

Angina pectoris/ischemische hartziekte: sympathico-mimetica vnl. alfa-effect 2242

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Nandalur MR et al. Vasopressor use in the critical care unit for treatment of persistent post-carotid artery stent induced hypotension. Neurocrit Care 2007;7:232-7.	studie n=9	9 patiënten, die na plaatsing van een stent in de halsslagader hypotensie ontwikkelden die niet reageerde op atropine, werden behandeld met intraveneus fenylefrine (bolus van 20-100 µg, gevolgd door 2-10 µg/kg per minuut). 89% van de patiënten had coronaire hartziekte. Geen van de patiënten ontwikkelde een myocardinfarct, aritmie of angina of had cardioversie nodig. Het percentage patiënten met een ernstige bijwerking (myocardinfarct of aritmie) was hoger in een groep van 20 patiënten behandeld met dopamine (30%), dan in een groep van 22 patiënten behandeld met fenylefrine of norepinefrine (4,5%). De benodigde infusietijd was korter voor fenylefrine dan voor dopamine (22,1 versus 31,8 uur). Er was een niet-significante trend voor een kortere opnametijd op de afdeling voor gespecialiseerde coronaire zorg voor fenylefrine ten opzichte van dopamine (36,1 versus 46,6 uur).
ref. 2 Aptecar E et al. Coronary vasomotor response to phenylephrine in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant 2006;25:912-20.	studie n=8	17 harttransplantatiepatiënten, waarvan 9 met normale kransslagaderen en 8 met milde of matige atherosclerose (stenose < 50%), en 6 controles met atypische pijn op de borst en normale kransslagaderen kregen fenylefrine 150 of 200 µg (afhankelijk van het lichaamsgewicht) intracoronair als bolusinjectie. De dosis correspondeerde met de gebruikelijke systemische dosis, aangepast voor de coronaire circulatie. Immunosuppressieve therapie werd voortgezet bij de harttransplantatiepatiënten. Vasoactieve medicatie werd 24 uur voor de studie stopgezet. Fenylefrine induceerde vergelijkbare significante stijgingen (met 30-35%) in het product van hartslag en bloeddruk in de 3 groepen. Fenylefrine induceerde epicardiale vasodilatatie in controles en in patiënten met normale kransslagaderen. Bij de laatste groep trad daarna vasoconstrictie op. In de patiënten met atherosclerose induceerde fenylefrine aanhoudende epicardiale vasoconstrictie. Fenylefrine verhoogde de coronaire bloedstroom significant in alle 3 de groepen (met 24-31%). De verschillen tussen de groepen waren niet-significant. Coronaire weerstand nam af in de 3 groepen, maar de afname was kleiner in de patiënten met atherosclerose (11% versus 18% in de controles). De auteurs concluderen dat atherosclerose van het transplantaat de directe coronaire vasoconstrictieve effecten van farmacologische α-adrenerge stimulatie onthult in harttransplantatiepatiënten. Dit kan bijdragen aan het ischemische proces waargenomen in deze patiënten. In personen met normale kransslagaderen induceert sympathische activering door de 'cold pressor test', mentale stress of lichamelijke inspanning vasodilatatie van epicardiale kransslagaderen en haarvaten. Dit wordt veroorzaakt doordat intact endotheel de α-adrenerg-geïnduceerde vasoconstrictie tegengaat. Als de endotheelfunctie is aangetast, zoals bij atherosclerose, overheerst de α-adrenerg-geïnduceerde vasoconstrictie, resulterend in constrictie van epicardiale en weerstandsvaten gedurende sympathische stimulatie of infusie van selectieve α1- en α2-agonisten. In de aanwezigheid van atherosclerose, induceert adrenerge activering door isometrische inspanning, inspanning in liggende positie of de 'cold pressor test' myocardischemie, zoals getoond door ST-depressie, myocardiale dysfunctie of angina pectoris (Mudge, 1976; Brown, 1984; Chierchia, 1984; Kern, 1985; Nabel, 1988; Gordon, 1989; Zeiher, 1989 en Bortone, 1990).

ref. 2, vervolg		In een eerdere studie toonden de auteurs dat sympathische activering door de 'cold pressor test' en lichamelijke inspanning epicardiale vasoconstrictie induceerde in jonge transplantatiepatiënten, terwijl in controlepersonen vasodilatatie geïnduceerd werd. Dit suggereert een overgevoeligheid van transplantatiepatiënten voor catecholamines. In deze studie trad vasoconstrictie alleen op in de groep met atherosclerose. Voor de groep zonder atherosclerose was er geen significant verschil met de controlegroep.
ref. 3 Credner SC et al. Recurrent syncope in a patient after myocardial infarction. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:920-1.	casus n=1	Een patient met ischemische cardiomyopathie (geschiedenis van myocardinfarct en een verminderde linkerventrieklejectiefraction van 30%) kreeg na stopzetting van hartmedicatie midodrine voor acute autonome dysfunctie met neuropathische pijn, orthostatische hypotensie en herhaalde syncope. De orthostatische hypotensie verdween, hartmedicatie werd opnieuw gestart en midodrine werd in 3 weken afgebouwd in stappen van 5 mg. De auteurs geven aan dat hoewel midodrine relatief gecontraïndiceerd is in patiënten met een niet-recent myocardinfarct, het veilig gebruikt kan worden in patiënten zonder tekenen van acute ischemie of congestief hartfalen.
ref. 4 Alder AG et al. Coronary artery spasm induced by phenylephrine eyedrops. Arch Intern Med 1981;141:1384-5.	casus n=1/ mini-review	Een 28-jarige man met insuline-afhankelijke diabetes gedurende 20 jaar en zonder geschiedenis van hartziekte ontwikkelde ernstige pijn op de borst, hypotensie, tachycardie en ST-segmentverhoging 20 minuten na toediening van 1 druppel 10% fenylefrine en 1 druppel 1% tropicamide in het oog. De pijn hield 20 minuten aan. De auteurs geven aan dat een spasme van een coronaire slagader de meest waarschijnlijke oorzaak is van de ischemie. De auteurs geven aan dat dit de eerste casus is van waarschijnlijk coronair vasospasme na fenylefrine-oogdruppels. Daarnaast geven ze aan, dat de patiënt mogelijk additionele risicofactoren heeft voor hypertensie-inductie door fenylefrine (overgevoeligheid voor catecholamines door autonome diabetische neuropathie en comedatie met imipramine 150 mg/dag). Daarnaast geven ze aan dat er andere mechanismen van tijdelijke afsluiting van kransslagaderen op kunnen treden bij diabetici. Fraunfelder, 1978 gaf een overzicht van 33 meldingen van belangrijke bijwerkingen mogelijk geassocieerd met oculair gebruik van 10% fenylefrinehydrochloride. In 15 gevallen was sprake van een myocardinfarct, in de andere voor al van hypertensie. De studie van Brown, 1980 ondersteunde het gebruik van fenylefrine-oogdruppels als oorzaak van deze reacties niet, maar volgens Credner et al. is deze studie mogelijk te klein om patiënten die hypertensief worden op het geneesmiddel te vinden. (Noot: In de studie werden bloeddruk en hartslag vergeleken tussen 100 personen die met tussenpozen van 2 minuten 3x een druppel 10% fenylefrinehydrochloride in elk oog kregen en 50 personen die 3x een druppel 1% tropicamide in elk oog kregen.)
ref. 5 SPC Gutron (midodrine) 01-04-13.		<u>CI</u> : Midodrine is gecontraïndiceerd voor patiënten met de volgende aandoeningen: ernstige organische hartaandoening (bijv. ischemisch hartlijden). <u>Bw</u> : Vaak: hypertensie in liggende positie (dosisafhankelijk effect). Soms: reflex bradycardie. Zelden: hartkloppingen, tachycardie.
ref. 6 SPC Monofree Fenylefrine HCL (fenylefrine) 23-11-05.		<u>Waarschuwing</u> : Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire aandoeningen. <u>Bw</u> : Systemische resorptie van fenylefrine 10% kan leiden tot hartkloppingen en hypertensie.
ref. 7 SPC Nasivin (oxymetazoline) 16-05-11.		<u>Waarschuwing</u> : In o.a. de volgende gevallen mag dit geneesmiddel alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen: bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld coronaire hartaandoeningen) <u>Bw</u> : Zelden: palpaties, tachycardie, hypertensie. Zeer zelden: cardiale arrhythmieën.
ref. 8 SPC Bisolnasal (tramazoline) 13-		<u>Waarschuwing</u> : Vanwege de kans op systemische effecten door systemische absorptie alleen na overleg met arts voorzichtig gebruiken bij personen met hartziektes (waaronder ritmestoornissen).

03-12.		<u>Bw</u> : Soms: hartkloppingen. Frequentie niet bekend: tachycardie, aritmieën, verhoging van de bloeddruk.
ref. 9 SPC Xylometazoline HCl Sandoz 28-01-09.		<u>Waarschuwing</u> : Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die lijden aan cardiovasculaire aandoeningen. <u>Bw</u> : Zeer zelden: hartkloppingen.

Opmerkingen:

- Omdat fenylefrine geen intracoronaire toepassingen heeft, zijn artikelen over intracoronair fenylefrine alleen meegenomen van 2005-2008. Omdat fenylefrine geen intraveneuze toepassingen had, zijn artikelen over intraveneus fenylefrine alleen meegenomen vanaf 2005. Van drie gevonden artikelen over intraveneus fenylefrine is alleen de grootste opgenomen, omdat de andere twee onvoldoende bijdroegen aan de bewijslast.
- Projectgroep: Nafazoline, tramazoline, oxymetazoline en xylometazoline worden alleen lokaal (oculair of nasaal) toegepast. Fenylefrine heeft daarnaast niet-geregistreerde intraveneuze toepassingen en een toepassing als rectale crème. De rectale crème is niet in de handel. Voor intraveneuze toediening zijn ziekenhuispreparaten beschikbaar. Voor geen van de genoemde toepassingen is er bewijs voor een contra-indicatie.
Voor midodrine, dat oraal wordt toegepast, is er eveneens geen onderbouwing voor een contra-indicatie.
De projectgroep besluit voor alle middelen tot een nee/nee.

Datum literatuursearch: 15 oktober 2014.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	4 november 2014