

Hypertensie: amfetaminen

93

Afkorting:

ADHD: Attention-deficit-hyperactivity-disorder

DBD: Diastolische bloeddruk

SBD: Systolische bloeddruk

SMD: Standardized mean difference

Datum literatuursearch: 27-07-2020

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Amfetaminen kunnen een geringe bloeddrukstijging veroorzaken. Deze is veelal niet klinisch relevant.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Amfetaminen stimuleren de afgifte van noradrenaline en dopamine, met name in het centraal zenuwstelsel. Door deze stimulans van het sympathische zenuwstelsel kan de bloeddruk en hartfrequentie stijgen.
- Onderzoek naar de invloed van amfetaminen op bloeddruk is voornamelijk uitgevoerd bij patiënten zonder cardiale voorgeschiedenis. De gemiddelde bloeddrukstijging is klein en niet klinisch relevant. De multidisciplinaire werkgroep Contra-indicaties van KNMP en SHB heeft daarom besloten dat er geen sprake is van een contra-indicatie en dat actie niet nodig is.
- Bij individuele patiënten zijn grotere uitschieters gemeld.

Klinische relevantie

Tijdens het beoordelen van dit rapport is er gekeken naar de mate van bloeddrukverandering. Volgens het kader zijn stijgingen van 10 mmHg (SBP) en 5 mmHg (DBP) klinisch relevant. In risicogroepen kan een stijging van 5 mmHg al klinisch relevant zijn. Voor dalingen van de bloeddruk worden waarden van 20 mmHg (SBP) en 10 mmHg (DBP) aangehouden.

PICO

P(atient)	Patiënt met hypertensie
I(ntervention)	Dexamfetamine, lisdexamfetamine, methylfenidaat
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder hypertensie)
O(utcome)	Verergering hypertensie

Zoektermen:

PUBMED: (hypertension AND (amphetamine OR dexamphetamine OR lisdexamphetamine OR methylphenidate)) Filters: Dutch, English, German, from 2010 - 2020

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
-		

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm:

PUBMED: (hypertension AND (amphetamine OR dexamphetamine OR lisdexamphetamine OR methylphenidate)) Filters: Dutch, English, German, from 2010 - 2020

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van amfetaminen op bloeddrukstijging bij patiënten met een normale tensie. Daarnaast zijn enkele meta-analyses opgenomen die de bloeddrukstijging bij kinderen beschrijven, aangezien deze geneesmiddelgroep vaak bij kinderen wordt toegepast.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Liang EF et al. The effect of methylphenidate and atomoxetine on heart rate and systolic blood pressure in young people and adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review, meta-analysis, and meta-regression. <i>Int. J. Environ. Res. Public Health</i> 2018;15:1789 Meta-analyse	Resultaten: • Meta-analyse naar effect van methylfenidaat en atomoxetine op systolische bloeddruk (SBD) in kinderen (<18 jaar) en volwassenen met ADHD. Geïnccludeerde studies vergeleken SBD voor en tijdens behandeling (n = 10). • Volwassenen met methylfenidaat hadden een grotere stijging in SBD tijdens behandeling dan volwassenen met placebo (standardized mean difference (SMD): 1,40; 95% BI 0,62 tot 2,18). Ook bij kinderen werd dit verschil gezien (SMD: 1,61; 95% BI 0,81 tot 2,41). Er was een grote mate van heterogeniteit ($I^2 = 94,04$; $p < 0,0001$), die mede werd veroorzaakt door de duur van behandeling en gemiddelde dosis van methylfenidaat. Er was sprake van publicatie bias ($p = 0,0039$). • Zowel voor volwassenen als kinderen werd ook een toename in hartfrequentie gezien ($p < 0,0001$). Zowel voor volwassenen als kinderen werd geen toename in aantal cardiovasculaire events gezien ($p = 0,18$ respectievelijk $p = 0,64$). Opmerkingen KNMP: • Doordat SMD is gebruikt, is niet af te leiden of de stijging in SBD klinisch relevant is. • Er is niet vermeld of de studies hypertensieve patiënten includeerden.
Hennissen L et al. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. <i>CNS Drugs</i> 2017;31:199-215 Meta-analyse	Resultaten: • Meta-analyse naar het effect van methylfenidaat, amfetamine en atomoxetine op diastolische bloeddruk (DBD), systolische bloeddruk (SBD) en hartfrequentie in kinderen (<18 jaar) met ADHD. Geïnccludeerde studies (n = 18) vergeleken de waarden voor en tijdens behandeling. De effectmaat was standardized mean difference (SMD). • Methylfenidaat verhoogde SBD significant (SMD: 0,25; 95% BI 0,08 tot 0,42), maar niet de DBD (SMD: 0,16; 95% BI -0,04 tot 0,36). Amfetamine verhoogde zowel SBD (SMD: 0,09; 95% BI 0,03 tot 0,15) als DBD (SMD: 0,16; 95% BI 0,03 tot 0,29) significant. • Amfetamine verhoogde de hartfrequentie significant ($p < 0,01$), maar voor methylfenidaat was er geen significant verschil ($p = 0,07$). Opmerkingen auteurs: • In 14 van de 18 studies werd screening voorafgaand aan inclusie uitgevoerd en werden patiënten met cardiovasculaire risico's geëxcludeerd. Het is onwaarschijnlijk dat er patiënten met hypertensie zijn geïnccludeerd. • De effectgrootte is klein als SMD >0,2; gemiddeld als SMD >0,5 en groot als SMD >0,8. Studies met een kortere follow-up en studies gepubliceerd voor 2007 hadden een grotere effectgrootte. • In enkele studies werden individuele SBD-stijgingen >20 mmHg of SBD >130 mmHg gerapporteerd. Voor DBD werden individuele stijgingen >10 mmHg of DBD >80 mmHg gezien. Het groepseffect kan daarom vertekend zijn voor de individuele patiënt. Opmerkingen KNMP: • Doordat SMD is gebruikt, is niet af te leiden of de stijging in SBD klinisch relevant is.

Mick E et al. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013;23:534-541 Meta-analyse	Resultaten: • Meta-analyse naar cardiovasculaire bijwerkingen van psychostimulantia bij volwassenen met ADHD. In de meta-analyse werden 10 placebogecontroleerde klinische studies geïncludeerd (6 methylfenidaat, 2 lisdexamfetamine, 1 dexmethylfenidaat en 1 amfetaminezouten). • De gepoolde gemiddelde stijging in SBD was $1,2 \pm 0,4$ mmHg ($p = 0,004$) voor de psychostimulantia en $-0,9 \pm 0,4$ mmHg voor placebo. De stijging in DBD was $1,2 \pm 0,3$ mmHg ($p < 0,001$) voor de psychostimulantia en $0,2 \pm 0,4$ mmHg voor placebo. De stijging in SBD verschilde significant van placebo ($p = 0,005$), maar de stijging in DBD niet ($p = 0,1$). • Het aantal patiënten met SBD ≥ 140 mmHg verschilde niet tussen psychostimulantia en placebo (5,7% vs. 5,5%; $p = 0,8$). Ook het aantal patiënten met DBD ≥ 90 mmHg verschilde niet tussen psychostimulantia en placebo (5,7% vs. 4,5%; $p = 0,3$). • De hartfrequentie was significant hoger bij gebruik van psychostimulantia ($5,0 \pm 0,5$ bpm; $p < 0,001$) en een hartfrequentie ≥ 90 bpm kwam significant vaker voor bij psychostimulantia dan bij placebo (4,2% vs. 1,7%; $p = 0,006$). Opmerkingen auteurs • De patiënten in de geïncludeerde studies waren relatief gezond (mediane leeftijd 42 jaar, veelal geen comorbiditeiten) en werden korte tijd blootgesteld aan psychostimulantia (mediane duur 0,33 jaar).
Awudu GAH, Besag FMC. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an update. Drug Saf 2014;37:661-676 Systematische review	Resultaten • Systematische review over de periode maart 2009 tot januari 2014 naar cardiovasculaire effecten (bloeddruk, hartfrequentie en plotselinge hartdood) bij behandeling met methylfenidaat, dexamfetamine en atomoxetine. • Voor methylfenidaat bij kinderen werd in 4 van de 8 studies een significant verschil in bloeddruk (systolisch of diastolisch) gevonden. In 3 studies betrof het een toename, in 1 studie een afname. De verschillen waren klein en niet klinisch relevant. Voor hartfrequentie werd in 5 van de 8 studies een statistisch significante, maar niet klinisch relevante toename gezien. De verschillen in hartfrequentie en bloeddruk werden vooral gezien op korte termijn (< 2 jaar behandeling). • Er werden 3 studies (duur max. 9 weken) met lisdexamfetamine gevonden waarin bloeddruk of hartfrequentie als secundair eindpunt is gemeten. In geen van deze studies is getest of eventuele verschillen statistisch significant waren. De gemiddelde bloeddrukstijging (zowel SBD als DBD) was laag (< 6 mmHg). • Plotselinge hartdood kwam zelden voor in kinderen. In geen van de uitgevoerde onderzoeken werd een verhoogd risico gevonden. Opmerkingen auteurs • Er is veel aan te merken op de bloeddrukmetingen. In veel van de lange termijn studies is niet gecorrigeerd voor het toenemen van de bloeddruk bij het ouder worden van de kinderen. Daarnaast zijn de metingen niet optimaal uitgevoerd. • Meta-analyse van de resultaten was niet mogelijk, vanwege de verschillen in meetmethoden en follow-up.
Busold-Hagenbeck D et al. Frequency and individual severity of arterial blood pressure changes in children and adolescents with attention-	Resultaten • Prospectief observationeel onderzoek naar het effect van methylfenidaat op de bloeddruk bij kinderen ($n = 40$) en adolescenten ($n = 4$). In totaal werden 44 patiënten geïncludeerd, waarvan er 24 prehypertensief of hypertensief waren. De bloeddruk

deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate hydrochloride: a prospective non-interventional study. General Psychiatry 2020;33:e100193 Prospectief observationeel onderzoek	werd voor aanvang van behandeling (baseline) en een- of tweemaal in de 6 maanden na start gemeten middels ambulante bloeddrukmeting. • 15 van de 44 patiënten (34,09%) had > 10 mmHg toename in SBD of DBD. • De gemiddelde verandering in SBD was $0,87 \pm 8,85$ mmHg (95%BI -1,75 tot 3,48 mmHg). Voor DBD was dit $1,96 \pm 5,90$ mmHg (95%BI 0,21 tot 3,70 mmHg). • De minimale en maximale toename in SBD waren respectievelijk -22,14 mmHg en 23,08 mmHg. Voor DBD was dit respectievelijk -17,05 mmHg en 10,72 mmHg. Opmerkingen auteurs • In veel studies naar de invloed van amfetamine-analogen op de bloeddruk, wordt de gemiddelde toename weergegeven. Dit kan een vertekend beeld geven, aangezien bij de individuele patiënt wel een grote toename in bloeddruk kan optreden. • Het aantal patiënten met (pre)hypertensie was hoog. Opmerkingen KNMP • Op basis van gezonde referenties (gestandaardiseerd naar leeftijd, geslacht en lengte) werden patiënten ingedeeld in een categorie. Er is niet vermeld of hypertensieve patiënten werden behandeld. • De normotensieve patiënten werden niet vergeleken met de (pre)hypertensieve patiënten.
---	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-Standaard ADHD bij kinderen (november 2014)	Contra-indicatie: hypertensie [...] Er is één onderzoek waaruit blijkt dat het gebruik van stimulantia door kinderen niet leidt tot een duidelijke stijging van de bloeddruk, maar mogelijk wel tot een geringe stijging van de hartfrequentie. Het effect op de langere termijn is niet helder. Zolang de langetermijneffecten van stimulantia nog onvoldoende duidelijk zijn, adviseert de standaard om bloeddruk en hartfrequentie van kinderen die psychostimulantia gebruiken periodiek te controleren. [...] Is er een verhoogde hartfrequentie of een verhoogde bloeddruk (per leeftijdscategorie en geslacht, zie tabel 3) (zie Details)], overleg dan met een kinder- en jeugdpsychiater of kinderarts met aandachtsgebied ADHD of de medicatie gewijzigd moet worden.
MDR ADHD bij volwassenen (08-07-2015)	Vastgesteld is dat het gebruik van stimulantia leidt tot een lichte verhoging van de bloeddruk (gemiddeld 1-5 mmHg) en van de polsslag (4-10 slagen/minuut). Deze veranderingen zijn vrijwel steeds klinisch onbetekenend, maar het langetermijneffect hiervan blijft onbekend. [...] Bloeddruk Bij mensen met ADHD dienen pols en bloeddruk gevolgd en genoteerd te worden na elke dosisverandering en daarna regelmatig (PB). Bij een positief effect van de medicatie op de ADHD-symptomen en een verhoogde bloeddruk, dient een afweging te worden gemaakt om de verhoogde bloeddruk mee te behandelen.

KJP ADHD	Op basis van de tien jaar lopende studie van de MTA (Vitiello e.a., 2012) blijkt ook dat het gebruik van stimulantia niet het risico op een verhoogde bloeddruk vergrootte. Wel bleek dat bij 8 jarige follow-up het hartritme wat verhoogd was, maar niet na 10 jaar gebruik. [...] Uit onderzoek is gebleken dat methylfenidaat de systolische en diastolische bloeddruk met meer dan 10 mmHg kan verhogen (Graham, 2011).
----------	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Tentin 5 mg (08-07-2020)	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen, structurele cardiale afwijkingen en/of matige of ernstige hypertensie [...]. Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <i>Screening voor behandeling:</i> Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk om een baseline evaluatie van de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartslag, af te nemen. <i>Continue monitoring:</i> Bloeddruk en pols dienen te worden genoteerd op een centielengrafiek bij elke aanpassing van de dosis en vervolgens minstens om de 6 maanden; Behandeling met stimulantia in het algemeen kunnen leiden tot een lichte stijging van de bloeddruk (ong. 2-4 mmHg) evenals een stijging van de hartfrequentie (ongeveer 3-6 slagen/minuut). Bij enkele patiënten kunnen deze waarden hoger zijn.
SPC Elvanse (10-05-2020)	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Matige of ernstige hypertensie Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <i>Hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen</i> Stimulantia veroorzaken een bescheiden verhoging van de gemiddelde bloeddruk (ongeveer 2 - 4 mmHg) en van de gemiddelde hartslag (ongeveer 3 - 6 slagen/min), en deze verhogingen kunnen groter zijn bij bepaalde personen. Hoewel niet verwacht wordt dat deze gemiddelde veranderingen op zich enige gevolgen hebben op korte termijn, moeten alle patiënten gecontroleerd worden op grotere veranderingen in hartslag en bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten wier onderliggende medische aandoeningen gecompromitteerd kunnen worden door verhogingen in bloeddruk of hartslag, bijv. patiënten met vooraf bestaande hypertensie, hartfalen, recent myocardiinfarct of ventriculaire aritmie.

SPC Ritalin (25-11-2019)	Rubriek 4.3 Contra-indicaties • Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie [...] Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat in vergelijking met de groep die een placebo ontving, een groter deel van de proefpersonen in de groep met methylfenidaat een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de uitgangssituatie. De klinische consequenties op korte en lange termijn van deze cardiovasculaire effecten bij kinderen en adolescenten zijn niet bekend, maar gezien de effecten die in de klinische onderzoeken zijn waargenomen kan de mogelijkheid van klinische complicaties niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen gevaar kunnen opleveren bij een stijging van de bloeddruk of de hartslag. De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden gecontroleerd. De bloeddruk en de hartslag moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd in een percentielgrafiek. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Vaak: hypertensie
--------------------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	26-10-2020