

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
McCourty JC. Br J Clin Pharmac 1988;25:349-57.	propranolol + verapamil	toename AUC propranolol van 837 naar 1389 ng.h/ml en Cmax van 117 naar 227 ng/ml; enkele malen brady-aritmie, oa uitlopend op 'atruventriculaire dissociatie'; kinetiek verapamil ongewijzigd door propranolol	3B
Eisenberg JNH. Postgrad Med J 1984;60:705-6.	metoprolol + verapamil	voorbijgaande bradycardie 44/min, Wenckebach type AV-block, 2 uur na 2e gift verhoogde dosis metoprolol 100 mg (was 50 mg 2dd); patiënt (46) gebruikte tevens verapamil 80 mg 3dd en zo nodig nitroglycerine. Bradycardie verdween binnen 6 uur na staken verapamil. Metoprolol gehandhaafd, start nifedipine 10 mg 3dd. Ondanks behandeling bleef angina aanhouden, bleek stenosis van linker anterior descending arterie, dit is behandeld met angioplastie. Auteurs: it is possible that verapamil alone may have had this effect but previous work suggests this is unusual, particularly at low oral doses. It is always possible that impaired conduction is due to ischaemia. Wenckebach type AV block is, however, usually associated with disease of the right coronary artery but in our case this was subsequently shown to be normal and dominant. This suggests that the conduction disturbance was entirely due to drugs.	1E
Keech AC. Eur J Clin Pharmacol 1988;35:363-6.	atenolol + verapamil	toename atenolol AUC en Cmax door verapamil bij 5 van 10 patiënten; geen wijziging in AUC/Cmax bij de andere 5 patiënten; verschillen zijn zeer variabel, range in wijziging Cmax -20 tot +104% en AUC -10 tot +112%; overall voor de 10 patiënten geen statistisch significante wijziging in AUC/Cmax atenolol, tenzij genormaliseerd naar dosis verapamil in mg/kg. PR-interval 189 (met) en 164 ms (zonder verapamil); verschillen in min. pulse rate, systolische/diastolische bloeddruk klein. Bij 2 patiënten is ook gekeken naar effect bij iv atenolol: afname renale klaring >25%. Regime: 2 armen: voortzetting combinatie óf staken verapamil over 10-14 dagen; metingen bij steady state gedurende minstens 1 week, daarna crossover; range dosis atenolol 25-100 mg 3dd, verapamil 80-160 mg 3dd. Patiënten:10 langdurig op atenolol + verapamil.	3A 3B

Keech AC. Am J Cardiol 1986;58:551-2.	metoprolol + verapamil	studie: crossover bij 10 patiënten op de combinatie. metoprolol met vs zonder verapamil: AUC 1467 vs 1107 ng*h/ml (33%) Cmax 267 vs 189 ng/ml (41%) min. pulse rate 48 vs 54 bpm min. systolische bloeddruk 119 vs 134 mm Hg PR-interval 205 vs 185 ms Kinetische verschillen zijn zeer variabel, range in wijziging Cmax 3-205% en AUC 0.1-288%. Regime: 2 armen: voortzetting combinatie óf staken verapamil; metingen bij steady state gedurende minstens 1 week, daarna crossover; range dosis metoprolol 25-100 mg 3dd, verapamil 80-160 mg 3dd. Patiënten: 9 langdurig op metoprolol+verapamil, en 1 patiënt die 48 uur vóór de studie was gestart op de combinatie; deze laatste is teruggetrokken wegens collaps na 5 dagen.	3B
McLean AJ. Am J Cardiol 1985;55:1628-9	atenolol + verapamil metoprolol + verapamil	casus/crossover studie naar effect verapamil bij vrouw (59) op atenolol+verapamil en uiteindelijk metoprolol+verapamil. Atenolol met vs zonder verapamil: AUC 15654 vs 17475 ng*h/ml (n.s.) bloeddruk 180/120 vs 190/120 mm Hg Metoprolol met vs zonder verapamil: AUC 1505 vs 837 ng*h/ml bloeddruk 150/100 vs 180/120 mm Hg Regime: meting bloeddruk en spiegels bij atenolol + verapamil (1), verapamil is afgebouwd (2), vervolgens atenolol vervangen door metoprolol (3), uiteindelijk is verapamil toegevoegd (4). Auteurs: geen wijziging kinetiek atenolol.	-- 3B
Murdoch DL. Br J Clin Pharmacol 1991;31:323-32.	propranolol + verapamil	2 dubbelblinde gerandomiseerde crossover studies met 6 vrijwilligers; een naar effect van herhaalde toediening propranolol op oraal/iv verapamil single dose; en een naar effect van combinatie na single en herhaalde orale toediening. Single dose, combinatie: toename Cmax propranolol van 0.068 naar 0.119 ng/ml en AUC van 458 naar 538 ng*h/ml; afname orale klaring verapamil van 8.1 naar 6.9 l/h. Herhaalde toediening: effect veel minder aanwezig, Cmax propranolol van 0.148 naar 0.156 ng/ml en AUC van 1076 naar 1331 ng*h/ml; orale klaring verapamil van 7.2 naar 6.7 l/h. Méér dan additief effect combinatie op systolische bloeddruk in rust rechttop. Additief effect verapamil en propranolol op PR interval, hartslag, AV-geleiding. Auteurs: resultaten bieden weinig bewijs voor kinetische/dynamische interactie bij vrijwilligers. De meeste hemodynamische responses op de combinatie komen door additive effecten. De kleine kinetische interactie is waarschijnlijk niet relevant voor de farmacodynamische wijzigingen.	3A 3B
Hunt BA. Clin Pharmacol Ther 1990;47:584-91.	propranolol + verapamil	studie bij 12 vrijwilligers; met verapamil: afname klaring d-propranolol 32% en 1-propranolol 26%; toename AUC van 261 naar 391 ng*h/ml (58%) resp. van 374 naar 511 ng*h/ml (46%), toename Cmax van 47 naar 81 ng/ml resp. 65 naar 105 ng/ml. Regime (crossover, 7 dagen tussen elke fase van 6 dagen): propranolol 80 mg 3dd; verapamil 120 mg + propranolol 80 mg 3dd.	3A

Bauer LA. J Clin Pharmacol 2000;40:533-43.	metoprolol + verapamil	studie: single dose, placebogecontroleerd, crossover bij 9 vrijwilligers, bloedflow door lever gemeten. - verapamil: snelle, intensieve toename bloedflow - metoprolol: trage, langdurige afname bloedflow - combinatie: korte snelle toename, gevolgd door trage langdurige afname bloedflow toename AUC metoprolol 35% en Cmax 64%, t1/2 ongewijzigd toename AUC verapamil 57% en t1/2 29% Regime: placebo, metoprolol 50 mg, verapamil 80 mg, verapamil+metoprolol, single dose, washout ten minste 14 dagen.	3A
--	---------------------------	--	----

Overig	Stof	Effect
Kostuk WJ. Circulation 1987;75:V-114-21.	propranolol + verapamil	review: patiënten met stabiele angina pectoris en 'fully beta-blocked': toevoeging van verapamil aan propranolol verbeterde klinische en hemodynamische variabelen tijdens inspanning; bijwerkingen toename PR-interval, moeheid, dyspnoe.
McQueen EG. N Z Med J 1980;91:226-9.	alprenolol + verapamil	jaarverslag New Zealand committee on adverse drug reactions: totaal 976 meldingen van bijwerkingen, waaronder: - 1x bradycardie na toevoegen verapamil aan atenolol - 1x fatale hartstilstand na toevoegen verapamil aan betablokker (in tekst staat alprenolol, in tabel 1 staat atenolol); → WFG: bij de fatale hartstilstand was er al sprake van 'intractable pain after coronary occlusion', dus er moet meer gespeeld hebben; telt niet mee. Referentie bevat te weinig details (jaarverslag, is opsomming) om causaal verband te kunnen beoordelen.
Findlay IN. Br Heart J 1987;57:336-43.	atenolol + verapamil	combinatie: minder angina-episodes en minder nitroglycerinegebruik; weinig verandering in plasmaspiegels; afname ST segment depressie bij peak exercise, van 7.1 op placebo naar 2.7 op atenolol, 0.9 op verapamil en 0.6 mm op de combinatie; afname 'mean left ventricular ejection fraction' van 60% op placebo naar 53% op de combinatie; geen verandering op alleen verapamil of atenolol. 4 van 15 patiënten hebben studie gestaakt bij gebruik combinatie. Regime: verapamil 120 mg 3dd en/of atenolol 100 mg 1dd, alleen en in combinatie gedurende 3 weken, bij 15 patiënten met angina pectoris. Auteurs: verapamil is effectief alternatief voor atenolol; de combinatie is de meest effectieve behandeling maar geassocieerd met significante morbiditeit.
McGourty JC. Postgrad Med J 1985;61:229-32.	betablokkers* + verapamil * atenolol (33), propranolol (4), metoprolol (1), pindolol (1)	studie naar verdraaglijkheid van de combinatie betablokker + verapamil bij 42 patiënten: reductie aantal angina-aanvallen van 17 naar 5 per week bij 81%; follow-up 6.5 maanden. Staken van 1 of beide middelen nodig bij 6 patiënten. Meest voorkomende complicatie was lichte linker-ventrikel failure (6x), te behandelen door reductie of staken betablokker. Studie: 42 patiënten met angina die resistent is voor de afzonderlijke middelen. Auteurs: dit suggereert dat de combinatie te gebruiken is in a relatief niet-geselecteerde groep patiënten met resistente angina. Echter, soms is dosis aanpassing en observatie nodig, dus gebruik beperken tot ziekenhuis.
Hutchison SJ. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;289:659-60.	atenolol + verapamil	toenemende pijn op de borst, syncope en compleet hartblok met ventrikelsnelheid 40 bpm bij man (44) op atenolol 100 mg/dag en verapamil 360 mg/dag. Herstel sinusritme na pacing gedurende 24 uur.

Frierson J. Clin Cardiol 1991;14:933-5.	atenolol + verapamil	compleet hartblock, matige linkerventrikeldysfunctie, hypoxemie en refractaire hypotensie bij vrouw (57, mentally retarded). Retrospectieve diagnose: inname toxische hoeveelheid verapamil en atenolol. Waarschijnlijk is patiënt in de war geweest bij innemen, patiënt was niet suïcidaal. Twee weken vóór opname was atenolol 50 mg qd gewijzigd in verapamil-sr 240 mg ½ tablet qd. Uitgaande van het voorschrift bleken er 11 tabletten verapamil te ontbreken, alsmede een (groot?) aantal atenololtabletten (niet te lezen in pdf). Screening op bloedspiegels is gedaan (details niet te lezen in pdf). GIC: telt niet mee want overdosis
Wayne VS. Aust N Z J Med 1982;12:285-9. <i>niet in bezit GIC</i>	betablokkers + verapamil	hartfalen, hypotensie en bradycardie bij 3 patiënten op de combinatie. Herstel na staken.
Misra M. Clin Cardiol 1987;10:365-7 <i>niet in bezit GIC</i>	atenolol + verapamil	sinusarrest en levensbedreigende bradycardie bij combinatie atenolol+verapamil in relatief lage doses en bij normale electrofysiologische status van het hart.
Lee DW. Angiology 1995;46:517-9. <i>niet in bezit GIC</i>	metoprolol + verapamil	compleet hartblok en refractaire hypotensie, 2 dagen na 'een therapeutische dosis' verapamil-sr en metoprolol bij vrouw (78). Symptomen hielden aan ondanks herhaalde toediening atropine, dopamine, dobutamine. Herstel na iv CaCl ₂ .
Pringle SD. BMJ 1987;294:155-6.	timolol + verapamil	asymptomatische bradycardie (36 bpm), ontdekt jaar na combinatie; binnen 48 uur na vervanging verapamil door nifedipine toename tot 78 bpm → WFG: casus is niet onderbouwend. Het is niet bekend wat het effect van verapamil zou zijn geweest zonder timolol. Verapamil veroorzaakt bij 1-10% van de patiënten bradycardie. De systemische absorptie van timolol na oculaire toediening is laag.

Opmerkingen

Stockley: well documented and well established. Gelijktijdig gebruik kan succesvol zijn, maar er zijn voldoende meldingen van problemen. Probleem is identificeren van de risicopatiënten.

Navraag (2002) bij cardiologen of combinatie ALTIJD klinisch wordt ingesteld:

- Internist: ik doe dat poliklinisch, dus dat zullen cardiologen ook wel doen. Dus niet altijd ziekenhuisopname nodig. Uiteraard wordt de dosis van het 2e middel langzaam opgevoerd. Bewuste combinatie, synergistisch.
- Cardiologen ziekenhuis de Tjongerschans: "interactie is nauwelijks van enig belang. Wij waken er natuurlijk voor beide medicaties tegelijk te starten. Indien patient op 1 is ingesteld wordt het andere toegevoegd afhankelijk van klachten en hartritme in rust. Mocht patient op verapamil of diltiazem al neigen naar bradycardie dan wordt een betablokker toegevoegd. Als patient onder betablokker al bradycard is, dan kiezen wij amlodipine ipv verapamil of diltiazem. Ons inziens worden wij dan ook ten onrechte geregeld gebeld door apotheken over deze combinatie, welke ons inziens heel goed kan worden voorgeschreven, mits zorgvuldig en geleidelijk aan toegepast. Als huisartsen ook een dergelijke zorgvuldigheid betrachten, zou dat voor hun ook moeten gelden."
- Cardiologen Merwede-ziekenhuis: bij verapamil niet erg als de stadsapothek belt ook al wordt het (poli)klinisch ingesteld. Aan diltiazem wordt minder zwaar getild.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 januari 2011

Betablokkers + Diltiazem

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Hassell AB. BMJ 1989;298:675.	sotalol + diltiazem pindolol + diltiazem	- sotalol: bradycardie 15 bpm, bewusteloos, tensie niet te meten 2 dagen toevoegen diltiazem 60 mg 3dd. Sinus bradycardie op ECG, geen respons op atropine. Zij kwam bij na 'transvenous ventricular pacing'. Initieel inotrope ondersteuning was nodig, na 4 uur sinus ritme en herstel. Latere behandeling met sotalol gaf geen bradycardie. - pindolol: bradycardie 26 bpm, koud, duizelig, systolische bloeddruk 70 mm Hg, 2 uur na 1e inname diltiazem 60 mg bij vrouw (77) op pindolol 10 mg 3dd; geleidelijk herstel binnen enkele uren	1D
Sagie A. Clin Cardiol 1991;14:314-6.	propranolol (5), atenolol (4), pindolol (1) + diltiazem	10 ziekenhuisopnames met bradyaritmie (gem. 32 beats/min) met klinische symptomen zoals lethargie, duizeligheid, syncope, oa aanleiding tot tijdelijke pacemaker (in 4 gevallen). Stockley: verschijnselen deden zich voor binnen enkele uren tot 2 jaar na aanvang combinatie. Niet dosis-afhankelijk. → GIC: in alle gevallen zijn beide middelen gestopt; in 6 gevallen traden klachten pas op 3 maanden tot 2 jaar (!) na gecombineerd gebruik; in 4 gevallen traden klachten op 2-24 uur na gecombineerd gebruik; niet bekend of beide middelen tegelijk zijn gestart of welk middel is toegevoegd	2E
Tateishi T. Eur J Clin Pharmacol 1989;36:67-70.	propranolol + diltiazem metoprolol + diltiazem atenolol + diltiazem	- propranolol: toename Cmax van 8.3 naar 12 ng/ml en AUC van 49.4 naar 73.3 ng.h/ml, t1/2 van 3 naar 3.7 h; combinatie: meer verlaagde hartslag bij rust; - metoprolol: toename Cmax van 73.8 naar 127 ng/ml en AUC van 608 naar 809 ng.h/ml, t1/2 gelijk; - atenolol: toename Cmax van 491 naar 504 ng/ml en AUC van 4270 naar 4574 ng.h/ml, t1/2 gelijk; niet significant	3A 3A -
Hunt BA. Clin Pharmacol Ther 1990;47:584-91.	propranolol + diltiazem	studie bij 12 vrijwilligers; met diltiazem: afname klaring d-propranolol 27% en 1-propranolol 24%; toename AUC van 261 naar 358 ng*h/ml resp. van 374 naar 489 ng*h/ml, toename Cmax van 47 naar 67 ng/ml resp. van 65 naar 91 ng/ml. Regime (crossover, 7 dagen tussen elke fase van 6 dagen): propranolol 80 mg 3dd; diltiazem 90 mg diltiazem + propranolol 80 mg 3dd	3A

Overig	Stof	Effect
Kostuk WJ. Circulation 1987;75:V-114-21	propranolol + diltiazem	review: patiënten met stabiele angina pectoris en 'fully beta-blocked': toevoeging van diltiazem aan propranolol verbeterde klinische en hemodynamische variabelen tijdens inspanning; bijwerkingen toename PR-interval, moeheid, dyspnoe.
Kjeldsen SE. Blood Pressure 1996; 5:260-263.	metoprolol + diltiazem	- casus 1: asystole bij man (57), 4 dagen na toevoegen metoprolol 100 mg/dag aan diltiazem 180 mg/dag vanwege angina pectoris en hypertensie. Diltiazem was gestart 2 dagen voor metoprolol. Herstel na staken beide middelen. - casus 2: ernstige bradycardie bij vrouw (76), 3.5 maanden na gelijktijdige start diltiazem 180 mg/dag + metoprolol 100 mg/dag vanwege angina pectoris en hypertensie. Herstel na staken diltiazem.
Edoute Y. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35:556-559.	propranolol + diltiazem	analyse van 2574 opnames, waarvan 26 wegens CVADR (cardiovascular adverse drug reactions) (1%); leeftijd gem. 73 jaar. Meest voorkomende combinatie bleek propranolol + diltiazem. Bradyarrhythmias 22x, veelal herstel binnen 24uur na staken; 1x compleet AV-block, pacemaker bleek nodig.

Hung J. Circulation 1983;68;560-567.	propranolol + diltiazem	studie naar effect diltiazem 240 mg/dag en propranolol 160 mg/dag alleen en in combinatie gedurende 2 weken bij 12 patiënten met stabiele angina pectoris bij inspanning (angina d'effort). Spiegel van diltiazem en propranolol alleen verschilden niet significant tov gecombineerd gebruik. Diltiazem verbeterde de inspanningstolerantie en de duur tot ischemie. Combinatie met propranolol gaf geen verdere verbetering van inspanningstolerantie, maar wel verdere reductie van ischemie op het ECG.
---	----------------------------	---

Opmerkingen

Stockley: combinatie van een betablokker en diltiazem is onbetwistbaar waardevol en geeft bij veel patiënten geen problemen, maar ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Well established.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		