

University of Groningen

Diltiazem in cardiological practice

van Dijk, Rinse Bokko

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1991

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van Dijk, R. B. (1991). *Diltiazem in cardiological practice: An evaluation six years after introduction*. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

References

1. Beasley R, Smith DA, McHaffie DJ. Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br.Med.J.*1985; 290:9-11.
2. Roth A, Harrison E, Mitani G et al. Efficacy and safety of medium-and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986; 73:316-324.
3. Steinberg JS, Katz RJ, Bren G et al. Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and during exercise. *J.Am.Coll.Cardiol.*1987; 9:405-409.
4. Lang R, Klein HO, Weiss E et al. Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest* 1983; 3:491-498.5. Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E. Calcium-channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. *Ann.Int.Med* 1980; 93:886-904.
6. Waller PC, Pearce GL, Rawson NSB, Wilton LV, Inman WHW. Post-marketing surveillance of diltiazem by prescription-event monitoring. *Pharmaceut.Med.*1990;4:7. Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur.Heart J.*1988; 9:777-781.
8. David D, DiSegni E, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. *Am.J.Cardiol.*1979; 44:1378-1382.
9. Klein HO, Puzner H, DiSegni E, David D, Kaplinsky E. The beneficial effects of verapamil in chronic atrial fibrillation. *Arch.Intern.Med.*1979; 139:747-749.
10. Lang R, Klein HO, Weiss E, et al. Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest* 1983; 83:491-499.
11. Lang R, Klein HO, DiSegni E, et al. Verapamil improves exercise capacity in chronic atrial fibrillation: double-blind cross-over study. *Am.Heart J.* 1983; 105:820-825.
12. Maniardi LM, Hariman RJ, McAllister RG, Bhargam V, Surawicz B, Shabetai R. Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil. *Circulation* 1978; 57:366-372.
13. Lewis BS, Metha AS, Gotsman MS. Immediate hemodynamic effects of verapamil in man. *Cardiology* 1975; 60:366-376.
14. Schwartz JB, Keefe D, Kates RE, Kirstein E, Harrison DC. Acute and chronic pharmacodynamic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation* 1982; 65:1163-1170.
15. Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists:nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am.J.Cardiol.*1980; 46:1047.16. Schrage BR, Pina I, Brangi M, Appellwhite S, Segueira R, Chahine RA: Diltiazem, digoxin interaction? *Circulation* 1983; 68(suppl.III):III-368.
17. Boden WE, More G, Sharma S, Bough EW, Korr KS, Shulman RS. Does high-dose diltiazem increase serum digoxin levels? *J.Am.Coll.Cardiol.*1985; 5:419.
18. Elkayam U, Parikh K, Torkan B, Weber L, Cohen JL, Rahimtoola SH. Effect of diltiazem on renal clearance and serum concentration of digoxin in patients with cardiac disease. *Am.J.Cardiol.*1985; 55:1393.
19. Atwood JE, Myers JN, Sullivan MJ, Forbes SM, Pewen WF, Groelicher VF. Diltiazem and exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest* 1988; 92:20-25.
20. Lundström T, Rydén L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *Jacc* 1990; 16:86-90.
21. Subramanian VB. Calcium antagonists in chronic stable angina pectoris. Amsterdam: Excerpta Medica, 97-116, 217-229, 1983.
22. McMahon FG. Management of essential hypertension. The new low-dose era. 2nd ed. Mount Kisco, NY Futura Publishing, 393-424, 1984.
23. Moser M. Calcium entry blockers for systemic hypertension. *American Journal of Cardiology* 59, 115A-121A, 1987.

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift was om te komen tot een plaatsbepaling van de calcium antagonist diltiazem bij de behandeling van patiënten met stabiele angineuze klachten en andere cardiale ischaemische syndromen. Diltiazem kwam 6 jaar geleden op de Nederlandse markt; een late (re)-evaluatie van dit antiangineuze middel leek nuttig om de volgende redenen.

Er zijn de laatste jaren veel resultaten van onderzoek met dit middel bekend geworden, met name ook van vergelijkende studies met andere veel gebruikte anti-angineuze medicamenten. Tevens is er meer bekend over eventuele positieve parallel effecten van het medicament, het bijwerkingsprofiel en ook over de effectiviteit bij andere dan strikt stabiel angineuze syndromen.

Om bovenstaande evaluatie te kunnen doen werd gebruik gemaakt van eigen onderzoeksresultaten, van resultaten van onderzoek van anderen en tenslotte van marktgegevens van de in Nederland gebruikte antiangineuze medicamenten.

In het eerste hoofdstuk worden een aantal epidemiologische feiten van ischaemische hartziekten in Nederland vermeld. De plaats die anti-angineuze middelen innemen bij de behandeling van patiënten met stabiele angineuze klachten wordt samengevat. Door beperkte gezondheidszorgbudgetten, een toenemende vergrijzing van de bevolking en betere medische voorzieningen wordt de verwachting uitgesproken dat meer en meer patiënten voor medicamenteuze behandeling van hun angineuze klachten in aanmerking zullen komen in de toekomst.

In de volgende hoofdstukken (2, 3 en 4) wordt de medicamenteuze behandeling van de verschillende ischaemische hartaandoeningen behandeld. Elk hoofdstuk behandelt de toepassingen van één van de drie belangrijkste antiangineuze medicamentgroepen, te weten calcium antagonisten, nitraten en betabloekers. Verschillen in werkingsmechanismen van calcium antagonisten, nitraten en betabloekers worden behandeld als ook hun klinische effectiviteit en de frequentie en aard van eventueel optredende bijwerkingen.

In hoofdstuk 2 wordt het calciummetabolisme van het myocard, de cardiovasculaire effecten van calcium antagonisten en de toepassing van de verschillende soorten calcium antagonisten in cardiale ischaemische syndromen samengevat. Bij de behandeling van het onderwerp wordt steeds de nadruk gelegd op de onderzoeksresultaten van studies met diltiazem. Er wordt gesteld dat alle beschikbare calcium antagonisten bewezen anti-angineuze effecten hebben, zowel in stabiele angina pectoris als ook in variant angina. Geen positief effect is aangetoond van (mono)drug behandeling van instabiele angina pectoris met calcium antagonisten. In de secundaire preventieve behandeling (na een myocardinfarct) zijn met name van verapamil en diltiazem goede effecten op de incidentie van major events en een daling in de mortaliteit in bepaalde patiëntengroepen aangetoond. Tot dusver is geen klinisch belangrijk cardioprotectief effect van individuele calcium antagonisten aangetoond. Duidelijke verschillen in bijwerkingsprofielen bestaan tussen de individuele calcium antagonisten.

Diltiazem veroorzaakt duidelijk minder bijwerkingen dan middelen als verapamil en nifedipine.

In hoofdstuk 3 wordt dezelfde indeling gevolgd als in hoofdstuk 2 en zijn de nitraten onderwerp van discussie. Met name het probleem van de nitraattolerantie wordt behandeld. In hoofdstuk 4 worden de verschillende aspecten van behandeling met betabloekers belicht; de hoge incidentie van bijwerkingen bij gebruik van betabloekers wordt toegelicht.

Een probleem dat inherent is aan de behandeling met zowel nitraten als betabloekers wordt benadrukt: de bijwerkingen die deze medicamenten veroorzaken, hangen direct samen met hun antiangineus werkingsmechanisme. Bij nitraten is het de hoofdpijn die veel mensen plaagt, veroorzaakt door het vasodilerend effect van het nitraat; bij betabloekers zijn het de brady-aritmieën, de vermoeidheidsgevoelens enz., die optreden als gevolg van de door betablokade geïnduceerde verlaging in hartfrequentie (en cardiac output).

In hoofdstuk 5 worden de resultaten van eigen onderzoek met diltiazem samengevat. In onze eerste studie werden de effecten van diltiazem in vergelijking met de in Nederland meest voorgeschreven betabloeker (metoprolol) bij patiënten met stabiele angina pectoris bestudeerd. De conclusie van de studie was dat 4xdaags 60 mg. diltiazem op zijn minst even effectief was als 2xdaags 100 mg. metoprolol en dus een goed alternatief leek voor het laatste middel.

In een tweede studie werden de effecten van een slow release vorm van diltiazem (diltiazem-CR) vergeleken met de effecten van metoprolol bij de behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris. Beide middelen werden in een 2xdaags doseringsschema gegeven. Het bleek dat beide medicamenten effectief waren in het reduceren van het aantal angineuze aanvallen, doch dat de inspanningsduur alleen duidelijk toenam tijdens behandeling van diltiazem. Waarschijnlijk was dit het gevolg van het feit dat er bij de gebruikte doseringsschemata vlak voor de inspanningstest wel een effectieve diltiazem plasmaspiegel gemeten werd, doch dat de metoprolol plasmaspiegel op dit moment bij alle patiënten subtherapeutisch was. Dit zou belangrijk kunnen zijn omdat voor eventuele "cardioprotectieve" effecten van anti-angineuze medicamenten een therapeutische spiegel gedurende het gehele etmaal van belang zou kunnen zijn.

In een derde protocol bestudeerden we de mechanismen van intraveneus toegediend diltiazem in patiënten met geïnduceerde angineuze klachten op de hartcatheterisatie afdeling. Ischaemie werd geïnduceerd door middel van een zgn. pacing stress tests. Tevens werd gebruik gemaakt van een gecomputeriseerd systeem waarmee het mogelijk was om on line van slag tot slag drukgegevens en linker ventrikel volume metingen (met behulp van een Nuclear Stethoscope) op te slaan. Door middel van deze techniek was het mogelijk om druk-volumelussen van de linker ventrikel te construeren. Het bleek dat diltiazem een positief effect had op de klachten tijdens het pacen, op haemodynamische variabelen en systolische en diastolische linker kamerfunctie-parameters. De gevonden positieve antiangineuze effecten van diltiazem zullen met name het gevolg zijn geweest van de arteriële vaatverwijding van het medicament in combinatie met de verbetering van de vroege relaxatie van de hartkamers. Deze effecten zijn tegengesteld aan de effecten van betabloekers; betabloekers zullen met name de linker kamer ejection fractie en de dp/dt max verlagen en het anti-angineuze effect zal vooral tot stand komen door de sterke negatief chronotrope eigenschappen van deze medicamenten.

In een experimentele studie met ratten werd gekeken naar de primair preventieve (en cardioprotectieve) effecten van zowel metoprolol als diltiazem. Er werden 2 groepen ratten bestudeerd: ratten met normale harten en ratten waarbij een ligatie van de aorta abdominalis was verricht, waardoor een hypertrofie van het hart was geïnduceerd. Alle harten werden 3 weken lang voorbehandeld met placebo, diltiazem of metoprolol. Na deze voorbehandeling werden de harten in een geïsoleerde hartopstelling volgens Langendorf verder bestudeerd. Haemodynamische parameters en ATP catabolieten in de sinus coronarius werden bepaald vooraf en tijdens ischaemie en na reperfusie. Het bleek dat in de harten van normale ratten er een tendens was tot minder uitwas van ATP katabolieten in die ratten die waren voorbehandeld met diltiazem. Echter in de hypertrofische harten werden de beste resultaten gevonden in de harten van ratten die geen actieve voorbehandelingsperiode hadden gehad. De conclusie was dat zowel metoprolol als diltiazem negatief interfereerde met de natuurlijke aanpassingsmechanismen die werden geïnduceerd door een kunstmatig aangelegde aortastenose. Een primair preventief effect van de medicamenten kon in deze studie niet worden aangetoond.

In een volgende studie werd de toepassing van diltiazem in een ander indicatiegebied bestudeerd. Daar zowel diltiazem als ook verapamil duidelijke invloeden hebben op de atrioventriculaire geleiding werden beide medicamenten vergeleken bij de behandeling van patiënten met chronisch atriumfibrileren. Inspanningstesten en 24uurs ECG registraties werden gebruikt bij de evaluatie van het effect van de medicamenten. Tevens werd er gelet op het voorkomen en de ernst van de bijwerkingen. Het bleek dat diltiazem even effectief was als verapamil in het reguleren van de hartfrequentie tijdens inspanning en in het dagelijkse leven van deze patiëntengroep. Beide medicamenten gaven aanleiding tot nogal wat bijwerkingen in deze kleine groep patiënten. Er was een trend naar meer "vervelende" bijwerkingen bij de behandeling met verapamil.

In hoofdstuk 6 worden marktgegevens van anti-angineuze middelen en post marketing surveillance data van diltiazem behandeld. Een sterke toename in het marktaandeel van calcium antagonisten is zichtbaar over de afgelopen 5 jaar, terwijl minder nitraten worden voorgeschreven. Kijken we naar de individuele calcium antagonisten, dan blijkt dat er een sterke toename is in het marktaandeel van diltiazem. Verreweg de meeste diltiazem in dit land wordt voorgeschreven door de cardiologen alhoewel ook huisartsen meer en meer dit middel gaan voorschrijven. Calcium antagonisten zijn in Nederland gemiddeld wat hoger geprijsd dan de verkrijgbare betabloekers en nitraten. Er wordt aangegeven dat bij het vergelijken van prijzen ook de effect/bijwerking ratio in beschouwing moet worden genomen. Behandeling met een medicament dat zeer weinig bijwerkingen veroorzaakt en zeer effectief is in "monodrug" behandeling van een bepaalde aandoening kan onafhankelijk van de kosten van het medicament uiteindelijk "goedkoop" zijn, doordat geen additionele medicamenteuze therapie nodig is, er geen extra bezoeken aan de huisarts hoeven te worden afgelegd vanwege bijwerkingen enz. enz. In het laatste gedeelte van hoofdstuk 6 worden gegevens over bijwerkingen van diltiazem genoemd die zijn verkregen uit een grote post marketing surveillance studie uit Engeland. De bijwerkingen van dit middel komen slechts in een zeer gering percentage van de patiënten voor.

In het laatste hoofdstuk van het proefschrift (hoofdstuk 7) wordt informatie uit de voorgaande hoofdstukken samengevat. De gebrachte gegevens tesamen vormen de reëvaluatie van

diltiazem 6 jaar na introductie op de Nederlandse markt. Gebaseerd op al deze gegevens wordt een flow-chart gepresenteerd met behandelingsvoorstellen voor "monodrug" behandeling van verschillende groepen patiënten met stabiele angineuze klachten.

Vanwege het bewezen effect van diltiazem in "monodrug" behandeling van patiënten met stabiele angineuze klachten, het milde bijwerkingenprofiel, de mogelijkheid om met diltiazem therapeutische plasma spiegels gedurende 24 uur per etmaal te houden en de afwezigheid van tolerantie-inductie op de lange termijn, dient diltiazem als eerste keus medicament voorgeschreven te worden bij patiënten met ongecompliceerde angina pectoris. Bij patiënten met angineuze klachten en andere cardiale afwijkingen is diltiazem een goed middel bij die patiënten die recentelijk een non-Q-wave infarct doormaakten (secundaire preventie) of bij patiënten die tevens supraventriculaire ritmestoornissen bezitten. Het medicament is effectief en niet gecontraïndiceerd bij de behandeling van patiënten met angineuze klachten en een matig gestoorde linker kamerfunctie. Bij patiënten met stabiele angineuze klachten en ook andere niet cardiale ziekten zoals CARA, diabetes mellitus, perifere vaatstoornissen en een afgenomen nierfunctie lijkt diltiazem ook een goed eerste keus medicament.

Hoewel de positie van diltiazem bij de behandeling van patiënten met stabiele angineuze klachten tamelijk duidelijk is, is er verder onderzoek nodig om de juiste plaats van diltiazem bij de behandeling van instabiele angina pectoris en van het acute infarct (in combinatie met thrombolytica) vast te stellen. Tevens dient nog nader onderzoek te volgen naar klinisch relevante cardioprotectieve effecten en is een preventief effect van diltiazem op de progressie van atherosclerose nog niet aangetoond.

Los van de hierboven staande specifieke uitspraken over verschillende aspecten van de calcium antagonist diltiazem is de algemene conclusie van dit proefschrift, dat een tweede, late (re)-evaluatie van werkingsmechanisme, effecten, bijwerkingen en kosten van een medicament gebaseerd op uitgebreid klinisch onderzoek en marktgegevens een nuttig middel lijkt om te komen tot een nadere plaatsbepaling van het medicament in de behandeling van bepaalde ziekte entiteiten. Hiernaast kan een dergelijke evaluatie punten die nog nader onderzoek behoeven aan het licht brengen.

Dankwoord

Al vrij snel nadat ik Prof. K.I. Lie ontmoette (1983) werd mij door hem te verstaan gegeven dat de tijd rijp geacht werd me te gaan beraden op een mogelijk onderwerp voor een toekomstige promotie. In de periode direct hierop volgend werden mij "spontaan" een aantal onderwerpen van zijn kant voorgehouden, waarvan onderzoek met de calcium antagonist diltiazem de laatste was. Op dat moment was diltiazem net in Nederland geregistreerd als antiangineus middel en gepubliceerde onderzoeksresultaten uit Amerika waren veelbelovend. Gedurende de afgelopen jaren ben ik steeds met het promotie-onderwerp meegegroeid; de poliklinische studies werden gedaan in de periode dat ik nog veel op de polikliniek zat, de haemodynamische studie toen ik reeds op de hartcatheterisatie-afdeling werkzaam was. De rattenstudie werd gedaan tussen de bedrijven door en met substantiële hulp van Jurrien de Boer en Egbert Scholtens; de economische bespiegelingen vonden plaats in de tijd dat ik vanwege mijn functie op de hartcatheterisatie-afdeling meer oog moest krijgen voor zaken als budgettering en andere financieel economische items.

In al die verschillende fasen waarin stukjes van mijn proefschrift tot stand kwamen heb ik hulp gehad van talloze mensen.

Allereerst wil ik mijn promotor Prof.Dr. K.I. Lie noemen.

Beste Henk, al die jaren door wist je de generatoren die de proefschrift energie moesten leveren weer op te starten, zodat na perioden dat andere zaken me opeisten steeds weer gewerkt kon worden aan de promotie. Naast je begeleiding ben ik je dankbaar voor het feit dat het binnen onze afdeling mogelijk bleek dat ik me de eerste maanden van dit jaar goeddeels met mijn promotie-onderwerp kon bezighouden.

Eveneens gaat mijn dank uit naar mijn tweede promotor Prof.Dr. H. Wesseling.

Beste Harry, ik dank je voor je vriendelijke en deskundige manier van begeleiding met name in de eindfase van het proefschrift. Je bijna vaderlijke opmerkingen in de kantlijn waren vaak vol humor en hadden altijd het gewenste resultaat, nl. dat ze zeer ter harte werden genomen.

Zonder de hulp van mijn twee referenten Wiek van Gilst en Paul Blanksma had dit proefschrift (als dat het ooit was geworden) er volledig anders uit gezien. Ik dank jullie voor jullie deskundige begeleiding en de tijd die jullie aan mij en mijn geschriften hebben besteed. Het was een genoegen door jullie te worden "geholpen".

De volgende mensen dank ik voor hun hulp bij het patiëntgerichte onderzoek:

Harry Crijns, Els Pieper, Ebo de Muick, Jan Posma, Milou Pentinga. Ik dank jullie voor wat jullie mij belangeloos uit handen namen.

Rob van der Wal dank ik voor zijn specialistische aandacht voor de economisch getinte passages in het proefschrift.