

Hypertensie: atomoxetine

4445

RR = relatief risico

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Durell TM et al. Effects of open-label atomoxetine on African-American and Caucasian pediatric outpatients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Ann Clin Psychiatry 2009;21:26-37.	studie n=1173	Subgroepanalyse met de resultaten van 2 open-label studies. Kinderen tussen de 6 en 18 jaar kregen gedurende maximaal 11 weken atomoxetine in doseringen tussen de 0,5 en 1,8 mg/kg/dag met een maximum van 120 mg/dag. 1190 kinderen waren van kaukasische en 83 van Afro-Amerikaanse afkomst. Bij kaukasische kinderen nam de bloeddruk toe met 2,4 mmHg systolisch en 2,1 mmHg diastolisch. Bij de Afro-Amerikaanse kinderen steeg de bloeddruk niet significant met 1,6 mmHg systolisch en met 0,5 mmHg diastolisch. De hartfrequentie steeg wel significant in beide groepen, met 6,2 slagen per minuut bij de Afro-Amerikaanse kinderen en met 6,6 slagen per minuut bij de kaukasische kinderen. Atomoxetine werd goed verdragen, zelfs in doseringen hoger dan de geldende maximale dosering. De gevonden (kleine) veranderingen in de bloeddruk zijn consistent met de matige perifere noradrenerge activiteit. Gewoonlijk treden deze veranderingen op aan het begin van de behandeling en zijn ze niet klinisch relevant.
ref. 2 Shibao C et al. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function. Hypertension 2007;50:47-53.	studie n=31	10 patiënten met centrale autonome dysfunctie en 11 patiënten met perifere autonome dysfunctie kregen 18 mg atomoxetine of placebo. Bij patiënten met centrale autonome dysfunctie was de systolische bloeddruk in zittende positie verhoogd met 54 mmHg 60 minuten nadat ze atomoxetine hadden ingenomen en met 2 mmHg na inname van placebo (P = 0,004). Bij de patiënten met perifere autonome dysfunctie werd in zittende positie geen verschil in systolische bloeddruk gevonden. In staande positie werden vergelijkbare resultaten gevonden (P = 0,016 voor patiënten met centrale autonome dysfunctie). Uiteindelijk was de gemiddelde systolische bloeddruk in zittende positie na inname van atomoxetine 149 mmHg bij patiënten met centrale autonome dysfunctie. De belangrijkste conclusie van deze studie is dat blokkade van de noradrenalinetransporter met zeer lage doseringen atomoxetine hypertensie kan veroorzaken bij centrale autonome dysfunctie, maar niet bij perifere autonome dysfunctie. Dit suggereert dat activatie van het centrale zenuwstelsel essentieel is in het onderdrukken van hypertensie door middelen die de noradrenalinetransporter blokkeren. Er is verder onderzoek nodig om te bepalen of personen met een milde dysfunctie van het centraal zenuwstelsel ook meer kans hebben op hypertensie.
ref. 3 Kelly RP et al. Hemodynamic effects of acute administration of atomoxetine and methylphenidate. J Clin Pharmacol 2005;45:851-5.	studie n=12	Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde crossoverstudie werd uitgevoerd bij 12 gezonde mannen. Elke deelnemer werd 3 periodes van 5 dagen behandeld met 60 mg methylfenidaat per dag, atomoxetine 60 mg 2 keer per dag of placebo. Een enkele dosis atomoxetine verhoogde de bloeddruk na 1 tot 8 uur met gemiddeld 5 mmHg en na 0,5-3 uur met gemiddeld 7 mmHg. Na 5 dagen gebruik van atomoxetine was geen effect op de bloeddruk meer te zien.
ref. 4 Spiller HA et al. Atomoxetine ingestions in children: a report from poison centers. Ann Pharmacother 2005;39:1045-8.	casus n=40	In totaal 40 casus van kinderen tot 18 jaar die een overdosis atomoxetine hadden ingenomen, zijn gemeld bij 3 vergiftigingscentra. 2 van deze patiënten ontwikkelden hypertensie. De laagste dosering die leidde tot hypertensie was 480 mg bij een meisje van 14 jaar. In beide gevallen was geen interventie nodig en de effecten waren voorbijgaand en mild. Hypertensie verdween binnen 5 uur. De fabrikant noemt 7 gevallen van chronisch atomoxetinegebruik met

ref 4, vervolg		een eenmalige inname van <1,5x de maximale dagelijkse dosis. De hartfrequentie was enigszins verhoogd, maar er werd geen melding gedaan van hypertensie.
ref. 5 Wernicke JF et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. Drug Safety 2003;26:729-40.	review n=612	Review van 5 gerandomiseerde klinische studies naar de cardiovasculaire effecten van atomoxetine op korte termijn (duur tot 10 weken). Aan 3 studies namen kinderen en adolescenten deel, waarvan 342 atomoxetine kregen. De meeste patiënten in deze studies gebruikten atomoxetine in een dosering van 1,2 tot 2,0 mg/kg/dag in 2 doses. In de atomoxetinegroep werd een stijging van diastolische bloeddruk gevonden van 2,1 mmHg versus -0,5 mmHg in de placebogroep (p = 0,002). Ten opzichte van placebo was de toename in systolische bloeddruk in de atomoxetinegroep niet significant (p = 0,148). In de week na staken van atomoxetine nam de diastolische bloeddruk af met 1 mmHg en de systolische bloeddruk met 0,4 mmHg. 169 kinderen en adolescenten werden gevolgd op een langere termijn: zij gebruikten tenminste 1 jaar atomoxetine. Er werd geen klinisch significante stijging van de bloeddruk waargenomen. Nadat de dosis goed was ingesteld was een stabilisatie van de bloeddruk te zien. Volgens de auteurs zijn meer gegevens nodig over gebruik van atomoxetine gedurende een langere termijn om te bepalen of de gemiddelde systolische bloeddruk stabiliseert. Aan 2 studies namen volwassenen deel, waarvan 270 patiënten atomoxetine kregen. Ze startten met tweemaal daags 30 mg atomoxetine. Vervolgens werd de dosis individueel verhoogd tot maximaal 60 mg 2 keer per dag. In de atomoxetinegroep werd een stijging van de systolische bloeddruk gevonden van 2,9 mmHg versus 0 mmHg in de placebogroep (p = 0,002). Ten opzichte van placebo was de toename in diastolische bloeddruk in de atomoxetinegroep niet significant (p = 0,083). Na het staken van de atomoxetine daalde de systolische bloeddruk gemiddeld met 0,5 mmHg binnen 2 weken. 4 volwassenen staakten atomoxetine vanwege cardiovasculaire bijwerkingen, waarvan 1 patiënt stopte vanwege hypertensie en 1 vanwege hypotensie.
ref. 6 Camporeale A et al. Changes in blood pressure and heart rate associated with atomoxetine treatment in attention-deficit/hyperactivity disorder. Poster 25 th European College of Neuropsychopharmacology Congress, Vienna; October 13-17, 2012.	meta-analyse n=499	Gecontroleerde en niet-gecontroleerde studies zijn gebruikt voor data-analyse. Hierbij is onder andere gekeken naar het optreden van een klinisch relevante bloeddrukverhoging (15 mmHg diastolisch of 20 mmHg systolisch) op enig moment tijdens de behandeling met atomoxetine en het overschrijden van een vooraf vastgestelde absolute bloeddrukwaarde. In de groep 'volwassenen langlopend placebo-gecontroleerd' werden de gepoolde data van het placebogecontroleerde deel van 2 studies gebruikt. De gegevens waren afkomstig van 499 atomoxetinegebruikers en 383 placebogebruikers. De gemiddelde maximale verandering in diastolische bloeddruk was 5,8 mmHg in de atomoxetinegroep versus 5,1 mmHg in de placebogroep. De gemiddelde maximale verandering in systolische bloeddruk was 7,2 mmHg in de atomoxetinegroep versus 6,4 mmHg in de placebogroep. Deze waarden waren gedaald naar respectievelijk 1,2 versus 0,4 (niet significant) en 1,4 versus -0,1 mmHg aan het eind van de behandeling. Aan het eind van de behandeling was een klinisch relevante verhoging van de diastolische bloeddruk te zien bij 2,4 versus 1,04% van de patiënten en van de systolische bloeddruk bij 3,61 versus 2,61% (in beide gevallen niet significant). Een overschrijding van de absolute waarde werd voor de diastolische bloeddruk gezien bij 1,2 versus 0,52% van de patiënten (niet significant) en voor de systolische bloeddruk bij 3,21 versus 0,78%. De auteurs concluderen dat sommige patiënten een klinisch relevante verhoging van de bloeddruk ervaren, en dat bij sommige van deze patiënten deze verhoging aanhoudt of progressief is. De resultaten van

ref. 6, vervolg		deze analyse zijn gebruikt voor de informatie in de SPC.
ref. 7 SPC Strattera (atomoxetine) 07-10-12.		<u>Dosering: speciale patiëntengroepen:</u> Atomoxetine kan bij patiënten met nierziekte in het eindstadium hypertensie verergeren. <u>CI:</u> Atomoxetine mag niet worden voorgeschreven bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen waarvan verwacht wordt dat hun conditie verslechtert wanneer zij een verhoogde bloeddruk of hartslag ervaren die klinisch relevant is (bijvoorbeeld 15 tot 20 mm Hg in bloeddruk). Ernstige cardiovasculaire stoornissen zijn onder andere ernstige hypertensie. <u>Waarschuwing:</u> Atomoxetine kan de bloeddruk beïnvloeden. De meeste patiënten die atomoxetine gebruiken ervaren een lichte stijging van de hartslag en/of bloeddruk (gemiddeld <5 mmHg) die niet klinisch relevant hoeft te zijn. Gecombineerde data uit gecontroleerd en niet-gecontroleerd klinisch onderzoek naar ADHD laten echter zien dat sommige patiënten (ongeveer 6-12% van de kinderen en volwassenen) klinisch relevante veranderingen in bloeddruk (15-20 mm Hg of meer) ervaren. Analyse van deze gegevens uit klinisch onderzoek laten zien dat ongeveer 15-32% van de patiënten die klinisch relevante veranderingen in bloeddruk en hartslag tijdens behandeling met atomoxetine ervoeren, aanhoudende of progressieve verhogingen hadden. Aanbevolen wordt de bloeddruk te meten en te noteren op een percentiel grafiek vóór het begin van de behandeling en, tijdens de behandeling, na iedere dosisaanpassing en daarna tenminste iedere 6 maanden, om mogelijke klinisch relevante verhogingen te detecteren. Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten, bij wie de onderliggende medische conditie kan verslechteren door verhoging van de bloeddruk, zoals patiënten met hypertensie. <u>Bw:</u> In placebo-gecontroleerde studies bij zowel kinderen als bij volwassenen ervoeren patiënten die atomoxetine gebruikten een toename in de hartslag, in systolische en in diastolische bloeddruk. Zeer vaak: verhoogde bloeddruk.

Opmerkingen:

-

Datum literatuursearch: 03-01-2012

Risicofactoren	Diabetes mellitus, nieraandoeningen, hart- en vaatziekten in de familieanamnese, hartfalen, hartinfarct, TIA, CVA, perifeer arterieel vaatlijden, angina pectoris, claudicatieklachten, gebruik van oestrogenen, corticosteroïden, NSAID's, overmatig alcoholgebruik en roken.
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	18-11-2013