

Hartfalen: theofylline

488

Datum literatuursearch: 21-08-2017

CONCLUSIE

Het is op basis van de literatuur aannemelijk dat de klaring van theofylline kan afnemen bij patiënten met hartfalen. Als mechanisme wordt hypoperfusie van de o.a. lever en nieren beschreven. Vertraging van de eliminatie van theofylline kan theoretisch leiden tot toxische spiegels. Daarnaast heeft theofylline een smalle therapeutische breedte. In de studies van Javaheri en Andreas is echter geen klinisch relevante verergering van hartfalen gezien.

PICO

P(atient)	Patiënt met hartfalen
I(ntervention)	Gebruik theofylline
C(omparison / Control)	Geen gebruik theofylline
O(utcome)	Verergering hartfalen/toxiciteit

PUBMED

Zoekterm: [theophylline AND (heart failure)]

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
Ref. 1 Andreas et al. Differential effects of theophylline on sympathetic excitation, hemodynamics, and breathing in congestive heart failure. Circulation; 2004; 110(15):2157-62	Gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie (single-blinded) n = 22 (11 patiënten met NYHA II en 11 met NYHA III)	Resultaten: - Studie naar sympathische, hemodynamische, neuro humorale en pulmonale effecten van theofylline bij patiënten met hartfalen. - Theofylline zorgt niet voor een toename van de sympathische activiteit bij patiënten met hartfalen en geen effect op hartslag. - Theofylline zorgt voor een toename van plasmaspiegel van renine (zowel bij gezonde patiënten als patiënten met hartfalen). Het klinisch effect wordt verder niet beschreven. Opmerkingen SHB: - Toename van plasmaspiegel van renine is waargenomen. Theoretisch geeft toename van renine extra RAAS activatie. Dit leidt uiteindelijk tot myocardhypertrofie en zout/water retentie.
Ref. 2 Javaheri et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure; N Engl J	Dubbelblinde, gerandomiseerde cross-over studie	Resultaten: - Patiënten kregen theofylline (gemidd. 3,3mg/kg) of een placebo 2x per dag oraal gedurende 5 dagen

Med; 1996; 22;335(8):562-7	n = 15 (patiënten met stabiel hartfalen)	- Wash-out van een week tussen de twee periodes - Conclusie dat er geen significant verschil is in o.a. de LVEF na theofylline of placebogebruik. - Volgens de auteurs kan theofylline veilig worden gebruikt bij patiënten met hartfalen, die worden behandeld voor slaapapneu. Commentaar onderzoekers: - Theofylline kan de cardiale output en LVEF verbeteren door een positief inotroop effect. In de studie is echter geen veranderingen waargenomen in de LVEF. Aan de andere kant kan verbetering van slaapapneu wel samenhangen met verbetering van de cardiale output. - Hemodynamisch studies zijn vereist om te vast te stellen of theofylline effect heeft op de ventriculaire ejectiefractie. Opmerkingen SHB: - Studie gericht op slaapapneu. Patiënten kort blootgesteld aan theofylline (5 dgn), de toegepaste theofylline dosering valt binnen de therapeutische spiegel van theofylline.
Ref. 3 Cuzzolin et al. The effect of sex and cardiac failure on the pharmacokinetics of a slow-release theophylline formulation in the elderly; Pharmacol Res; 1990; 22 Suppl 1:137-8	Klinische studie n = 11 (Geriatrische patiënten met hartfalen NYHA II en III)	Resultaten: - 15 gezonde geriatrische patiënten (gem. 75 jr.) en 11 geriatrische patiënten met hartfalen (gem. 77 jr.) kregen 700 mg theofylline (vertraagde afgifte) - Bij de mannelijke patiënten met hartfalen waren de t_{1/2} en t_{max} van theofylline <u>verlengd</u> vergeleken met gezonde, mannelijke patiënten. De klaring, absorptie en eliminatie waren <u>afgenomen</u> vergeleken met gezonde, mannelijke patiënten. - Bij patiënten met hartfalen geen significant verschil m.b.t. absorptie, eliminatie en klaring tussen mannen en vrouwen. - Hypothetisch kan hartfalen leiden tot hypoperfusie van de o.a. lever en nieren waarmee de kinetiek van geneesmiddelen kan worden beïnvloed. - De auteurs concluderen dat de dosering van theofylline (vertraagde afgifte) langzaam op getitreerd dient te worden bij patiënten met hartfalen. Middel kan dus worden gebruikt in deze populatie. Opmerkingen SHB: - Sprake van oudere patiënten. Lever- en nierfunctie niet bepaald. - In de studie is alleen gekeken naar de kinetische effecten en niet naar de klinische effecten.

Ref. 4 Kuntz et al. Theophylline elimination in congestive heart failure. Klin Wochenschr; 1983; 61(21):1105-6	Klinische studie n = 50 (patienten met congestief hartfalen, klasse III/IV)	Resultaten: - Onderzoek naar de eliminatie van theofylline (208 mg i.v.) bij 50 patiënten met congestief hartfalen en 20 controle patiënten. - Theofyllineklaring was in patiënten met hartfalen 25,7 (SD 12,1) ml/kg/uur vs. 68,3 (SD 14,8) ml/kg/uur in de controlegroep. - De t_{1/2} van theofylline bij patiënten met hartfalen was 5,7 (SD 2,5) uur vs. 3,1 (SD 1,4) uur bij de controlegroep - Door hartfalen ontstaat congestie van de lever, waardoor theofylline minder snel gemetaboliseerd kan worden. - Volgens de auteurs moet de dosering bij patiënten met hartfalen, waarbij sprake is van congestie van de lever/nieren, gehalveerd worden.
Ref. 5 Powell et al. Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. The effect of smoking, heart failure, severe airway obstruction, and pneumonia. Am Rev Respir Dis.1978; 118(2):229-38	Klinische studie n = 3 (patienten met hartfalen)	Resultaten: - Onderzoek naar de dispositie van theofylline bij 31 gezonde vrijwilligers en 26 patiënten met een luchtwegobstructie. - Patiënten + vrijwilligers kregen 200 – 400 mg aminofylline (gelijk aan 160 – 320 mg theofylline) - Bij patiënten met een luchtwegobstructie + congestief hartfalen (n=3) was de klaring 43% lager vergeleken met gezonde vrijwilligers - Bij patiënten met o.a. hartfalen is de theofylline concentratie anders. De dosering zal aangepast moeten worden op geleide van de plasmaspiegel. Opmerkingen SHB: - Van de totale groep patiënten waren er 3 met hartfalen. Deze patiënten rookten allen, wat de klaring van theofylline vergroot. Daar is in deze studie voor gecorrigeerd. De afname van de klaring is gebaseerd op deze 3 patiënten.
Ref. 6 Jeong et al.Theophylline disposition in Korean patients with congestive heart failure. Ann Pharmacother 1994; 28(3):396-401 (fulltext niet beschikbaar)	Experimenteel, prospectief, niet-placebo gecontroleerd, niet gerandomiseerde studie n = 8	Resultaten: - Aan 8 niet rokende patiënten met gedecompenseerd congestief hartfalen werd 6 mg/kg aminofylline toegediend. Vervolgens werden de patiënten behandeld voor hartfalen. - Na compensatie van het congestief hartfalen werd er wederom 6 mg/kg aminofylline toegediend. - Klaring gedurende de gedecompenseerde fase was 21,7 ml/kg/uur vs. 43,4 ml/kg/uur in de gecompenseerde fase. - Klaring in de gedecompenseerde fase was significant gereduceerd t.o.v. de gecompenseerde fase.

EMBASE

Zoekterm: [theophylline AND heart failure]

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
ref. 7 Jusko et al. Factors affecting theophylline clearance: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. J Pharm Sci; 1979; 68(11):1358-66.	Experimentele studie n = 51	Resultaten: - 200 patiënten onderzocht waarvan er 27 mild congestief hartfalen hadden, 15 matig congestief hartfalen en 9 ernstig congestief hartfalen. - Mild congestief hartfalen had geen effect op de klaring van theofylline. Deze was gelijk aan de patiënten zonder hartfalen: 54 ml/kg/uur - Patiënten met matig tot ernstig hartfalen waren wel geassocieerd met een lagere klaring: 34 ml/kg/uur.

RICHTLIJNEN

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Ref. 8 NHG Standaard Hartfalen (tweede herziening). Hoes et al. Huisarts Wet 2010;53(7):368-89		Geen opmerkingen met betrekking tot het gebruik van theofylline bij hartfalen.

OVERIGE

Bron	Effect
Ref. 9 SPC: Theolair Retard 250, RVG 08391	<u>CI</u> : Geen CI met betrekking tot hartfalen genoemd <u>Waarschuwing</u> : Geen waarschuwing met betrekking tot hartfalen <u>Bw</u> : Geen bijwerkingen met betrekking tot hartfalen Kinetiek: De plasmahalfwaardetijd van theofylline verandert aanzienlijk: meer dan 24 uur bij patiënten met hartfalen.
Ref. 10 Toxicologie.org	Bij leverfunctiestoornissen, hartfalen , ernstige bronchusobstructie en acute virale infecties kan de metabole klaring verlaagd zijn.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	15 november 2017