

Langwerkende calciumantagonisten voor chronisch coronair hartlijden

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van langwerkende calciumantagonisten bij patiënten met chronisch coronair hartlijden?
- **Achtergrond** De resultaten van een meta-analyse (1999) toonden aan dat nifedipine met onmiddellijke vrijstelling of in monotherapie (in het geval van myocardischemie) een hoger risico van angor veroorzaakte¹. Voor de calciumantagonisten met vertraagde vrijstelling was dat niet het geval. Een update van het literatuuronderzoek was nodig.

Analyse

E. Schröder,
P. Chevalier

Referentie

Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:356-65.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE (1966 - augustus 2008)
- raadpleging van referenties van studies en van eerder gepubliceerde meta-analyses.

Geselecteerde studies

- RCT's die het effect evalueren van langwerkende calciumantagonisten bij patiënten met coronair hartlijden, vereiste opvolgingsduur van minimum één jaar, gemiddelde opvolgingsduur van 2,6 jaar (variërend van 1,0 tot 4,9 jaar)
- van de 100 gevonden RCT's beantwoordden er vijftien aan de inclusiecriteria (n=47 694, 17 studie-armen)
- vergelijkingen: tien studies versus placebo (n=7 992) en zeven studies versus andere antihypertensiva (ACE-inhibitoren of bèta-blokkers, n=16 251)
- calciumantagonisten: elf studies met dihydropyridine (nifedipine met vertraagde vrijstelling, amlodipine, felodipine, nisoldipine), vijf studies met niet-dihydropyridines (verapamil met vertraagde vrijstelling, mibefradil).

Bestudeerde populatie

- patiënten met coronair hartlijden: angor, myocardischemie, post myocardinfarct of post percutane angioplastie (naar gelang de studies)
- exclusie: patiënten met matig tot ernstig hartfalen werden vaak uitgesloten (behalve in vier studies).

Uitkomstmeting

- mortaliteit door eender welke oorzaak, cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, CVA, angor, hartfalen.

Resultaten

- zie tabel
- dezelfde resultaten voor dihydropyridines en niet-dihydropyridines

- de resultaten voor calciumantagonisten versus placebo en calciumantagonisten versus een ander antihypertensivum waren vergelijkbaar, behalve significant minder hartfalen met calciumantagonisten versus placebo maar niet versus een ander antihypertensivum.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met coronair hartlijden de toediening van langwerkende calciumantagonisten (al of niet dihydropyridines) gepaard gaat met een vermindering van het risico van CVA, angor en hartfalen. Voor andere cardiovasculaire gebeurtenissen bestaan er geen verschillen in resultaat tussen calciumantagonisten en een ander antihypertensivum of placebo.

Financiering: geen financieringsbron vermeld.

Belangenconflicten: de twee eerste auteurs hebben geen belangenconflicten, de derde auteur ontving vergoedingen van verschillende firma's voor uiteenlopende taken.

Tabel. Relatief risico voor de verschillende uitkomstmaten (met 95% BI) voor calciumantagonisten versus placebo of versus een ander antihypertensivum.

Uitkomstmaat	Relatief risico vs placebo of vs ander antihypertensivum	95% BI
Globale mortaliteit	0,99	0,94 tot 1,05
Cardiovasculaire mortaliteit	1,03	0,95 tot 1,11
Niet-fataal myocardinfarct	0,96	0,87 tot 1,06
Hartfalen	0,86	0,71 tot 1,05
CVA	0,79	0,70 tot 0,89
Angor*	0,82	0,72 tot 0,94

* heterogeniteit tussen de studies

1. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999;33:24-31.
2. O'Toole L. Angina (chronic stable). *Clinical Evidence online*. Search date June 2007.
3. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, et al. NHC-Standaard Stabiele angina pectoris (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:83-95.

4. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts Nu* 2007;36:339-71.
5. Hubens V, Jonckheer P, Laperche J, et al. Cahier de prévention. Le risque cardiovasculaire global. Institut de Médecine Préventive, SSMC.
6. RIZIV. Het doemmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van stabiele angor. Juryrapport. Consensusvergadering, 23 november 2006.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse is correct. De auteurs zochten in verschillende databanken. Twee onderzoekers extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. De evaluatie van de methodologische kwaliteit gebeurde volgens de Jadad-score. De auteurs konden geen publicatiebias aantonen. Ze spoorden **heterogeniteit** op aan de hand van de **Chi²**- en de **I²**-toetsen. De analyse werd uitgevoerd volgens het **fixed** of **random effects** model naargelang de aan- of afwezigheid van statistische heterogeniteit. Voor verschillende variabelen voerden ze sensitiviteitsanalyses uit: de specifiek beoogde pathologie (angor, myocardischemie, post myocardinfarct of post percutane angioplastie), co-morbiditeit (hartfalen, hypertensie) en de klasse van de geëvalueerde calciumantagonisten. De auteurs namen de definitie van coronair hartlijden over van de oorspronkelijke studies maar geven toe dat deze niet altijd identiek was. Soms includeerden ze alleen de studie-armen die voldeden aan de inclusiecriteria. De actieve producten waarmee vergeleken werd waren andere antihypertensiva: bèta-blokkers en ACE-inhibitoren. ACE-inhibitoren zijn strikt genomen geen anti-anginosa. Voor de vergelijking met deze producten was een correctie van de gegevens in functie van de daling van de bloeddrukwaarden nuttig geweest om te achterhalen of het gunstige effect al of niet verband hield met een daling van de bloeddruk.

Resultaten in perspectief

In 1999 verscheen er een meta-analyse van 60 studies (n=3096) die aantoonde dat er geen statistisch significant verschil was tussen nifedipine en een vergelijkingsproduct voor cardiovasculaire gebeurtenissen, angoraanvallen en alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen¹. Het aantal angoraanvallen verhoogde echter wel met nifedipine met onmiddellijke vrijstelling (OR 4,19; 95% BI van 1,41 tot 12,49) en met nifedipine in monotherapie (OR 2,61; 95% BI van 1,30 tot 5,26). De originele studies includeerden echter weinig patiënten (maximum 50 in 80% van de studies) en waren van korte duur.

De hier besproken meta-analyse evalueerde alleen de langwerkende calciumantagonisten. Uit de resultaten kunnen we besluiten dat deze geneesmiddelen in vergelijking met placebo, bèta-blokkers of ACE-inhibitoren, het cardiovasculaire risico niet verhogen. Anderzijds kunnen we geen gunstig effect vaststellen op de prognose (overlijden, infarct). De relatieve risico's bevinden zich dicht bij 1 (geen verschil), maar met smalle betrouwbaarheidsintervallen wat wijst op voldoende precisie en power. Om het risico van CVA te verlagen kan men een NNT van 167 berekenen (berekening door de duiders van deze bijdrage voor alle studies samen en een

behandelingsduur van 1,1 tot 4,9 jaar, betrouwbaarheidsinterval niet aangegeven). In de drie RCT's bij patiënten met hartfalen en met hartfalen als uitkomstmaat, verhoogden calciumantagonisten het risico van verergering van het hartfalen niet. Patiënten met matig tot ernstig hartfalen waren in de meeste andere studies echter uitgesloten, waardoor het moeilijk is om hierover een definitief besluit te trekken. Uit de sensitiviteitsanalyse bleek dat calciumantagonisten voor sommige eindpunten gunstiger resultaten gaven naargelang de beoogde pathologie van de studie (zie vorige paragraaf), maar niet naargelang het type calciumantagonist, waardoor het niet mogelijk is om één specifieke calciumantagonist aan te bevelen.

Deze meta-analyse hield geen rekening met co-behandelingen (statines, aspirine of andere antihypertensiva) die toch essentieel zijn om het globale cardiovasculaire risico te verminderen. Indien in deze meta-analyse een gunstig effect werd vastgesteld van calciumantagonisten voor sommige eindpunten (CVA, angor), dan was dit vaak in associatie met andere behandelingen (bv. bèta-blokkers in 63 tot 80% of statines in 68 tot 83% van de grote studies). Deze meta-analyse hield bij de analyse van de resultaten evenmin rekening met co-morbiditeiten, wegens het ontbreken van individuele gegevens.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van stabiele angor zijn verschillende geneesmiddelenklassen effectief in monotherapie of in associatie: bèta-blokkers, calciumantagonisten en nitraten². De aanbevelingen zijn de laatste jaren geëvolueerd van een aanpak van stabiele angor³ naar een meer globale aanpak van het cardiovasculaire risico^{4,5}. Dat betekent dat naast de symptomatische medicamenteuze behandeling van stabiele angor en een eventuele coronaire arteriële interventie, men alle cardiovasculaire risicofactoren aanpakt en de onderbouwde medicamenteuze therapie opstart, rekening houdende met de symptomen en de co-morbiditeit van de patiënt: anti-aggregantia, hypolipemiserende middelen, met daarnaast ACE-inhibitoren (of sartanen), bèta-blokkers of calciumantagonisten⁶. Rookstop is van primordiaal belang.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat bij stabiele angor langwerkende calciumantagonisten (meestal in co-behandeling) het risico van angor en CVA verminderen. De kortwerkende calciumantagonisten daarentegen verhogen dat risico. Deze vaststelling komt overeen met de huidige aanbevelingen om angor symptomatisch te behandelen met een bèta-blokker en/of een calciumantagonist. De aanpak van het globale cardiovasculaire risico blijft essentieel.