterm:**

("Erectile Dysfunction"[Mesh] AND "Heart Failure"[Mesh]) AND "Phosphodiesterase 5 Inhibitors"[Pharmacological Action]

Bron	bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Wu X e.a. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. European Journal of Heart Failure (2014) 16, 444–453	Score 4 n=105	Resultaten - Meta-analyse waarin 6 RCT's zijn geïnccludeerd met in totaal 206 patiënten. Alle patiënten hebben chronisch systolische hartfalen en pulmonale hypertensie. - Er zijn minder ziekenhuisopnames door verslechtering van hartfalen gezien in de sildenafilgroep (3,15%) vergeleken met placebo (12,2%). De RR is 0,29; 95% BI 0.11–0.77. - Sildenafil gaf verbetering van diverse hemodynamische parameters. - De auteurs concluderen dat sildenafil mogelijk verbetering geeft van pulmonale hypertensie bij patiënten met hartfalen. Opmerkingen auteurs: - Verdere studies zijn nodig om de lange termijn effecten van sildenafil vast te stellen.
Zhuang XD, Long M, Li F, Hu X, Liao XX, Du ZM. PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2014 Apr 1;172(3):581-7	Score 4 n=313	Resultaten - Meta-analyse van 9 RCT's waarin sildenafil werd vergeleken met placebo bij patiënten met hartfalen (n = 612). Primaire eindpunt is het optreden van klachten en verbetering van de cardiale functie/ hemodynamie. Secundaire eindpunt is gericht op o.a. LVEF en kwaliteit van leven. - Er is geen verschil gevonden in het optreden van klachten tussen de beide groepen: RR= 1,1, 95%BI = 0,74 -1,65, p=0,41. Hierbij gaat het o.a om overlijden, ziekenhuisopname vanwege verergering hartfalen, optreden aritmie. - De cardiale functie/ hemodynamie uitgedrukt in de maximale zuurstof consumptie (VO₂) werd na 12 maanden follow-up gemeten. Er is een significant toename van de VO₂ in de sildenafilgroep t.o.v. de placebogroep bij patiënten met een gereduceerde ejectiefraction (MD=3,25, 95%BI 2,07-4,42. P=0.00001) maar niet bij patiënten met een gepreserveerde ejectiefraction (MD =0, 95%BI -0,4-0,4), p=1,0). - LVEF: er is een significante verbetering in de sildenafilgroep t.o.v. placebo: MD = 5,43; 95% BI = 3.66-7.20, P0,00001). Dit heeft verder geen invloed op de bloeddruk of hartslag. Opmerkingen auteurs - Mogelijk vertekening van de resultaten door publicatiebias. - In de meeste studies is er sprake van incomplete data en kleine sample-size. Opmerkingen SHB De geïnccludeerde patiënten uit de RCT's hebben te maken met een gereduceerde ejectiefraction of met een gepreserveerde ejectiefraction.

Giannetta E.e.a Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Med. 2014 Oct 20;12:185. doi: 10.1186/s12916-014-0185-3.	Score 4 n=954	Resultaten - Meta-analyse waarin 24 studies zijn geïnccludeerd met in totaal 1622 patiënten. Er is gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van PDE-5-remmers - Het optreden van hartfalen is niet gemeld als bijwerkingen. - Er is verbetering waargenomen van de cardiale index en ejectiefractie. Opmerkingen auteurs - De meta-analyse kent een hoge heterogeniteit. - Bij de helft van de studies is het toewijzen van de therapie en de methode onvoldoende duidelijk beschreven waardoor er kans is op selectiebias. - Bij een aantal RCT's is reporting bias of selectiebias niet uit te sluiten. Opmerkingen SHB Er zijn 24 studies geïnccludeerd, in 9 studies is sprake van hartfalen (n=296). Door de heterogeniteit tussen de studies is het lastig om een goed beeld te krijgen welke effecten een PDE-5-remmer heeft bij de populatie met hartfalen.
Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015 Oct 7;36(38):2565-73.	Score 3 n=26	Resultaten - De studie richt zich op de effect van sildenafil als behandeling van pulmonale hypertensie bij patiënten met hartfalen en gepreserveerd ejectiefractie. - Primair eindpunt: veranderingen in de gemiddelde pulmonale druk (PAP). En secundaire eindpunt o.a. veranderingen in de cardiale output, VO₂. - 52 patiënten met pulmonaire hypertensie en gepreserveerde ejectiefractie (LVEF ≥45%) kregen sildenafil of placebo gedurende 12 weken. - Er zijn geen significante veranderingen gezien in de gemiddelde pulmonale druk uitgedrukt in mmHg onder de sildenafilgroep en placebo, de gemeten veranderingen zijn resp. -2,4 (95%BI -4.5 to -0.3) mmHg en -4.7 (95%BI -7.1 tot -2.3) mmHg. - Er zijn geen significante veranderingen in de cardiale output uitgedrukt in L/min. Deze was na 12 weken in de sildenafilgroep tov baseline -0,4 (95%BI -0.9 -0.1) L/min. versus placebo is -0,2 (95% BI -0.5 - 0.1) L/min (p=0.37). - Maximale VO₂: gemidd.verandering in week 12 tov baseline was 0.2 (95% CI -0.9 - 1.4) mL/min/kg versus 0.7 (95% BI -0.3 -1.6) mL/min/ kg in de placebogroep (P= 0.51). - Gedurende de follow-up is 1 patiënt uit de sildenafilgroep overleden door hartfalen. - Conclusie: er zijn geen significante verbeteringen op de PAP, cardiale output en VO₂ waargenomen met sildenafil. De bijwerkingen zijn in beide groepen vergelijkbaar. Opmerkingen SHB - Studie gesponsord door Pfizer, meerdere auteurs hebben belangenverstrengeling met diverse fabrikanten. - In een vervolgstudie van Liu e.a.(2017)* is gekeken naar secundaire uitkomsten, o.a. effect van sildenafil op de hartstructuur, hartfunctie, kwaliteit van leven. De conclusie is dat sildenafil geen verbetering geeft van de secundaire uitkomsten. [* European Journal of Heart Failure (2017) 19, 116–125]

Bocchi EA, ea. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. Circulation. 2002 Aug 27;106(9):1097-103	Score 3 n=23	Resultaten - De effectiviteit en veiligheid van sildenafil bij mannen met hartfalen werd onderzocht in een prospectieve cross-over studie gedurende 1 maand. - 24 mannen kregen eenmalig 50mg sildenafil of placebo op de dag 1. Op dag 2 stapten de patiënten over op de andere therapie (sildenafil of placebo). Op beide dagen ondergingen de proefpersonen 1 uur na sildenafil of placebo twee testen bestaande uit een lichte en excessieve lich.inspanning waarna o.a. bloeddruk en hartslag werden gemeten. - Sildenafil leidt tot daling van de hartslag en systemische bloeddruk bij lichte lichamelijke inspanning. Tijdens inspanning stijgt de hartslag minder snel onder de sildenafilgebruikers tov placebo.
Katz. SD e.a. Efficacy and Safety of Sildenafil Citrate in Men With Erectile Dysfunction and Chronic Heart Failure. Am J Cardiol 2005;95:36-42	Score 3 n=63	Resultaten - De effectiviteit en veiligheid van sildenafil (25-100mg) bij mannen met hartfalen werd onderzocht in een prospectief dubbelblind placebo gecontroleerd studie gedurende 12 weken. - Bij 6% van de patiënten met sildenafil en 15% in de placebogroep traden cardiovasculaire bijwerkingen op. Deze waren niet gerelateerd aan de behandeling.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG standaard Hartfalen	Geen relevante informatie
Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen 2010	Voorlichting Seksuele activiteit - pagina 10. Fosfodiesterase-5-remmers (bijvoorbeeld sildenafil) kunnen worden voorgeschreven bij patiënten met hartfalen tenzij zij nitraten gebruiken (bewijsniveau 3).noot 30

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Revatio (PAH) 08/12/2017	Rubriek 4.8. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die met een frequentie van $\geq 1\%$ voorkwamen in de sildenafilgroep (gecombineerde doses) waren (...) hartfalen (5,2%) rechts ventriculair falen (2,6%) (...).
Viagra 12/07/2016	Rubriek 4.3. 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).
Cialis 24/05/2017	Rubriek 4.3. patiënten met hartfalen klasse 2 of hoger volgens de New York Heart Association, die in de laatste 6 maanden is opgetreden.
Adcirca (PAH) 24/05/2017	In rubriek 4.4 wordt gemeld dat bepaalde groepen met cardiovasculaire aandoeningen niet in de PAH klinische studies waren opgenomen en klinische gegevens zijn over de veiligheid van tadalafil bij deze patiënten ontbreken, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen.
Levitra 06/04/2017	Rubriek 4.3. 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 of ernstig hartfalen [NYHA III of IV]).

*de fabrikanten waarschuwen voor cardiovasculair risico maar hartfalen wordt niet specifiek genoemd.

	Contra- indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	4 Juni 2018