

De β -blokkers bij niet-gecompliceerde arteriële hypertensie.

Hoe staat het met de wetenschappelijke evidentie?

Ben Corteville en Thierry C. Gillebert

Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Universiteit Gent

Briefwisseling:

Professor T.C. Gillebert

Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Universiteit Gent

De Pintelaan, 185

9000 Gent

Tel. + 32 9 332 3481

Fax. + 32 9 332 4432

e.mail: thierry.gillebert@ugent.be

Inhoudstabel

InhoudstabelIn een oogopslag.....	2
In een oogopslag.....	4
Beknopte samenvatting	5
Abstract	6
Afkorting.....	7
Inleiding	8
β -blokkers en richtlijnen voor de behandeling van hypertensie.....	9
β -blokkers een breed gamma van medicijnen	10
β -blokkers als protectieve geneesmiddelen bij hartaandoeningen	11
Waarom staan β -blokkers onder druk?.....	12
1. Het bloeddrukverlagend effect van de β -blokkers.....	12
2. β -blokkers en prognose bij hypertensie	12
2.1 Mortaliteit en cardiovasculaire verwickelingen.....	12
2.2. Cerebrovasculaire protectie	13
2.3. β -blokkers en linker kamerhypertrofie.....	14
3. De gekende bijwerkingen van de β -blokkers.	14
3.1 Algemeen	14
3.2. De metabole bijwerkingen van de β -blokkers	15
β -blokkade bij jong en oud?	17
Besluit.....	17

Referenties	19
Figuren	24
Figuur 1: β -blokkers als antihypertensivum en totale mortaliteit.....	24
Figuur 2: Antihypertensiva en cerebrovasculaire aandoeningen.....	25
Figuur 3: Antihypertensiva en de ontwikkeling van diabetes mellitus	26
Figuur 4: Plaats van de β -blokkers in de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen.....	27

In een oogopslag

De bevoorrechte plaats van β -blokkers in de behandeling van niet-gecompliceerde hypertensie wordt omstreden. Het zijn zwakkere antihypertensiva die onvoldoende scoren op harde eindpunten. Zij hebben veel nevenwerkingen en zijn diabetogeen.

Word count: 30

Beknopte samenvatting

Gedurende ruim twintig jaar hebben de richtlijnen over arteriële hypertensie aangeraden om β -blokkers voor te schrijven als eerste keuze, naast diuretica. Deze voorkeur is het voorwerp geworden van een niet te stuiten controverse. Dit artikel behandelt deze controverse, en ontwikkelt een kritisch overzicht van recente onderzoeksresultaten en meta-analyses over de behandeling van arteriële hypertensie met β -blokkers. De β -blokkers beschermen de patiënt minder goed tegen cerebrovasculaire accidenten dan andere antihypertensiva. Zij bieden geen bescherming op het gebied van totale mortaliteit en op coronaire verwikkelingen. De β -blokkers zijn diabetogeen: niet enkel in combinatie met diuretica maar ook zonder. Zij scoren zwakker dan andere antihypertensiva in de correctie van orgaanaantasting zoals linker ventrikel hypertrofie. De bijwerkingen van de β -blokkers hebben een weerslag op de levenskwaliteit. Herziening van de recent verschenen literatuur geeft weer dat bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie er een tekort is aan informatie, een afwezigheid van evidentie om het gebruik van β -blokkers als monotherapie of eerste lijn behandeling te ondersteunen. Dit is bijzonder van toepassing op de meer bejaarde populatie. Dit neemt niet weg dat β -blokkers niet weg te denken zijn bij verwikkelde hypertensie, na myocardinfarct, bij hartfalen en bij ritmestoornissen.

Word count 190

Abstract

Hypertension guidelines have proposed β - blockers and diuretics as a first line therapeutic option for over 20 years. This point of view is increasingly controversial. The present contribution provides a critical review of recent experimental data and meta-analyses on treatment of hypertension with β -blockers. β -blockers carry an increased risk of new-onset diabetes mellitus in combination with diuretics and in monotherapy. Cerebrovascular protection provided by β -blockers is weaker than with other antihypertensive drugs. Accumulating evidence hasn't confirmed protection in the field of total mortality and cardiovascular diseases. The β -blockers are suboptimal in reducing left ventricular hypertrophy. Many side effects of beta-blockers affect quality of life. Review of recent literature leads to the conclusion that there isn't sufficient data and no solid evidence to support the use of β -blockers as monotherapy or as first line treatment, especially not in the elderly population. However, this doesn't preclude the predominant place of beta-blockers in complicated hypertension, after myocardial infarction, in congestive heart failure and in the presence of arrhythmias.

Word count 155

Afkortingén

ACE-I	angiotensine converting enzyme inhibitor
ARB	angiotensine receptor blokker
CCB	calcium channel blokker, calcium antagonist
CVA	cerebrovasculair accident, beroerte
LV	linker ventrikel
RAS	renine-angiotensine-systeem

Inleiding

Hypertensie is een belangrijke oorzaak van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Hypertensie wijst op een gemeten bloeddruk boven 140/90 mm Hg. Op jongere leeftijd zijn zowel systolische als diastolische bloeddruk belangrijk. Vanaf de vijfde decade plafonneert de diastolische bloeddruk en vanaf de zevende decade daalt deze zelfs (1). Dit is het gevolg van de verstijving van de grote vaten. In deze omstandigheden blijft de systolische bloeddruk haar prognostische waarde behouden en wijst daarbij een lagere diastolische bloeddruk op een slechtere prognose. Het doel van antihypertensieve behandeling is het verlagen van de bloeddruk tot een meer aanvaardbare waarde, waardoor de gevolgen van hypertensie worden beperkt. De algemene streefwaarde is lager dan 140/90 mm Hg. Bij diabetici en in secundaire preventie gaat men zelfs lager tot 130/80 mm Hg (2). Hypertensie leidt tot toegenomen mortaliteit, cerebrovasculaire accidenten (CVA), coronaire syndromen, hartfalen, dissecties van de aorta, nierinsufficiëntie, perifeer vasculair lijden, retinaschade en retinabloedingen, cerebrale microbloedingen. Dezen worden in de literatuur omschreven als harde eindpunten. De meest prominente verwikkeling van hypertensie is het CVA.

In de jaren 70 bestond de farmacologische aanpak van hypertensie uit diuretica en β -blokkers, naast medicaties die in onbruik zijn geraakt. De β -blokkers verlagen de bloeddruk en zijn cardioprotectief, zodat zij op grote schaal werden aangewend. Het liberaal gebruik van diuretica en β -blokkers past bovendien in een gezonde politiek van kostenbesparing en wordt door de overheid sterk aangemoedigd. Met de komst van nieuwere antihypertensiva en de publicatie van talrijke gerandomiseerde studies, is de evidentie om diuretica te gebruiken bij arteriële hypertensie overeind gebleven, ten minste indien langwerkende (vb. chlorthalidone) diuretica in voldoende hoge dosis worden gebruikt (3). De evidentie om β -blokkers als eerste keuze te weerhouden komt sterk verzwakt uit recente studies en meta-analyses. Meta-analyses zijn bijzonder nuttige methoden om de statistische kracht te verhogen. Zij laten evenwel niet toe de patiëntenpopulaties goed te omschrijven, zoals bij voorbeeld een stratificatie volgens leeftijd. Meta-analyses hebben ook beperkingen en zijn niet evenwaardig aan een studie waarbij twee producten of twee strategieën head-to-head worden uitgetest.

β-blokkers en richtlijnen voor de behandeling van hypertensie

In 1977 stelt de Amerikaanse JNC (Joint National Committee) voor om de behandeling van hypertensie in stappen door te voeren. Een eerste stap is een thiazide-diureticum. Zeven jaar later beslist de derde JNC richtlijn dat β-blokkers evenwaardig zijn aan de diuretica in de eerstelijns behandeling van arteriële hypertensie. In de daaropvolgende 20 jaar blijft deze denkwijze onveranderd: diuretica, β-blokkers en hun combinatie zijn eerste keuze.

Op welke gegevens berusten deze richtlijnen? Eerst en vooral moet een antihypertensivum de bloeddruk verlagen. De β-blokker verlaagt inderdaad de bloeddruk, maar minder dan de andere antihypertensiva (4). Bij het vergelijken van verschillende strategieën om de bloeddruk te verlagen moet men de gevolgen van het bloeddrukverlagend effect -op zich- onderscheiden van de “pleiotrope” effecten van de medicatie (5). Pleiotrope effecten staan onafhankelijk van de bloeddrukverlaging en zijn eigen aan een bepaalde klasse. Ten tweede hebben de β-blokkers hun cardioprotectief effect overtuigend bewezen na myocardinfarct en bij hartfalen (zie verder). Ten derde zouden talrijke studies op hypertensie de efficiëntie van de β-blokkers hebben aangetoond. Dit wordt bekrachtigd door de meta-analyse van gerandomiseerde studies van Psaty in 1997 (6): de auteurs besluiten uit de tot dan toe verschenen studies dat er voor diuretica en β-blokkers in de behandeling van hypertensie de meeste evidentie is. Deze studie benadrukt echter wel dat de medicaties gecombineerd in lage dosissen moeten worden toegediend om zo de bijwerkingen van beide geneesmiddelen te minimaliseren. Bij de meta-analyse van Psaty zijn wel kanttekeningen te maken. De meeste vroegere studies vergeleken een medicament met placebo en niet onderling. In deze studies werden meer dan twee derden van de patiënten behandeld met de combinatie diuretica en β-blokkers. Er werd niet apart onderzocht wat de harde eindpunten waren voor diuretica, voor β-blokkers en voor de combinatie (7). Een leuke analogie wordt gemaakt met gin-tonic: het is niet omdat gin-tonic tot levercirrose kan leiden, dat tonic hiervoor verantwoordelijk is. De gegevens over ACE-I, ARB en langwerkende CCB waren toen schaars. De auteurs stonden op dat ogenblik onder de indruk van de nadelige effecten van kortwerkende dihydropiridinen zoals nifedipine (8).

Reeds in de jaren 90 verschenen de eerste kritische bedenkingen in de literatuur. De Britisch Medical Research Council (BMRC) studie bij bejaarden toonde aan dat, in tegenstelling tot diuretica, β-blokkers niets uithaalden op harde eindpunten, enkel een zwak en niet-significant effect op CVA. Deze studie benadrukte dat deze bevindingen bevestigd werden door andere

studies (9). Aanvullende meta-analyses werden ondernomen en stemmen gingen op dat de β -blokkers niet langer als eerste keuze zouden voorgeschreven worden bij hypertensie, vooral niet bij oudere patiënten (10).

In de richtlijnen zien wij een evolutie, maar ook accentverschuivingen tussen de US, UK en EU.

US richtlijnen. In de zesde (1997) en de zevende JNC richtlijnen (2003) (11) worden nuances aangebracht op de vroegere houding. Volgens JNC-7 dient men bij de behandeling van patiënten met hypertensie eerst diuretica op te starten. Deze visie wordt beïnvloed door de opzienbare resultaten van het langwerkend diureticum chlorthalidone in de ALLHAT studie (12). De andere klassen mogen overwogen worden als eerste keuze en dit voornamelijk in aanwezigheid van organische pathologie zoals hartfalen, myocardiinfarct, diabetes, chronisch nierlijden en CVA, en in combinatie vanaf stadium II van hypertensie. Deze richtlijn impliceert dus nog steeds dat β -blokkers als tweede keuze evenwaardig zijn aan CCB, ACE-I en ARB's.

UK richtlijnen. De NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) en de BHS (Britisch Hypertension Society) hebben ons in 2006 verrast met baanbrekende richtlijnen (13). De β -blokkers worden geweerd als eerste keuze bij hypertensie omwille van hun diabetogeen effect, in combinatie met diuretica maar ook zonder diuretica. Bij jongeren raden deze richtlijnen ACE-I of ARB's aan als eerste keuze. Bij ouderen raden zij CCB of diuretica aan.

EU richtlijnen. De Europese Vereniging voor Hypertensie en de Europese Vereniging voor Cardiologie (ESH-ESC) geven in hun richtlijnen van 2003 nog steeds de voorkeur aan een behandeling met β -blokkers, naast thiazide diuretica. Maar in de richtlijnen van 2007 is er een drastische wijziging van de filosofie (14). Deze richtlijnen laten de keuze van de klasse antihypertensiva over aan het oordeel van de behandelende arts (alle 5 klassen kunnen gebruikt worden in de eerste lijn) en vermelden met nadruk dat β -blokkers, voornamelijk in combinatie met diuretica, minder aangewezen zijn bij metabool syndroom en verhoogd risico op diabetes type II.

β -blokkers een breed gamma van medicijnen

β -blokkers is de benaming van een groep cardiale medicijnen met een diversiteit in functies en toepassingen. Bepaalde eigenschappen kunnen van belang zijn: het zijn de cardioselectiviteit (β_1 selectiviteit), de intrinsieke sympaticomimetische activiteit, de hydrofiliteit en het vasodilaterend

vermogen (onder meer de α -blokkade) (15). De klassieke β -blokkers van tweede generatie (atenolol, bisoprolol, metoprolol) zijn min of meer β_1 -selectief, en hebben geen intrinsieke sympaticomimetische activiteit. Zij verschillen onderling op het gebied van selectiviteit, werkingsduur en op het gebied van de stabiliteit van de bloeddrukverlaging. Op deze gebieden scoort de meest bestudeerde β -blokker, atenolol, minder goed. Aan een dosis van 100 mg per dag is het product maar voor 80% β_1 selectief. Er is dus minder β_2 gemedieerde vasodilatatie, vanwaar de mindere bloeddrukdaling en metabole problemen ter hoogte van het spierweefsel (16). Atenolol werkt te kortdurend en dekt het stijgen van de bloeddruk in de vroege ochtend onvolledig (17). De β -blokkers van de derde generatie (nebivolol, carvedilol) zijn vasodilaterend en hebben minder of geen metabole nevenwerkingen (18;19).

β -blokkers als protectieve geneesmiddelen bij hartaandoeningen

De bewezen protectieve eigenschappen van de β -blokkers bij meerdere cardiovasculaire aandoeningen hebben mede hun plaats in de richtlijnen voor de behandeling van arteriële hypertensie historisch bepaald. De β -blokkers zijn, in associatie met de ACE-I (of de ARB), de hoeksteen geworden van de behandeling van chronisch hartfalen (20). Tal van studies (met carvedilol, metoprolol, bisoprolol en nebivolol) tonen dat chronische β -blokkade een reductie van de mortaliteit (30%) en morbiditeit als gevolg heeft, alsook een verbetering van de symptomen en het algemeen welzijn van de patiënt. Na myocardinfarct worden de β -blokkers gedurende een tweetal jaar voorgeschreven. Zij verminderen de mortaliteit na myocardinfarct en hun gebruik in deze indicatie staat als een paal boven water. Indien de hartfunctie verminderd is worden zij levenslang aangeraden (21). De β -blokkers zijn de eerstelijnsbehandeling voor chronische stabiele angor pectoris (22). Het gebruik van β -blokkers bij angor pectoris en een normale hartfunctie is een uitzondering op deze regel. Hier betreft het een symptomatische behandeling zonder evidentie voor harde eindpunten. CCB doen het hier minstens even goed maar zonder de nevenwerkingen van toename van de insulineresistentie, gewichtstoename, bronchoconstrictie, verminderde inspanningstolerantie en seksuele disfunctie (23). De peroperatieve toediening van β -blokkers aan coronaire patiënten en aan hoogrisicopatiënten, die niet-cardiale chirurgie ondergaan, voorkomt peroperatieve en postoperatieve verwikkelingen. De β -blokkers zijn in de perioperatieve periode cardioprotectief, maar kunnen gepaard gaan met meer CVA's, bradycardie en hypotensie (24). Zij mogen niet preoperatief gestopt worden. Zij worden best voldoende op

voorhand opgestart, te starten met een lagere dosis. De UK Prospective Diabetes Study Group behandelde patiënten met diabetes mellitus en hypertensie. Een strikte controle van de bloeddruk werd nagestreefd en dit wierp zijn vruchten af. Of deze controle bekomen werd met een behandeling op basis van atenolol of captopril maakte niets uit. Wij situeren deze studie bij de behandeling van meer geavanceerde hartaandoeningen, waar meer antihypertensiva nodig zijn en waar het cardioprotectief effect van de β -blokkers tot uiting zal komen (25).

De β -blokkers hebben als klasse II antiaritmica een cruciale rol in het voorkomen van ritmestoornissen, in het bijzonder van ventriculaire ritmestoornissen en plotse cardiale dood bij patiënten met een sterk verminderde ejectiefractie (26).

Waarom staan β -blokkers onder druk?

1. Het bloeddrukverlagend effect van de β -blokkers.

De β -blokkers verlagen de bloeddruk vergeleken met placebo. Maar wanneer het bloeddrukverlagend effect van de β -blokkers vergeleken wordt met andere antihypertensiva, dan blijken zij minderwaardig te zijn. In de STOP-hypertensie studie bijvoorbeeld, was de bloeddrukcontrole met een β -blokker (atenolol, metoprolol, pindolol) slechts half zo goed als met een diureticum (7;27). Dit zou dan ook vertaald worden in een verminderde efficiëntie op de harde eindpunten (zie later). De recent gepubliceerde CAFE studie toonde aan dat voor een zelfde bloeddrukverlaging, conventioneel gemeten aan de arm, de centrale bloeddruk in de aorta meer daalt met ACE-I, ARB, CCB dan met β -blokkers (28). Dit heeft te maken met een verschillende farmacologische invloed op gereflecteerde golven, die mogelijks gedeeltelijk toe te schrijven is aan de vertraging van de hartfrequentie. Meer en meer gaan wetenschappers uit van het standpunt dat juist deze centrale bloeddruk in de aorta voorspellend is voor cerebrovasculaire en coronaire verwikkelingen. Hierdoor meent de arts op basis van de gemeten bloeddruk soms ten onrechte dat de bloeddruk onder controle is.

2. β -blokkers en prognose bij hypertensie

2.1 Mortaliteit en cardiovasculaire verwikkelingen

In 2005 was atenolol het vierde meest voorgeschreven medicament in de VS. Het leeuwendeel van deze voorschriften was voor de indicatie hypertensie. Desondanks kan geen evidentie

aangebracht worden dat de toediening van β -blokkers bij hypertensie de morbiditeit of mortaliteit patiënten vermindert. Figuur 1 toont dat de β -blokkers geen vermindering met zich meebrengen van de totale mortaliteit, wanneer vergeleken met placebo (29). In de MRC studie bij oudere mensen zijn de β -blokkers niet enkel ondoeltreffend, maar wanneer ze aan diuretica worden toegevoegd wordt het nuteffect van de diuretica aangetast (9). Vergelijkbare grafieken werden gepubliceerd voor coronaire aandoeningen en cardiovasculaire mortaliteit (29). De MRC studie is wel een oudere studie bij ernstige hypertensie en met een streefwaarde voor systolische bloeddruk van 150-160 mm Hg.

In zijn meta-analyse stellen Bradley et al. dat β -blokkers minder goed scoren op tal van eindpunten dan inhibitoren van het RAS en dan de CCB. Wanneer ze vergeleken worden met diuretica zijn zij evenwaardig, maar worden zij slechter verdragen (30). Wanneer de β -blokkers vergeleken worden met andere klassen van antihypertensiva op het eindpunt totale mortaliteit, geven de meta-analyses een niet-significante trend in het voordeel van de andere antihypertensiva (29). Deze meta-analyses berusten vooral op de grote ASCOT-BPLA studie, waarbij de langwerkende perindopril (+ amlodipine) vergeleken werden met de kortwerkende atenolol (+hydrochlorothiazide) (31) en in minder mate op de LIFE studie waarbij losartan vergeleken werd met atenolol (32).

2.2. Cerebrovasculaire protectie

De cerebrovasculaire verwikkelingen worden op de eerste plaats veroorzaakt door de systolische bloeddruk. Het gebruik van β -blokkers doet de bloeddruk dalen en geeft een daling van het risico op een CVA van 16% tot 22%, wanneer vergeleken met placebo (33). Wanneer de cerebrovasculaire eindpunten van de β -blokkers vergeleken worden met de eindpunten van andere antihypertensiva, dan zijn de resultaten van β -blokkers minder goed. Dit wordt geïllustreerd in figuur 2 uit de meta-analyse van Lindholm et al., waarbij het eindpunt CVA vergeleken wordt tussen een antihypertensieve behandeling met een β -blokkers en tussen een behandeling met een ander antihypertensivum (34). De Cochrane analyse verfijnt deze bevinding per klasse (29): de β -blokkers scoren vooral minder goed op het eindpunt CVA wanneer zij vergeleken worden met RAS-inhibitoren of CCB. In vergelijking met diuretica is er enkel een trend in het voordeel van de diuretica. De resultaten kunnen afhankelijk zijn van de β -blokker of van het diureticum dat gebruikt wordt. De meeste studies gebruikten atenolol als beta-blokker. Of

bisoprolol, carvedilol of nebivolol beter scoren op harde eindpunten, kunnen wij niet zeggen, omdat er onvoldoende evidentie bestaat op basis van gerandomiseerde klinische trials.

2.3. β -blokkers en linker kamerhypertrofie

Van alle antihypertensiva zijn de β -blokkers het minst doeltreffend om de hypertrofie van het linker ventrikel, als gevolg van de hypertensie, te reduceren (35). Dit wordt overtuigend bevestigd in de LIFE studie (36). Het gebruik van β -blokkers voor het reduceren van de massa van het linker ventrikel wordt derhalve in vraag gesteld.

3. De gekende bijwerkingen van de β -blokkers.

3.1 Algemeen

In hypertensie wordt de inspanningscapaciteit aangetast door morfologische en functionele veranderingen van hart en vaten (37). Ook is de systolische bloeddruk een belangrijke determinant van de myocardiale relaxatie, van de vuldrukken en van inspanningsgebonden kortademigheid (38;39). Onder een behandeling met β -blokkers voelen patiënten zich frequent vermoeid en kunnen zij fysieke inspanningen minder goed aan. De inspanningscapaciteit hangt voor een deel af van een adequaat functionerend sympathisch stelsel. Niet-selectieve β -blokkers zoals propranolol verminderen de inspanningscapaciteit. Nieuwere β -blokkers scoren op dit vlak beter. Bisoprolol doet het even goed als de CCB nitrendipine, die op gebied van inspanningscapaciteit neutraal is (40). In tegenstelling tot atenolol, vermindert nebivolol de inspanningscapaciteit van vrijwilligers niet (41).

Algemene ongewenste effecten van β -blokkers zijn draaierigheid, moeheid, slaapstoornissen, visuele hallucinaties, depressie, wazig zicht, dromen en nachtmerries, broncho-obstructie, exacerbatie van psoriasis en perifere vasculaire bijwerkingen zoals koude extremiteiten, Raynauds fenomeen, erectie- en orgasmenstoornissen. Daarbij komen nog cardiovasculaire nevenwerkingen, zoals vertraagde AV-geleiding en AV-blok, hartfalen, verergeren van anafylactische reacties met de antagonisatie van het effect van adrenaline (15)

In de UKPDS studie bleven 78% van de captopril Group en 65% van de atenolol Group hun medicatie innemen (25). In een meta-analyse van gerandomiseerde studies haakten 80% meer patiënten af met β -blokkers dan met diuretica en haakten 41% meer patiënten af met een β -blokker dan met een ACE-I of een ARB (30). In de Cochrane meta-analyse zijn er in vergelijking

met β -blokkers minder mensen die afhaken met diuretica en inhibitoren van het RAS (29). Voor de CCB is de vergelijking minder duidelijk: de ASCOT-BPLA toont een voordeel voor amlodipine (31), maar de ELSA studie toont geen voordeel voor lacidipine (42).

3.2. De metabole bijwerkingen van de β -blokkers

3.2.1 Gewichtstoename

Het gebruik van β -blokkers gaat gepaard met een systematische gewichtstoename. De weinige studies over hypertensie, waarin men ook aandacht had voor het gewicht van de patiënten, geven bij het gebruik van β -blokkers een gewichtstoename van gemiddeld 1 tot 2 kg (43). Deze zou het gevolg zijn aan de verlaging van de metabole activiteit met 10% en ook door andere effecten op het energiemetabolisme, zoals verstoring van het lipidenstelsel en diabetogene effecten (44). Deze gewichtstoename heeft dan op zichzelf een diabetogene en bloeddrukverhogende invloed (45). Deze nare bijwerking wordt niet met alle β -blokkers waargenomen. Zo is er gewichtstoename met metoprolol, maar niet met carvedilol (46).

3.2.2. Serumlipiden

De inname van β -blokkers leidt tot een stijging van de triglyceriden, een stijging van de LDL cholesterol en een daling van de HDL cholesterol. Deze lipidenstoornissen komen veel minder voor met vasodilaterende β -blokkers zoals β -blokkers met intrinsieke sympathische activiteit (die dan weer niet cardioprotectief zijn) en β -blokkers van de derde generatie zoals carvedilol en nebivolol (47). Ook diuretica geven stoornissen in het lipidenmetabolisme, namelijk een relatieve stijging in het cholesterolgehalte, meer specifiek de low-density lipoproteïnes (LDL). De richtlijn om de combinatie β -blokkers-diuretica te geven bij een initiële, primaire hypertensie, kan ongunstige gevolgen hebben ten aanzien van het lipidenprofiel van de patiënt. Dit blijkt uit de prospectieve ALPINE studie waarbij oude antihypertensiva, diuretica (thiazide) en β -blokkers (atenolol), werden vergeleken met nieuwere antihypertensiva (RAS inhibitoren en CCB) (48).

3.2.3. Insulineresistentie en diabetes mellitus

β -blokkers verhogen de insulineresistentie en kunnen bij voorbeschikte patiënten diabetes mellitus uitlokken. Bij het vroegtijdig stoppen van een diabetogene medicatie is de toestand nog reversibel. Mogelijke mechanismen zijn de gewichtstoename, de verminderde β -gemedieerde insuline vrijstelling door de pancreatische cellen en een verminderde capillaire doorbloeding van

de spieren met insuline resistentie als gevolg (7). Deze verminderde capillaire doorbloeding van de spieren kan verband houden met gebrekkige selectiviteit en partiële β_2 -blokkade. Figuur 3 toont resultaten uit de meta-analyse van Elliott en Meyer, waarbij de standaard van de vergelijking de (diabetogene) thiazide diuretica zijn (49). Volgens deze en vergelijkbare gegevens zijn ARB's en in mindere mate ACE-inhibitoren protectief, CCB's neutraal, diuretica en β -blokkers diabetogeen. Vooral het gecombineerd gebruik van β -blokkers en diuretica is berucht voor de ontwikkeling van diabetes (New onset diabetes, NOD). Bijvoorbeeld toonde de ALPINE studie dat de combinatie thiazide diuretica en β -blokkers (atenolol) op het voorkomen van diabetes slechter scoorde dan de combinatie van ARB (candesartan) met CCB (felodipine) (48). Dit leidde tot de kernachtige titel van Lionel Opie "Old antihypertensives, new diabetes" (50).

Hoewel er nog steeds gedebatteerd wordt over de al dan niet slechtere prognose van medicamenteus geïnduceerde diabetes (NOD) ten opzichte van spontane diabetes, kan men er niet aan voorbijgaan dat dit in elk geval een slechtere prognose inhoudt (51). De meeste gerandomiseerde studies lopen over zes jaar of minder en kunnen het gevaar van de gevolgen van medicamenteus gefaciliteerde diabetes onderschatten, gezien de gevolgen vooral op zeer lange termijn voelbaar worden. Een observationele studie van hypertensieve patiënten over 28 jaar (52) wijst er op dat 20% van de hypertensieven diabetes ontwikkelen en dat behandeling met β -blokkers een van de determinanten is in de multivariaat analyse. Deze nieuwe NOD gaat gepaard met een duidelijk slechtere cardiovasculaire prognose. De gezondheidseconomische consequenties van de behandeling van een chronische aandoening zoals diabetes en zijn lange termijn complicaties in het micro- en macrovasculair gebied met daarenboven een asymptomatische en chronische aandoening zoals hypertensie, kunnen zware gevolgen hebben voor de gezondheid en de gemeenschap (44).

Niet alle β -blokkers zijn even diabetogeen. Dit bewijst een studie die carvedilol met metoprolol vergelijkt bij hypertensieve patiënten en diabetes mellitus type II, die allen met een inhibitor van het RAS behandeld waren (19). Het resultaat van deze studie toont een toegenomen insulineresistentie en een gestegen hemoglobine A1c bij de diabetici die behandeld werden met metoprolol, terwijl deze wijziging niet aanwezig was bij de patiënten onder carvedilol. Ook nebivolol komt voordeliger uit de hoek dan metoprolol (53). Op gebied van insuline resistentie lijkt nebivolol evenwaardig aan de ACE-I enalapril (18).

B-blokkade bij jong en oud?

Er is een onderscheid in de fysiopathologie van hypertensie bij jong en oud. Dus dient ook de therapie zich hieraan aan te passen. In een vroegtijdig stadium van hypertensie kan een verhoogde sympathische activiteit vastgesteld worden, die in verband wordt gebracht met insulineresistentie en gewichtstoename (54). Dit gaat gepaard met hoofdzakelijk een stijging van de diastolische bloeddruk, die men blijft zien tot de zesde levensdecade. Deze bloeddrukstijging houdt verband met een verhoogde perifeer arteriële weerstand en een verhoogde BMI (55). Vanaf de zesde levensdecade evolueert het profiel van arteriële hypertensie naar een stijging van de systolische druk en van de polsdruk als gevolg van de verstijving van de grote vaten met verlies van de windketeleigenschappen (56). Hiermee wordt bedoeld dat de aorta minder uitzet gedurende de systole (dit leidt tot verhoging van de systolische bloeddruk) en minder elasticiteit vertoont gedurende de diastole (dit leidt tot een verlaging van de diastolische bloeddruk). Het logisch gevolg is om beneden de 55 jaar een behandeling op te starten met een ACE-I en vanaf de zevende decade met een CCB of een diureticum. Waar wij β -blokkers (zonder metabole en andere nevenwerkingen) zouden kunnen aanwenden bij jongere hypertensieven om de sympathische hyperactiviteit te controleren, zijn zij op oudere leeftijd zeker en vast niet aangewezen zoals ook blijkt uit de resultaten van de MRC studie (9;57). Overeenkomstig hiermee stelden de onderzoekers van de LIFE studie vast dat een hogere polsdruk gebonden was aan een slechtere prognose in de atenolol groep, maar veel minder in de losartan groep (58).

Besluit.

Als wij kijken naar de onze bevolking, met name naar de inwoners van Erpe-Mere en Nieuwerkerken die 35 tot 55 jaar oud zijn (Asklepios studie), dan zien wij dat 24% van de vrouwen en 34% van de mannen aan hypertensie lijden (59). Deze prevalentie neemt toe met de leeftijd. Jarenlang hebben β -blokkers samen met de diuretica de kop gescheerd in de nationale en internationale richtlijnen ter behandeling van hypertensie. De laatste tien jaar is daar een fundamentele wijziging in gekomen. Men is de β -blokker (voornamelijk atenolol) gaan viseren, omwille van een onvoldoende bloeddrukdaling, omwille van negatieve metabole invloeden, de vele bijwerkingen, maar het meest nog omwille van de gebrekkige protectie tegen het optreden

van een CVA, en de afwezigheid van meetbare effecten op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit. Met andere woorden, antihypertensiva met dergelijke resultaten voldoen niet als voorkeurspreparaat voor de behandeling van essentiële hypertensie. Bijgevolg voelen een groeiend aantal wetenschappers de nood aan om de richtlijnen voor de behandeling van hypertensie aan te passen teneinde de verwikkelingen op lange termijn van hypertensie beter te voorkomen.

Bij een ongecompliceerde hypertensie zouden sommige β -blokkers niet meer mogen voorgeschreven worden als eerste keuzepreparaat. Of dit zo is voor alle β -blokkers, namelijk voor langwerkende en zeer selectieve β -blokkers (bisoprolol) of voor de β -blokkers met vasodilaterende eigenschappen (carvedilol, nebivolol), blijft een onbeantwoorde vraag, wegens het gebrek aan gerandomiseerde studies. Dit neemt niet weg dat β -blokkers in het therapeutisch arsenaal zullen opgenomen worden indien de bloeddruk met de combinatie van andere antihypertensiva niet volledig onder controle geraakt (Figuur 4). Ook zijn de β -blokkers onvervangbaar na myocardinfarct, bij hartfalen, bij ritmestoornissen en bij de behandeling van angor pectoris.

Referenties

Reference List

- (1) FRANKLIN SS, GUSTIN W, WONG ND, LARSON MG, WEBER MA, KANNEL WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-315.
- (2) GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSEN K, BOYSEN G, BURELL G, CIFKOVA R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414.
- (3) MESSERLI FH, BANGALORE S. Antihypertensive efficacy of aliskiren: is hydrochlorothiazide an appropriate benchmark? *Circulation* 2009; 119: 371-373.
- (4) HANSSON L. Treatment of Hypertension and the J Curve. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999; 1: 136-140.
- (5) STAESSEN JA, WANG JG, THIJS L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
- (6) PSATY BM, SMITH NL, SISCOVICK DS, KOEPESELL TD, WEISS NS, HECKBERT SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
- (7) BANGALORE S, MESSERLI FH, KOSTIS JB, PEPINE CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 563-572.
- (8) FURBERG CD, PSATY BM, MEYER JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
- (9) MRC WORKING PARTY. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
- (10) MESSERLI FH, GROSSMAN E, GOLDBOURT U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-1907.
- (11) CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL, JR., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

- (12) ALLHAT TRIAL. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
- (13) SEVER P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 61-63.
- (14) MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536.
- (15) BCFI-CBIP. Beta-blokkers. *Gecommentariëerd geneesmiddelenrepertorium* Ed Malotiaux J M 2008; 39-44.
- (16) DEARY AJ, SCHUMANN AL, MURFET H, HAYDOCK SF, FOO RS, BROWN MJ. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2002; 20: 771-777.
- (17) NEUTEL JM, SMITH DH, RAM CV, KAPLAN NM, PAPADEMETRIOU V, FAGAN TC, et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med* 1993; 94: 181-187.
- (18) KAISER T, HEISE T, NOSEK L, ECKERS U, SAWICKI PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-1403.
- (19) BAKRIS GL, FONSECA V, KATHOLI RE, MCGILL JB, MESSERLI FH, PHILLIPS RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.
- (20) DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G, MCMURRAY JJ, PONIKOWSKI P, POOLE-WILSON PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
- (21) VAN DE WERF F, BAX J, BETRIU A, BLOMSTROM-LUNDQVIST C, CREA F, FALK V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
- (22) FOX K, GARCIA MA, ARDISSINO D, BUSZMAN P, CAMICI PG, CREA F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
- (23) OPIE LH, COMMERFORD PJ, GERSH BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 2006; 367: 69-78.

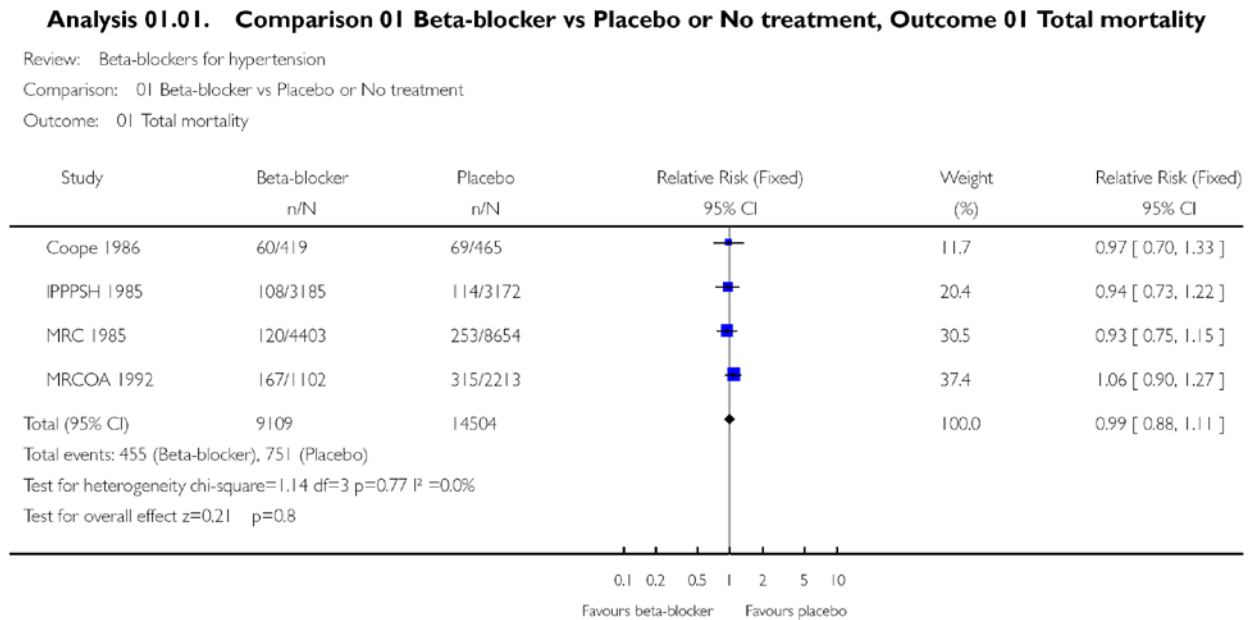
- (24) BOERSMA E, POLDERMANS D. Beta blockers in non-cardiac surgery: haemodynamic data needed. *Lancet* 2008; 372: 1930-1932.
- (25) UK POSPECTIVEDIABETES STUDY GROUP. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
- (26) ARSHAD A, MANDAVA A, KAMATH G, MUSAT D. Sudden cardiac death and the role of medical therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 420-438.
- (27) DAHLOF B, LINDHOLM LH, HANSSON L, SCHERSTEN B, EKBOM T, WESTER PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
- (28) WILLIAMS B, LACY PS, THOM SM, CRUICKSHANK K, STANTON A, COLLIER D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
- (29) WIYSONGE CS, BRADLEY H, MAYOSI BM, MARONEY R, MBEWU A, OPIE LH, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002003-Review.
- (30) BRADLEY HA, WIYSONGE CS, VOLMINK JA, MAYOSI BM, OPIE LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-2141.
- (31) DAHLOF B, SEVER PS, POULTER NR, WEDEL H, BEEVERS DG, CAULFIELD M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- (32) DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, DE FU, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- (33) COLLINS R, MACMAHON S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-298.
- (34) LINDHOLM LH, CARLBERG B, SAMUELSSON O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1553.
- (35) DAHLOF B, PENNERT K, HANSSON L. Regression of left ventricular hypertrophy--a meta-analysis. *Clin Exp Hypertens A* 1992; 14: 173-180.
- (36) OKIN PM, DEVEREUX RB, JERN S, KJELDSSEN SE, JULIUS S, NIEMINEN MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684-690.
- (37) LIM PO, MACFADYEN RJ, CLARKSON PB, MACDONALD TM. Impaired exercise tolerance in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 41-55.

- (38) GILLEBERT TC, LEITE-MOREIRA AF, DE HERT SG. Relaxation-systolic pressure relation. A load-independent assessment of left ventricular contractility. *Circulation* 1997; 95: 745-752.
- (39) WARNER JG, JR., METZGER DC, KITZMAN DW, WESLEY DJ, LITTLE WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1567-1572.
- (40) BRION R, CARRE F, VERDIER JC, PONCELET P, DOUARD H, PAGE E, et al. Comparative effects of bisoprolol and nitrendipine on exercise capacity in hypertensive patients with regular physical activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 78-83.
- (41) VAN BORTEL LM, VAN BAAK MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 239-247.
- (42) ZANCHETTI A, BOND MG, HENNIG M, NEISS A, MANCIA G, DAL PC, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-2427.
- (43) PISCHON T, SHARMA AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2: 275-280.
- (44) MESSERLI FH, BANGALORE S, JULIUS S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706-2715.
- (45) COLDITZ GA, WILLETT WC, ROTNITZKY A, MANSON JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-486.
- (46) MESSERLI FH, BELL DS, FONSECA V, KATHOLI RE, MCGILL JB, PHILLIPS RA, et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007; 120: 610-615.
- (47) BELL DS, BAKRIS GL, MCGILL JB. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2008; [Epub ahead of print].
- (48) LINDHOLM LH, PERSSON M, ALAUPOVIC P, CARLBERG B, SVENSSON A, SAMUELSSON O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-1574.
- (49) ELLIOTT WJ, MEYER PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-207.
- (50) OPIE LH, SCHALL R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-1458.
- (51) DAVEY SG, BRACHA Y, SVENDSEN KH, NEATON JD, HAFFNER SM, KULLER LH. Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 313-322.

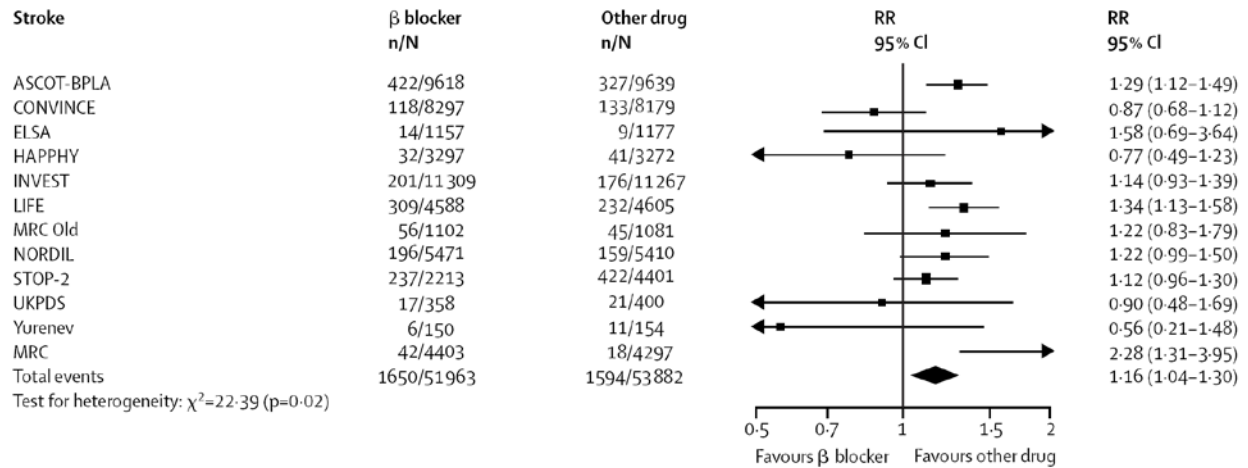
- (52) ALMGREN T, WILHELMSSEN L, SAMUELSSON O, HIMMELMANN A, ROSENGREN A, ANDERSSON OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *J Hypertens* 2007; 25: 1311-1317.
- (53) CELIK T, IYISOY A, KURSAKLIOGLU H, KARDESOGLU E, KILIC S, TURHAN H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-596.
- (54) JULIUS S, MAJAHALME S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med* 2000; 32: 365-370.
- (55) FRANKLIN SS, PIO JR, WONG ND, LARSON MG, LEIP EP, VASAN RS, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121-1127.
- (56) SEGERS P, RIETZSCHEL ER, DE BUYZERE ML, STERGIOPULOS N, WESTERHOF N, VAN BORTEL LM, et al. Three- and four-element Windkessel models: assessment of their fitting performance in a large cohort of healthy middle-aged individuals. *Proc Inst Mech Eng H* 2008; 222: 417-428.
- (57) CRUICKSHANK JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007; 120: 10-27.
- (58) FYHRQUIST F, DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, et al. Pulse pressure and effects of losartan or atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2005; 45: 580-585.
- (59) RIETZSCHEL ER, DE BUYZERE ML, BEKAERT S, SEGERS P, DE BACQUER D, COOMAN L, et al. For the Asklepios investigators. Rationale, design, methods and baseline characteristics of the Asklepios Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 179-191.

Figuren

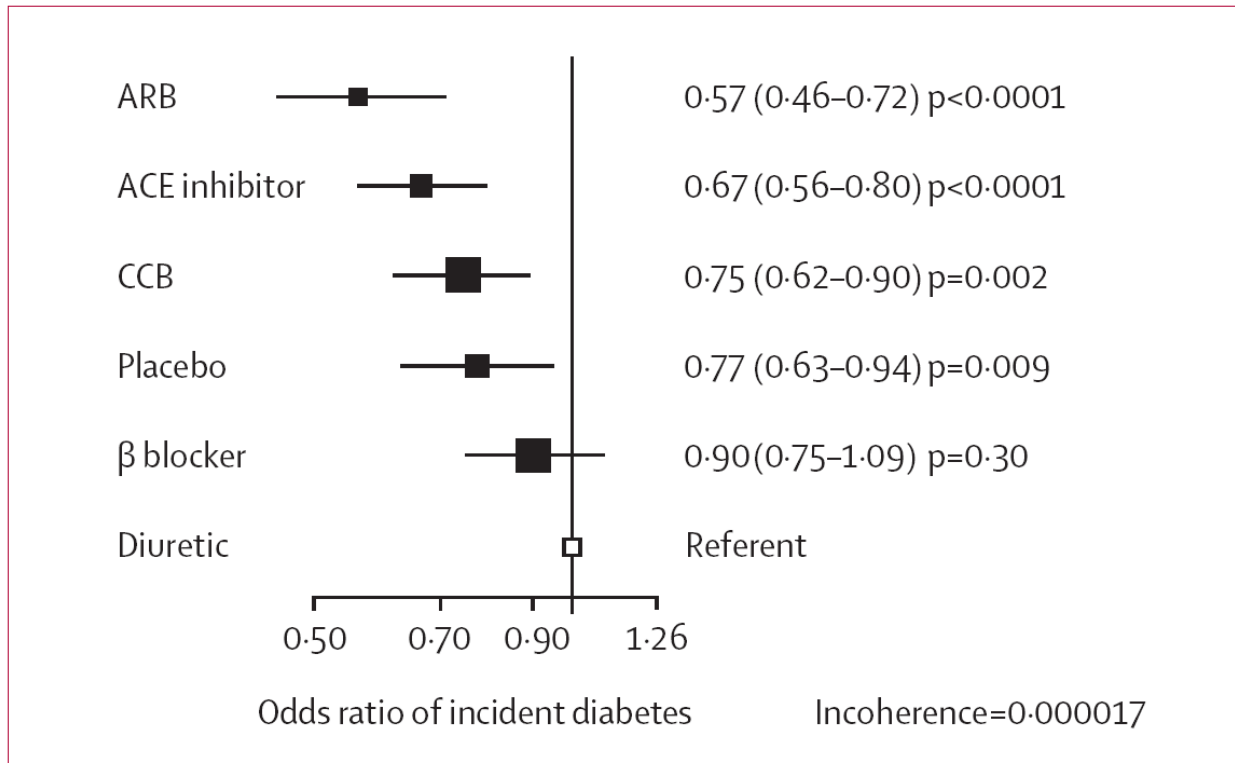
Figuur 1: β -blokkers als antihypertensivum en totale mortaliteit



Uit deze “Cochrane review” blijkt dat de β -blokkers als antihypertensivum de mortaliteit van de behandelde patiënten niet beïnvloedt. Overgenomen van Wiysonge et al. (29) met toelating.

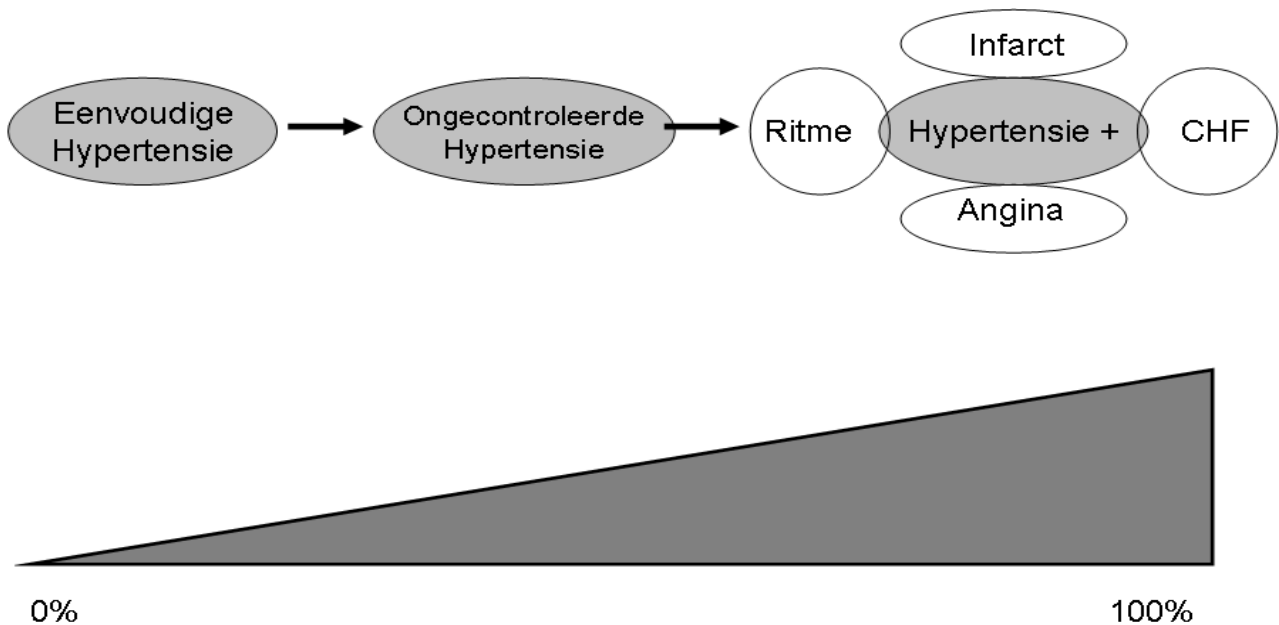
Figuur 2: Antihypertensiva en cerebrovasculaire aandoeningen

Als alle weerhouden studies in een meta-analyse worden samengevoegd (total events) scoren de andere antihypertensiva duidelijk beter dan de β -blokkers. Overgenomen uit Lindholm et al. (34) met toelating. De gebruikte β -blokkers waren atenolol, propanolol, metoprolol, oxprenolol en pindolol.

Figuur 3: Antihypertensiva en de ontwikkeling van diabetes mellitus

Meta-analyse van 22 studies en meer dan 140.000 patiënten. In deze analyse worden de klassen antihypertensiva vergeleken met diuretica (thiazide) als referentie. De grootte van symbolen is evenredig met het aantal patiënten die diabetes ontwikkelen. Overgenomen uit W. J. Elliott and P. M. Meyer (49) met toestemming.

Figuur 4: Plaats van de β -blokkers in de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen



Bij patiënten met onverwikkelde hypertensie zullen β -blokkers zelden als eerste keuze aangewend worden. Indien de hypertensie onvoldoende behandeld wordt met diuretica, inhibitoren van het RAS en CCB is er zeker ruimte voor β -blokkers. Zij worden onvervangbaar in de latere stadia van de ziekte, na myocardinfarct, bij hartfalen, bij ritmestoornissen en bij angor pectoris. (Naar Bangalore et al. (7))

