

# Clonidine + Niet-selectieve betablokkers

**M1332**

HCT = hydrochloorthiazide

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Warren S. Arch Intern Med 1979;139:253. Letter to editor	clonidine + propranolol	2 casus van paradoxale hypertensie #1: man (61) met hypertensie op HCT en methyldopa → BP:160/95-210/95 mm Hg. Clonidine 0.2 mg 2dd toegevoegd → BP: 160/60 mm Hg, propranolol 40 mg 2dd toegevoegd ivm subaorta stenose. Week later BP: 260/100 mm Hg. Clonidine gestaakt, propranolol verhoogd → BP 160/70 mm Hg. #2: man (54) met hypertensie op HCT, clonidine 0.1 mg 2dd, propranolol 240 mg/dag en hydralazine, BP: 180/90 mm Hg. Clonidine verhoogd naar 0.3 mg 2dd → BP naar 205/115 mm Hg. Clonidine en hydralazine afgebouwd, methyldopa toegevoegd → BP: 140/90 mm Hg. Auteurs: een dergelijk effect eerder gezien wel bij combinatie van clonidine + sotalol. Mogelijk mechanisme: clonidine stimuleert direct perifere alfa- adrenerge receptoren, vooral in hoge dosering; propranolol blokkeert beta-adrenerge receptoren door waardoor verhoging van de perifere weerstand.	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Dixarit, Catapresan	clonidine + betablokker	Als een chronische behandeling met een $\beta$ -blokker onderbroken moet worden, dan moet de $\beta$ -blokker als eerste geleidelijk worden uitgesloten en daarna de clonidine.
SPC propranolol, sotalol, labetalol, metoprolol	Clonidine + propranolol	Rebound hypertensie: verhoogd risico en/of versterking van reboundhypertensie bij staken clonidine in aanwezigheid van een (niet selectieve) betablokker. Bouw clonidine pas af enige dagen na staken van de betablokker. Als clonidine wordt vervangen door een betablokker, mag de betablokker pas worden gestart enkele dagen na staken van clonidine.
Rosenthal T. Eur J Clon Pharm 1981;20:237-40.	clonidine + labetalol	toename plasmaconcentratie catecholaminen 4.5x op dag 1 (325→1454 $\mu\text{g/l}$ ) en 5x op dag 2 (325→1617), range toename: 2.8-20x, bij 10 patiënten geen verschil in bloeddruk, typische clonidine-onttrekkingssymptomen traden op (m.u.v. hoofdpijn en blozen) na abrupt staken van clonidine en simultaan starten van labetalol. Regime: 's avonds laatste dosis clonidine, volgende ochtend (=dag 0) start labetalol (uiteindelijke dosering 800-1200 mg/dag), eventueel andere antihypertensiva onveranderd; 11 hypertensiepatiënten die clonidine (0.45-1.05 mg/dag) staakten i.v.m. slechte respons (8x) of bijwerkingen (3x). Auteurs: labetalol is een effectief middel om mogelijke verhoging in bloeddruk door abrupt staken van clonidine tegen te gaan. GIC: 6 patiënten gebruikten al een betablokker en kregen labetalol er dus bij!
Vernon C. Br J Clin Pract 1979;33:112-21. <i>Niet in bezit GIC</i>	clonidine + propranolol	beschrijving volgens Stockley: patiënt overlijdt aan cerebellaire bloeding t.g.v. reboundhypertensie na staken door patiënt tevens op propranolol.

Bruce D. Anesthesiology 1979;51:90-92.	clonidine + betablokker	<i>Mechanisme van IA:</i> na staken clonidine stijgen endogene catecholaminen. Bij de gemiddelde hypertensiepatiënt met een goede myocardiale reservefunctie geeft dit geen problemen. Bij ernstige hypertensie en perifere vasculaire constrictie en weinig myocardiale reserve, kan een gevaarlijke stijging van de afterload ontstaan. Een betablokker verergert dit door de perifeer vasculair dilaterende en cardiotone werking van de catecholaminen te blokkeren. Het staken van clonidine resulteert bij deze patienten dus in een overwegend alfa-adrenerg effect.
Harris A. Lancet 1976; 1: 596 <i>Letter to editor</i>	clonidine + betablokker	propranolol kan de symptomen die ontstaan bij afbouwen van clonidine controleren, maar niet de hypertensie. Waarschuwingssignalen worden gemaskeerd door propranolol totdat er hypertensieve encefalopathie ontstaat. Wellicht raadzaam patiënten op beide middelen eerst te laten stoppen met hun bètablokker voordat clonidine wordt afgebouwd. Let op: risico op hartinfarct bij direct staken van propranolol bij angina patiënten!
Saarimaa H. BMJ 1976;i:810.	clonidine + sotalol	bloeddruk stijging bij 6 van 10 patiënten (piek na 6-7 dagen) bij de combinatie van clonidine + sotalol tov monotherapie. Regime: sotalol 80 mg 2dd of clonidine 0,15 mg 3dd gevolgd door combinatie van beide middelen; 10 patiënten met CVA en hypertensie. Auteur: mechanisme onduidelijk, combinatie vermijden. WFG: niet onderbouwend. Patiënten met acuut CVA hebben sowieso hoge tensie.
Strauss FG. JAMA 1977;238:1734-6.	clonidine + propranolol	3 patiënten met renovasculaire hypertensie kregen rebound hypertensie na staken clonidine. # 1: clonidine in 4 dagen afgebouwd, op dag 4 ook propranolol en HCT gestopt. WFG: vreemd, je hebt al 3 dagen 'geprovoceerd' en gebeurt er niets, het gaat pas mis na staken propranolol (onduidelijk waarom is dat gestaakt). # 2: clonidine in 7 dagen afgebouwd, overige hypertensie medicatie (waaronder propranolol) onveranderd, patiënt overlijdt. # 3: clonidine, propranolol en furosemide tegelijk abrupt gestaakt. → WFG: geen bewijs voor IA vanwege abrupt staken alle middelen. Auteurs: bij renovasculaire hypertensie mogelijk groter risico rebound hypertensie bij staken/afbouwen van clonidine. → WFG: niet onderbouwend, oude casuïstiek slecht beschreven.
Cairns SA. Lancet 1976;1:368. <i>Letter to editor</i>	clonidine + propranolol	ondanks langzame afbouw clonidine (in 3 dagen van 0.3 mg 4 dd naar 0.1 mg 2dd) toch rebound hypertensie op dag 3 bij hypertensiepatiënt op clonidine, propranolol en cyclopen-thiazide met kaliumchloride. Auteurs: toch rebound hypertensie door betablokkade. → WFG: niet onderbouwend, clonidine is te snel afgebouwd.
Bruce D. Anesthesiology 1979;51:90-92.	clonidine + propranolol	2 casus van rebound hypertensie na staken clonidine. Beide patiënten gebruikten ook propranolol. In casus 1 werd clonidine abrupte gestaakt i.v.m. bypass chirurgie; digoxine, hydralazine, propranolol en furosemide ook gestaakt. Bij aanvang chirurgie mogelijk hartfalen door verhoogde afterload. In casus 2 werd clonidine per ongeluk de ochtend van chirurgie niet ingenomen. Propranolol was al afgebouwd en 3 dagen voor chirurgie gestaakt, overige medicatie (hydralazine, furosemide) niet gestaakt voor chirurgie. Bij plaatsing arteriële lijn: systolische druk >300 torr (GIC: 1 Torr = nagenoeg 1 mm Hg).

Bailey RR. BMJ 1976;1:942-3.	clonidine + timolol	casus van rebound hypertensie na staken clonidine Patiënt met progressieve glomerulonefritis + hypertensie kreeg rebound hypertensie na abrupt staken van clonidine (kloppende frontale hoofdpijn, confusie en lethargie gevolgd door ataxie, braken, bewustzijnsverlies en een grand mal, BP: 300+/185 mm Hg, pols 110/min). Op dag staken clonidine werd timolol toegevoegd. Auteurs: rebound hypertensie door abrupt staken clonidine, gepotentieerd door beta-adrenoceptor blokkade. Bouw clonidine altijd langzaam af, nog voorzichtiger bij gebruik van betablokker. → WFG: abrupt staken van clonidine alleen kan al rebound uitlokken; geen bewijs voor IA met betablokker.
Reid JL. Lancet 1977;1:1171-4.	clonidine + propranolol	clonidine-onttrekkings symptomen waaronder een snelle stijging van de bloeddruk bij 6 van 7 patiënten. De 3 patiënten bij wie de bloeddruk het meest steeg, gebruikten tevens propranolol tot 3 dagen voor de studie, daarnaast gebruikten zij de hoogste dosering clonidine en gebruikten ze clonidine al het langst. Regime: gebruikelijke clonidine dosering (0.45-5.4 mg/dag) werd abrupt gestaakt na de ochtenddosering. → WFG: niet onderbouwend voor IA met betablokker. Bij de patiënten die ook betablokker gebruikten was rebound hypertensie hoger, maar dit waren tevens de patiënten met hogere dosis clonidine en langduriger gebruik.

### Opmerkingen

WFG 26-6-18: clonidine alle sterktes koppelen, dus ook tablet 0.025 mg, nav verzoek uit praktijk: 'Er kunnen zich situaties voordoen waarbij een patiënt ook met de 0.025 mg tabletten hogere doseringen clonidine kan ontvangen'. GIC: deze opmerking is gebaseerd op een FIT casus met clonidine 3dd 3 tabletten 0.025 mg + carvediol; deze casus is niet gebaseerd op een echte patiënt. De Fit NVZA test is een instrument dat is ontwikkeld om de juiste afhandeling van voorschrijffouten in Nederlandse ziekenhuisapotheken te bevorderen.

WFG 9-2-16: alleen de niet-selectieve betablokkers koppelen. De interactie is slecht onderbouwd, maar farmacologisch te begrijpen. De combinatie zal niet veel voorkomen, maar het risico is te groot.  
Advies: bij start: heroverweeg de combinatie. Als toch: controleer de bloeddruk een paar keer in de eerste week (want dan gaat het mis). Bij gebruik van clonidine bij migraine en opvliegers is de interactie niet van belang, omdat een lagere dosering clonidine wordt gebruikt.

Stockley noemt 4 verschillende vlakken waarop clonidine en betablokkers een interactie kunnen hebben:

1. Bradycardie en hypotensie → GIC: niet verrassend, te verklaren door werking van deze stoffen. Niet verder uitgewerkt.
2. Perifere vasculaire ziekten → GIC: weinig concreet, op theoretische gronden. Niet verder uitgewerkt.
3. Antagonisme hypotensieve effect: bewijs voor paradoxaal hypertensief effect van de combinatie is summier.  
→ GIC: zie tabellen, Warren 1979 en Saarimaa 1976.
4. Rebound hypertensie: de IA waarbij bètablokkers rebound hypertensie zouden verergeren bij afbouwen/stoppen van clonidine is vastgesteld. → WFG: literatuur niet onderbouwend, zie tabellen, Strauss 1977, Cairns 1976, Reid 1977, Bruce 1979, Bailey 1976.

Stockley Advies: igv staken clonidine: staak de betablokker een aantal dagen voor gestart wordt met geleidelijk afbouwen van clonidine. Een andere optie is om de combinatie van beide middelen te vervangen door labetalol wat een alfa- en betablokker is. De catecholaminen stijgen dan nog altijd waardoor de patiënt last krijgt van tremor, misselijkheid, onrust en palpitations maar er treedt geen ernstige bloeddrukstijging meer op.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 juni 2018