

Angina pectoris/ischemische hartziekte: symp. mimetica alfa/beta of beta2 2237/5038

ecg: electrocardiogram, EMEA: European Medicines Agency (de Europese registratie-autoriteit), HR: hazard ratio

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Worth H et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. Respir Med 2011;105:571-9.	studie n=3035	Patiënten met matige tot ernstige COPD kregen gedurende 6 maanden ofwel indacaterol 150 µg 1x daags (n = 746), ofwel indacaterol 300 µg 1x daags (n = 853), ofwel indacaterol 600 µg 1x daags (n = 547), ofwel formoterol 12 mg 2x daags (n = 556), ofwel salmeterol 50 mg 2x daags (n = 333) ofwel placebo. Indacaterol 600 µg 1x daags is 2-4x zo hoog als de therapeutische dosering. Comedicatie met inhalatiecorticosteroiden en met salbutamol indien nodig was toegestaan. 16-18% van de patiënten had een hartaandoening. Vergeleken met placebo, gaven indacaterol, formoterol en salmeterol geen significant verhoogd risico op cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen (aritmie, hartfalen, ischemische hartziekten, cerebrovasculaire aandoeningen). Dit gold ook voor ernstige cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen. Een soortgelijk patroon werd gevonden voor (ernstige) bijwerkingen uit de groep ischemische hartziekten. In alle behandelgroepen (ook placebo) nam de incidentie van cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen toe met het aantal cardiovasculaire risicofactoren van de patiënten. In beide gevallen werd niet bepaald of verschillen met placebo significant waren. De aanwezigheid van een cardio- en cerebrovasculaire aandoening leek het grootste effect te hebben, onafhankelijk van de behandeling. De langwerkende β2-sympathicomimetica hadden weinig tot geen effect op hartslag en bloeddruk.
ref. 2 Calverley PM et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. Thorax 2010;65:719-25.	studie n=3088	6184 patiënten met matige tot ernstige COPD kregen gedurende 3 jaar salmeterol 50 µg 1x daags ofwel alleen (n = 1542) of in combinatie met fluticason (n = 1546), of placebo of fluticason alleen, 7% van de patiënten had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, 41% gebruikt cardiovasculaire medicatie. Salmeterol en fluticason verhoogden niet het risico op een cardiovasculaire bijwerking, op een ernstige cardiovasculaire bijwerking of op een ischemische cardiovasculaire bijwerking ten opzichte van placebo. De salmeterol/fluticason-combinatie verlaagde de drie risico's ten opzichte van placebo. Een myocardinfarct in de voorgeschiedenis verhoogde het risico op een cardiovasculaire bijwerking met een factor 2-2,5. Er waren echter geen verschillen tussen de behandelgroepen en de placebogroep.
ref. 3 Abe M et al. Association of high levels of plasma free dopamine with future coronary events in patients with coronary artery disease. Circ J 2007;71:688-92.	studie n=210	Binnen een groep van 210 patiënten met stabiele coronaire aandoeningen en een stenose > 75% in ten minste een kransslagader, traden bij 37 patiënten coronaire incidenten op gedurende een periode van 36 maanden. Aan het begin van deze periode was de plasmaconcentratie dopamine gemeten. Coronaire incidenten waren cardiale dood, niet-fataal myocardinfarct, terugkerende of therapieresistente angina pectoris die revascularisatie nodig maakt of verslechterend hartfalen waardoor opname nodig is. Hogere dopamineconcentraties (≥ 30 pg/ml) resulteerden in een hoger risico op coronaire incidenten (29% versus 7% van de patiënten) en waren een significante en onafhankelijke risicofactor (HR = 3,3). Patiënten met hogere dopamineconcentraties hadden een lagere linkerventrikelfractie, lagere cardiac index, uitgebreidere coronaire slagaderziekte en hogere concentraties van inflammatoire risicomarkers ('brain natriuretic peptide', C-reactive protein en fibrinogeen). Noradrenalineconcentraties verschilden niet significant tussen de twee groepen.

ref. 3, vervolg		Activering van het sympathische zenuwstelsel bevordert trombocyttaggregatie en trombusvorming, verhoogt het zuurstofverbruik door het hart ten gevolge van een versnelde hartslag en verhoogt de kans op de ontwikkeling van ventriculaire aritmieën. Verhoogde plasmaconcentraties noradrenaline, wijzend op sympathische activatie ter compensatie van linkerventrikeldysfunctie, beïnvloeden de uitkomsten bij patiënten met myocardiinfarct negatief. Dopamine, een precursor van adrenaline en noradrenaline, wordt veelvuldig gebruikt voor de behandeling van hartfalen. Plasmaconcentraties van endogeen dopamine zijn verhoogd bij hartfalen en in andere omstandigheden waarbij de sympathicus wordt gestimuleerd, zoals fysieke inspanningsstress. Eerdere studies toonden dat dopamine trombocyttaggregatie veroorzaakt en dat dopamine 25-150 µg/kg iv coronaire spasmen veroorzaakt in 50% van de patiënten met variant angina pectoris (Crea, 1986).
ref. 4 Putland M et al. Adverse events associated with the use of intravenous epinephrine in emergency department patients presenting with severe asthma. Ann Emerg Med 2006;47:559-63.	studie n=220	In een retrospectieve review van medische dossiers werden bijwerkingen geanalyseerd, die geassocieerd zijn met intraveneuze adrenalinebehandeling (start 0,25-1 µg/min en verhoging tot effect optreedt (meestal bij 2-3 µg/min)) voor ernstige astma. De totale dosis varieerde van 15 tot 99.551 µg. De infusieduur varieerde van 10 minuten tot 11,4 dagen met een mediaan van 19,5 uur. Patiënten ouder dan 55 jaar werden uitgesloten. Primaire uitkomstmaten waren o.a. optreden van cardiale aritmie of ischemie, hypotensie, hypertensie en sterfte. Bijwerkingen traden op in 67 (30,5%) van de 220 behandelingen. De meeste waren echter onbelangrijk (bijvoorbeeld sinustachycardie bij 10,5%, hypertensie bij 13,6%, hypotensie waarvoor geen behandeling nodig is bij 2,3% en pijn op de borst zonder ecg- of hartenzymveranderingen bij 0,9%). Er waren geen sterfgevallen. Belangrijke bijwerkingen traden op in 3,6% van de gevallen, waaronder supraventriculaire tachycardie bij 0,9%, hypotensie waarvoor behandeling nodig is bij 2% en objectief bewijs van myocardischemie in 0,9%. Bij 75% van de hypotensiegevallen was er een relatie met sedatie voor endotracheale intubatie. In 10 gevallen (4,6%) werd adrenaline-infusie stopgezet wegens bijwerkingen, waarvan bij 2 door sinustachycardie, bij 1 door hypertensie, bij 1 door een korte periode van niet reageren (mogelijk een epileptische aanval) en bij 1 door persistente sinustachycardie en hypotensie. Sommige van de bijwerkingen waren mogelijk gerelateerd aan comedatie (bijv. sedatie voor intubatie), ernst van de ziekte of comorbiditeit (bijv. ischemische hartziekten). De auteurs concluderen dat intraveneus adrenaline is geassocieerd met een lage incidentie van belangrijke en een matige incidentie van onbelangrijke bijwerkingen in patiënten met ernstige astma. Bovendien is een causale relatie niet vastgesteld. Smith, 2003 vond 9 gevallen van sinustachycardie en 4 gevallen van hypertensie onder 23 patiënten die op de intensive-care werden behandeld met intraveneuze adrenaline voor ernstige astma. Alle gevallen waren zonder klinische gevolgen. Ze stopten het infuus bij 4 patiënten met druk op de borst, die verergerde tijdens of na adrenaline. Bij geen van deze patiënten was er ecg- of biochemisch bewijs voor ischemie. Van salbutamol is bekend dat het sinustachycardie kan veroorzaken. Santana, 2001 rapporteerde een incidentie van 29% voor verhoogde hartslag na salbutamol iv in een studie van 50 kinderen, die op de intensive-care gerandomiseerd werden over iv salbutamol, iv magnesium of placebo in aanvulling op normale therapie.
ref. 5 Zanoni LZ et al. Myocardial ischemia induced by nebulized fenoterol for severe childhood asthma.	studie n=30	30 kinderen (2-11 jaar) met ernstige acute astma kregen fenoterol 0,5 mg/kg (max. 15 mg) per inhalatie gedurende 1 uur. De hartslag nam significant toe bij alle patiënten (van gem. 140 naar 167 slagen/min). 6 patiënten vertoonden ecg-veranderingen wijzend op myocardischemie. Cardiale enzymen waren niet verhoogd. De auteurs concluderen dat bij ernstige acute astma, de combinatie van hypoxemie, gebruik van β₂-agonisten en tachycardie kan leiden tot een verhoogde myocardiale 'workload', die myocardischemie kan veroorzaken en mogelijk

Indian Pediatr 2005;42:1013-8. ref. 5, vervolg		geassocieerd kan zijn met een potentieel risico voor ernstige cardiale aritmieën bij inhalatie van hoge doses β_2-agonisten. Continue inhalatie van fenoterol zou onder hemodynamische en ecg-monitoring in een ziekenhuis uitgevoerd moeten worden. Verschillende studies suggereren dat continue verneveling van β_2-agonisten effectiever is dan intermitterende verneveling bij de behandeling van ernstige astma. Deze gunstige effecten gingen echter ook gepaard met systemische en metabole reacties en met ecg-veranderingen zoals ST-depressie of verlenging van het QT-interval, alles afhankelijk van de gebruikte dosis. Verschillende studies tonen complicaties bij continue verneveling van salbutamol, zoals een verhoging van de MB-fractie van creatinekinase echter zonder ecg-tekenen van myocardischemie (Papo, 1993; Katz, 1993).
ref. 6 Barbato E et al. Role of beta2 adrenergic receptors in human atherosclerotic coronary arteries. Circulation 2005;111:288-94.	studie n=33	33 patiënten met stabiele angina en normale linkerventrieklejectiefractie, waarvan 11 met normale kransslagaderen en 22 met 1 stenotische kransslagader, kregen achtereenvolgens salbutamol 0,15; 0,3 en 0,6 $\mu\text{g}/\text{min}$ intracoronair gedurende 3 minuten. Cardiale medicatie behalve acetylsalicylzuur en statines werden 36 uur voor de studie stopgezet. Salbutamol leidt in deze lage doseringen niet tot een toename van de hartslag of de bloeddruk. In normale coronaire slagaderen en mild atherosclerotische coronaire slagaderen verhoogde salbutamol de diameter van de kransslagaderen en de coronaire bloedstroom. De coronaire bloedstroom werd verhoogd met 30-50%. In stenotische kransslagaderen verminderde salbutamol de diameter van de kransslagaderen en de coronaire bloedstroom. De α-blokker fentolamine blokkeerde dit effect. Salbutamol induceerde typische angina zonder significante ecg-veranderingen in 2 patiënten. De auteurs concluderen dat in ernstig atherosclerotische kransslagaderen, β_2-adrenerge vasodilatatie verminderd is, hetgeen bij kan dragen aan de wijziging in de vasomotorbalans, leidend tot myocardischemie tijdens sympathische activering. Vroege artikelen toonden dat therapie met verneveld salbutamol in astmatische patiënten myocardischemie kan induceren en coronaire slagaderaandoeningen kan onthullen (Shovlin, 1990; Montgomery, 1994).
ref. 7 No authors. Salbutamol sulfate for injection. Myocardial ischemia in pregnancy. WHO Pharm. Newsl 2007;4:6.	casus n=17	GlaxoSmithKline waarschuwt in overleg met Health Canada, dat er tot april 2007 wereldwijd 17 gevallen van myocardischemie zijn opgetreden in zwangere vrouwen, die salbutamolsulfaat-oplossing voor injectie kregen om premature geboorte uit te stellen. 11 gevallen waren serieus en een was fataal. In 12 gevallen is bekend dat herstel zonder blijvende gevolgen optrad. Het optreden van myocardischemie in zwangere vrouwen na toediening van β-agonisten of meer specifiek van salbutamol is goed gedocumenteerd. Daarom moeten vloeistofbalans en cardiorespiratoire functies zorgvuldig gemonitord worden.
ref. 8 Forte RY et al. Myocardial infarction associated with the use of a dietary supplement rich in ephedrine in a young athlete. Arq Bras Cardiol 2006;87:e179-81.	casus n=1	Een 28-jarige mannelijke atleet zonder cardiale risicofactoren anders dan een korte periode van roken, ontwikkelde intense pijn op de borst gedurende rust 3 dagen na start van gebruik van een efedrinerijk voedingssupplement (4 tabletten/dag met naar schatting 20 mg efedrine/tablet). Een arts schreef een pijnstiller voor. Na 30 dagen bleek de man hartfalen NYHA klasse 2 te hebben. Er was een trombus in het linkerventrikel en een van de kransslagaderen was afgesloten. De afgesloten kransslagader is waarschijnlijk het gevolg van een vasospasme, want de andere kransslagaderen waren normaal. Efedrinerijke voedingssupplementen worden gebruikt om af te vallen of voor energetische stimulatie. Ze zijn in 2004 verboden door de FDA wegens de cardiovasculaire en neurologische bijwerkingen. Cardiovasculaire bijwerkingen als arteriële hypertensie, tachyarritmieën, myocardinfarct en plotselinge dood zijn goed gedocumenteerd, evenals meldingen van myocarditis. Vasospasmen door de α- en β-adrenerge stimulatie worden beschouwd als het mechanisme achter zowel myocardinfarct en myocarditis. Coronaire vasospasmen worden door

ref. 8, vervolg		efedrine vooral veroorzaakt in individuen met een toegenomen activiteit van de nervus vagus. De sympathicomimetische activiteit leidt daarnaast tot activering van trombocyten.
ref. 9 Shaver KJ et al. Acute myocardial infarction after administration of low-dose intravenous epinephrine for anaphylaxis. CJEM 2006;8:289-94.	casus n=1	Een 29-jarige vrouw ontwikkelde een acuut myocardinfarct direct na langzame toediening van adrenaline 0,1 mg iv voor een anafylactische reactie. Eerder waren difenhydramine 50 mg iv, methylprednisolon 125 mg iv en cimetidine 300 mg iv toegediend. De hartslag was verhoogd tot 160 slagen/minuut. De pijn op de borst nam af na nitroglycerine-infusie. Haar kransslagaderen waren normaal. Het myocardinfarct werd waarschijnlijk veroorzaakt door een coronair vasospasme. De vrouw rookte soms en had een positieve familiegeschiedenis van vroege coronaire slagaderaandoeningen. Er zijn verschillende artikelen over adrenaline-geïnduceerd coronair spasme, pijn op de borst en aritmieën, maar bij de meerderheid gaat het om overdosis of gebruik in de operatiekamer. De auteurs konden in de afgelopen 25 jaar slechts 3 artikelen vinden over myocardinfarct geassocieerd met therapeutische doses adrenaline voor de behandeling van anafylaxie: 2 na subcutane injectie en 1 na zelftoediening met een EpiPen. Ferry, 1986 beschreef een man die 2 doses adrenaline 0,3 mg sc krijgt met een tussenpoos van een 1 uur voor de behandeling van difenhydramine-resistente uitslag en jeuk door amoxicilline. 15 minuten na de laatste dosis adrenaline ontwikkelde hij een myocardinfarct met veranderingen in ecg en cardiale enzymen. Hij had normale kransslagaderen. Rubio Caballero, 1999 beschreef een 41-jarige man met pijn op de borst en ecg-veranderingen na toediening van adrenaline 0,5 mg sc. De symptomen verdwenen spontaan na toediening van nitroglycerine. De man had normale kransslagaderen. Saff, 1993 beschreef een 30-jarige man die voorheen de EpiPen zonder problemen had gebruikt, maar 15 minuten na gebruik voor een voedselallergie een myocardinfarct ontwikkelde. Hij had een spasme van de rechterkransslagader, die verdween na sublinguale nitroglycerine. Van adrenaline is bekend dat het spasmen kan induceren in daarvoor gevoelige patiënten. Het is ook gebruikt voor het diagnosticeren van variant angina (Yasue, 1976). Er zijn suggesties dat personen met meerdere risicofactoren voor coronaire slagaderaandoeningen gevoeliger zijn voor complicaties van adrenaline, maar de meeste casus betreffen relatief jonge personen zonder risicofactoren voor myocardinfarct. De meeste gedocumenteerde bijwerkingen van adrenaline betreffen iv-toediening. Er is echter geen consensus of iv-toediening of im-toediening veiliger is.
ref. 10 Corso M et al. Albuterol-induced myocardial ischemia in sickle cell anemia after hemolysis from ceftriaxone administration. Pediatr Emerg Care 2005;21:99-101.	casus n=1	Een 10-jarige jongen met sikkelcelanemie, die met ceftriaxon behandeld werd voor longontsteking, kreeg een myocardinfarct 5 minuten na toediening van vernevelde salbutamol 2,5 mg tegen aanhoudend hoesten. De patiënt had een verlaagde hartslag en extreme hypotensie (80/14 mm Hg), sinustachycardie met ST-depressie, verhoogde cardiale enzymconcentraties en ernstige anemie. Ceftriaxon werd gestopt wegens vermoeden van hemolytische anemie. Hoewel myocardischemie een bekende complicatie is van geïnhaleerde β_2-agonisten (Nelson, 1995; Suissa, 1996; Sears, 2002; Au, 2002) is het onwaarschijnlijk dat een enkele dosis verantwoordelijk is voor het boven beschreven klinische effect. De combinatie van ernstige anemie door ceftriaxon geïnduceerde hemolyse en tachycardie door salbutamol leidde blijkbaar tot myocardischemie met als gevolg hiervan een afname van de cardiale output. Salbutamol heeft cardiovasculaire bijwerkingen waaronder tachycardie. In volwassen patiënten met hartziekten kunnen geïnhaleerde β_2-agonisten voor astmabehandeling het risico op ongunstige cardiale effecten mogelijk verhogen (Suissa, 1996). Chronotrope en inotrope effecten van β_2-agonisten verhogen het zuurstofverbruik door het hart, terwijl tachycardie tegelijkertijd de diastolische vultijd vermindert, waardoor de myocardiale perfusie nadelig beïnvloed wordt. Onder normale fysiologische condities, wordt afdoende gecompenseerd voor deze hemodynamische effecten. Echter, in patiënten met marginale hemodyna-

ref. 10, vervolg		mische status kan het gebruik van β2-agonisten leiden tot significante morbiditeit en mortaliteit.
ref. 11 Manini AF et al. Acute myocardial infarction after over-the-counter use of pseudoephedrine. Ann Emerg Med 2005;45:213-6.	casus n=1	Een 32-jarige man ontwikkelde een myocardinfarct 45 minuten na inname van pseudo-efedrine 60 mg en paracetamol 1000 mg voor een verstopte neus. Het ecg vertoonde ST-verhoging en cardiale enzymen waren verhoogd. De patiënt had normale kransslagaderen. De patiënt had geen cardiovasculaire risicofactoren en gebruikte geen medicaties of voedingssupplementen. Hij rapporteerde een episode van pijn op de borst 1 week eerder na inname van hetzelfde combinatiepreparaat met pseudo-efedrine en paracetamol. De klinische gegevens leiden tot een diagnose van myocardinfarct veroorzaakt door acuut vasospasme. Een associatie met supraventriculaire tachycardie werd gerapporteerd voor pseudo-efedrine > 120 mg in combinatie met lichamelijke inspanning. Slechts 4 casus van pseudo-efedrinegeassocieerde angina zijn beschreven in de literatuur.
ref. 12 Gedevanishvili A et al. Acute coronary syndrome induced by intravenous ephedrine in pregnant woman with normal coronaries. Can J Clin Pharmacol 2004;11:e195-8.	casus n=1	Een 26-jarige vrouw zonder belangrijke medische geschiedenis of coronaire risicofactoren, ontwikkelde een myocardinfarct na spinale anesthesie voor een keizersnede en efedrine 10 mg iv ter voorkoming van secundaire hypertensie. Het ecg vertoonde ST-depressie en cardiale enzymen waren verhoogd. Een 10-slagen durende ventriculaire tachycardie trad op. Pijn op de borst werd verlicht door nitroglycerine iv. De vrouw had normale kransslagaderen. De auteurs concluderen dat het myocardinfarct waarschijnlijk het gevolg was van een coronair vasospasme. Efedrine heeft veel bijwerkingen. Er zijn meldingen van overlijden van gezonde individuen door de pro-aritmische effecten van efedrine (Theoharides, 1997). Daarnaast zijn er casus van myocardinfarct in mannen en niet-zwangere vrouwen bij gebruik van voedingssupplementen met efedra-alkaloïden (Haller, 2000). In niet-zwangere vrouwen is gevonden dat intraveneuze efedrine coronaire vasospasmen kan induceren, leidend tot myocardinfarct en –schade (Hirabayashi, 1996).
ref. 13 Fisher AA et al. Acute myocardial infarction associated with albuterol. Ann Pharmacother 2004;38:2045-9.	casus n=1	Een 84-jarige COPD-patiënte ontwikkelde een myocardinfarct na de 6^e dosis salbutamol 5 mg per inhalatie elke 2 uur. Bij de start van de behandeling had de vrouw tachycardie en tijdens de behandeling fluctueerde de hartslag tussen 105 en 115 slagen per minuut. Er werd geen toename gevonden na toediening van salbutamol. Het ecg vertoonde ST-verhoging en cardiale enzymen waren verhoogd. De vrouw had normale kransslagaderen. Een causaliteitsanalyse toonde dat salbutamol waarschijnlijk de oorzaak was van het myocardinfarct. Hoewel myocardinfarct een zeldzame complicatie is van salbutamol, concluderen de auteurs dat hoge doseringen β2-agonisten met voorzichtigheid moeten worden gebruikt. De auteurs vonden 6 andere casus van salbutamol-geassocieerd myocardinfarct. De meerderheid van deze patiënten had bestaande coronaire of myocardaandoeningen of kregen comedatie die mogelijk bijdroeg aan het myocardinfarct. In slechts 2 van de 6 casus werd salbutamol toegediend via verneveling. De dosis van salbutamol in de casus varieerde sterk (0,2-60 mg iv of 25-30 mg per inhalatie), hetgeen een verklaring alleen op basis van dosisgerelateerde toxiciteit onwaarschijnlijk maakt. Een associatie tussen het gebruik van vernevelde β2-agonisten en toegenomen risico van plotselinge dood door idiopathische dilaterende cardiomyopathie is ook gemeld (Spitzer, 1992; Suissa, 1994; Coughlin, 1995). Een casus werd gevonden waarin behandeling met de β2-agonist ritodrine tegen voortijdige uteruscontracties leidde tot myocardischemie (Ben-Shlomo, 1986). Andere studies toonden echter geen acute myocardischemie, aritmieën of veranderingen in hartslagvariabiliteit in patiënten met coronaire slagaderaandoeningen en klinisch stabiele astma of COPD, die geïnhaald of verneveld salbutamol gebruiken (Hall, 1994; Rossinen, 1998).
ref. 14 EMA-persbericht		- Hooggedoseerde kortwerkende β2-sympathomimetica zijn geassocieerd met een risico op ernstige cardiovasculaire incidenten bij zowel de moeder als de

25-10-2013. Restrictions on use of short-acting beta-agonists in obstetric indications – CMDh endorses PRAC recommendations. ref. 14, vervolg		foetus, met name bij gebruik gedurende langere tijd. - Parenterale kortwerkende β_2-sympathicomimetica moeten niet worden gebruikt bij vrouwen met een hartziekte in de voorgeschiedenis. Bovenstaande aanbevelingen vloeien voort uit een review van beschikbare gegevens over cardiovasculaire veiligheid van fenoterol, hexoprenaline, isoxsuprine, ritodrine, salbutamol en terbutaline bij gebruik voor obstetrische indicaties (remming van uteruscontracties) door de Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van de EMEA. De gegevens waren afkomstig van klinische studies, post-marketing rapporten en de gepubliceerde literatuur. Van de kortwerkende β_2-sympathicomimetica worden alleen fenoterol en ritodrine nog parenteraal toegepast tijdens de zwangerschap. Voor ritodrine betreft het niet geregistreerde indicaties en is er dus geen SPC. PRAC stelde voor om de voorschrijfinformatie van de middelen aan te vullen met versterkte waarschuwingen voor het cardiovasculaire risico. Omdat de PRAC-aanbevelingen waren bevestigd door de Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), werd direct gestart met implementatie in alle lidstaten.
ref. 15 SPC Anapen (adrenaline) 17-11-10.		<u>Waarschuwing:</u> Anapen dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met hartziekten, bijvoorbeeld van de krans(slag)ader en hartspieren (angina pectoris kan worden geïnduceerd). Er bestaat een risico op ongunstige reacties na het toedienen van adrenaline bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (ernstige angina pectoris, obstructieve cardiomyopathie en ventriculaire aritmie en hypertensie). <u>Bw:</u> Vaak voorkomende bijwerkingen, zelfs bij lage doseringen van adrenaline zijn onder meer palpaties en tachycardie. Bijwerkingen die optreden bij hogere doseringen of bij daarvoor gevoelige personen zijn hartaritmie (ventriculaire fibrillatie / hartstilstand) en plotselinge stijging van de bloeddruk.
ref. 16 SPC Ventolin (salbutamol) 05-11-12.		<u>Waarschuwing:</u> Sympathicomimetica, zoals salbutamol, kunnen cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Er is enig bewijs uit postmarketing gegevens en uit de literatuur dat myocardischemie in verband kan worden gebracht met salbutamol. Patiënten met een bestaande, ernstige hartaandoening (zoals ischemische hartziekte, aritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol voorgeschreven krijgen, moeten worden gewaarschuwd dat zij een arts moeten raadplegen bij pijn in de borststreek of andere symptomen van verergering van hun hartaandoening. Bijzondere aandacht moet geschonken worden aan zich voordoende symptomen zoals dyspneu en pijn in de borststreek. Deze symptomen kunnen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong zijn. <u>Bw:</u> Vaak: tachycardie. Soms: hartkloppingen. Zeer zelden: Hartritmestoornissen (zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen). Frequentie onbekend: myocardiischemie.
ref. 17 SPC Dynatra Dopamine 18-01-07.		<u>Bw:</u> Supra-ventriculaire en ventriculaire ritmestoornissen kunnen optreden; angineuze pijn; hypertensie.
ref. 18 SPC Efedrine HCl 24-11-10.		<u>CI:</u> Angina pectoris. <u>Bw:</u> Bij patiënten met een verminderde coronaire reserve kunnen angineuze klachten optreden. Efedrine doet de bloeddruk stijgen en vergroot de prikkelbaarheid van het hart. Tachycardie, palpaties en aritmieën kunnen optreden. Hartstilstand en angina pectoris kunnen optreden, evenals hypotensie en syncope.
ref. 19 SPC Noradrenaline 10-09-12.	.	<u>Bw:</u> Precordiale pijn, palpaties, bradycardie, fatale hartritmestoornissen, kransslagader spasme, myocardinfarct. Het middel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij o.a. patiënten met hart- en vaatziekten zoals ischemische hartziekte en occlusieve vaataandoeningen, waaronder arteriosclerose. Angineuze pijn kan worden verergerd in angina pectoris patiënten.
ref. 20 SPC Berodual (fenoterol/ipratropium) 04-10-12.		<u>Waarschuwing:</u> Er is enig bewijs uit post-marketing gegevens en in gepubliceerde literatuur voor zeldzame gevallen van myocardiische ischemie dat in verband kan worden gebracht met het gebruik van bèta-agonisten. Patiënten met een onderliggende ernstige hartaandoening;(bv. ischemische hartaandoening, aritmieën of ernstig hartfalen) die worden behandeld met Berodual dosis-aërosol,

ref. 20, vervolg		dienen medisch advies te vragen als ze pijn op de borst ervaren of andere symptomen van een verslechterende hartaandoening. Aandacht dient te worden besteed aan symptomen zoals dyspneu en pijn op de borst, omdat deze zowel door respiratoire problemen als door hartproblemen kunnen worden veroorzaakt. <u>Bw:</u> Soms: tachycardie (verhoogde hartslag), palpaties. Zelden: aritmieën, atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, myocardische ischemie.
ref. 21 SPC Foradil (formoterol) 24-03-14.		<u>Waarschuwing:</u> Speciale zorg en supervisie, in het bijzonder met betrekking tot de doseringslimieten, is noodzakelijk wanneer Foradil wordt gegeven aan patiënten met een van de volgende aandoeningen: ischemisch hartlijden; myocardinfarct. <u>Bw:</u> De meest frequent gemelde bijwerkingen van behandeling met bèta-2-agonisten zoals palpaties zijn mild en verdwijnen binnen enkele dagen tijdens de behandeling. Vaak: palpaties. Soms: tachycardie. Zelden: hartaritmieën zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, tachyarritmie, ventriculaire extrasystolen. Zeer zelden: angina pectoris.
ref. 22 SPC Onbrez Breezhaler (indacaterol) 02-12-14.		<u>Waarschuwing:</u> Hoewel er doorgaans geen klinisch relevant effect op het cardiovasculair systeem wordt gezien na de toediening van Onbrez Breezhaler bij de aanbevolen dosis, dient indacaterol, net als andere bèta-2-adrenerge agonisten, met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire vaatziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie). Net als andere bèta-2-adrenerge agonisten kan indacaterol een klinisch significant cardiovasculair effect teweegbrengen bij sommige patiënten. Dit wordt waargenomen als toename in polsslag, verhoging van bloeddruk en/of optreden van andere symptomen. In het geval dergelijke effecten optreden kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten. Bovendien is gemeld dat bèta-adrenerge agonisten elektrocardiogram (ECG) veranderingen kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf en ST-segment depressie, hoewel niet bekend is wat de klinische betekenis van deze waarnemingen is. <u>Bw:</u> Bij de aanbevolen doses laat het bijwerkingenprofiel van Onbrez Breezhaler bij patiënten met COPD klinisch niet-significante systemische effecten van bèta-2-adrenerge stimulatie zien. Gemiddelde veranderingen in hartslag waren minder dan één hartslag per minuut. Vaak: borstpijn. Soms: ischemische hartziekte, palpaties, atriumfibrillatie, tachycardie.
ref. 23 SPC Serevent Diskus (salmeterol) 24-07-14.		<u>Waarschuwing:</u> Cardiovasculaire effecten, zoals toegenomen systolische bloeddruk en hartfrequentie worden in zeldzame gevallen waargenomen bij alle sympathicomimetische geneesmiddelen, vooral bij hogere dan therapeutische doseringen. Daarom moet salmeterol met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening. <u>Bw:</u> Vaak: hartkloppingen. Deze zijn meestal van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling. Soms: tachycardie. Zeer zelden: hartritmestoornissen (waaronder atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen).
ref. 24 SPC Bricanyl Turbohaler (terbutaline) 30-01-14.		<u>Waarschuwing:</u> Hoewel na inhalatie van Bricanyl nauwelijks nadelige effecten zijn te verwachten is voorzichtigheid toch geboden bij toepassing bij patiënten met hartaandoeningen waarbij frequentieverhoging een ongunstige invloed heeft. Sympathicomimetica, inclusief Bricanyl, kunnen cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Er is enig bewijs uit postmarketing gegevens en uit de literatuur dat myocardischemie in verband kan worden gebracht met bèta-agonisten. Patiënten met een bestaande, ernstige hartaandoening (zoals ischemische hartziekte, aritmie of ernstig hartfalen) die Bricanyl krijgen, dienen gewaarschuwd te worden dat zij medisch advies moeten inwinnen wanneer zij pijn in de borststreek of andere symptomen van verergering van hun hartaandoening ondervinden. Aandacht moet geschonken worden aan bepaalde symptomen zoals dyspneu en pijn in de borststreek aangezien deze symptomen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong kunnen zijn. <u>Bw:</u> De frequentie van de bijwerkingen bij de aanbevolen dosering is laag. Het is onwaarschijnlijk dat terbutaline per inhalatie bij de aanbevolen dosering significant een systemisch effect veroorzaakt. De meeste bijwerkingen hebben sympathicomimetische kenmerken. De meerderheid van deze bijwerkingen zijn spontaan hersteld binnen de eerste 1-2 weken van de behandeling. Vaak: tachycar-

ref. 24, vervolg		die, hartkloppingen. Zelden: hart-aritmieën, zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen. Zeer zelden: hypertensie, hypotensie. Frequentie niet bekend: myocardischemie.
ref. 25 SPC Striverdi Respimat (olodaterol) 23-10-13.		<u>Waarschuwing:</u> Langwerkende bèta2-adrenerge agonisten moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, in het bijzonder o.a. ischemische hartziekten. Patiënten met een anamnese van myocardinfarct in het afgelopen jaar waren uitgesloten van deelname aan klinisch onderzoek. Daarom is de ervaring bij deze patiëntengroep beperkt. Striverdi Respimat moet in deze patiëntengroep met voorzichtigheid worden gebruikt. <u>Net als andere bèta2-adrenerge agonisten, kan olodaterol bij sommige patiënten een klinisch significant cardiovasculair effect veroorzaken, wat tot uiting komt in toename van de hartslag, bloeddruk en/of symptomen. Als dergelijke effecten optreden, dient de behandeling mogelijkerwijs te worden gestaakt.</u> <u>Bw:</u> Zelden: hypertensie. Striverdi Respimat behoort tot de therapeutische klasse van langwerkende bèta2-adrenerge agonisten. Daarom moet rekening gehouden worden met het optreden van bijwerkingen die gerelateerd zijn aan deze beta-adrenerge agonisten, zoals tachycardie, aritmie, palpities, myocardischemie, angina pectoris, hypertensie of hypotensie.
ref. 26 SPC Relvar Ellipta (vilanterol/fluticason) 13-11-13.		<u>Waarschuwing:</u> Cardiovasculaire effecten zoals hartritmestoornissen, bijv. supraventriculaire tachycardie en extrasystolen kunnen worden waargenomen bij sympathicomimetische geneesmiddelen, waaronder Relvar Ellipta. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluticasonfuroaat/vilanterol door patiënten met een ernstige hart- en vaataandoening. <u>Bw:</u> Soms: extrasystolen.

Opmerkingen:

- Gezien de grote hoeveelheid literatuur is alleen literatuur vanaf 2004 opgenomen in het statusrapport. Voor de periode na 2007 zijn 6 casus en 1 case-report over het optreden van een myocardinfarct niet opgenomen, omdat ze elk onvoldoende bijdroegen aan de bewijslast. Het betrof 7 patiënten die ritodrine kregen rondom de bevalling, 2 patiënten die intramusculair adrenaline kregen voor anafylaxie, 1 patiënt die voor anafylaxie zowel intramusculair adrenaline als salbutamol vernevelvloeistof kreeg, 2 patiënten die salbutamol voor inhalatie kregen (één 1,5 week na de bevalling en één met een myocardbrug (kransslagader gedeeltelijk onder de hartspier)) en 1 patiënt die intraveneus efedrine kreeg.
- Werkgroep: Er is voldoende bewijs voor een contra-indicatie voor sympathicomimetica met α/β -effect en voor kortwerkende sympathicomimetica met β_2 -effect. Er is echter onvoldoende bewijs voor langwerkende sympathicomimetica met β_2 -effect. Voor deze middelen zijn er geen casus en de twee studies tonen geen verhoogd risico.

Datum literatuursearch: 27 januari 2015.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

		Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	sympathicomimetica met α/β -effect en kortwerkende met β_2 -effect	ja	ja	22 mei 2015
	langwerkende β_2 -sympathicomimetica	nee	nee	