

Hypertensie: Fenylefrine/Midodrine

7298

Datum literatuursearch: 22-12-2020

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er zijn geen studies bij patiënten die al hypertensie in de voorgeschiedenis hadden. Voor midodrine en fenylefrine oogdruppels zijn bij mensen zonder hypertensie, in sommige studies aanzienlijke bloeddrukstijgingen waargenomen (> 15 mmHg voor fenylefrine, >20 mmHg voor midodrine) die volgens het kader klinisch relevant zouden kunnen zijn. In individuele gevallen waren de bloeddrukstijgingen nog hoger. In andere studies werden juist geen effecten gezien op de bloeddruk.

Extra bewaking op midodrine lijkt echter niet nodig omdat het gebruik onder nauwkeurige controle van de bloeddruk plaatsvindt.

Voor fenylefrine oogdruppels is de bloeddrukstijging die is gezien omkeerbaar en van korte duur. In een systematische review en meta-analyse werd vastgesteld dat de bloeddruk na 30 minuten weer terug op het oude niveau was. Daarom is bewaking niet nodig.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Midodrine en Fenylefrine zijn alfa-1-receptor agonisten. (Lamarree, Alpay) Dit alfa-1 stimulerende effect bewerkstelligt een vasoconstrictie van het veneuze vaatbed, waardoor de bloeddruk stijgt. (SPC Gutron).

Er zijn studies vanaf 2005 gezocht in verband met de bestaande risico-analyse van de KNMP. Echter, de studies uit het bestaande rapport zijn niet opgenomen, omdat het ging om 1 case-report en 1 review-artikel.

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)	Fenylefrine oogdruppels of midodrine
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op bloeddruk

Zoektermen:

PUBMED: ("Phenylephrine"[Mesh]) AND (("Hypertension"[Mesh]) OR "Blood Pressure"[Mesh])
Filters: Clinical Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, year 2005-2020

("Midodrine"[Mesh]) AND (("Hypertension"[Mesh]) OR "Blood Pressure"[Mesh])

EMBASE:

phenylephrine AND (hypertension OR 'blood pressure') (filter:title)

midodrine AND (hypertension OR 'blood pressure') (filter:title)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van fenylefrine en midodrine op het ontstaan van hypertensie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Parsaik AK, Singh B, Altayar O, Mascarenhas SS, Singh SK, Erwin PJ, Murad MH. Midodrine for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Journal of general internal medicine</i>. 2013. 28(11), 1496-1503. Systematische review en meta-analyse	Resultaten • Systematische review en meta-analyse van 7 studies (325 patiënten) • In een subanalyse onder 290 patiënten werd het verschil in SBP (staande positie) onderzocht met en zonder midodrine. • Er werd een verhoging in bloeddruk gezien van 21,46 mmHg (95% BI 15.11-27.81, $p < 0,001$). Er was sprake van heterogeniteit tussen de studies ($I^2 = 87\%$). • In een meta-analyse onder 5 studies werd een RR gezien van 6.384 (95% BI 1,953-20,872, $p=0,002$) voor het ontwikkelen van hypertensie in liggende positie na gebruik van midodrine. • Liggende hypertensie was 1 vd meest voorkomende bijwerkingen. Opmerkingen auteurs • Resultaten waren minder betrouwbaar door kleine aantal geïnccludeerde studies en variatie tussen studies in manier van rapporteren. Opmerkingen SHB • Dosering wordt niet genoemd.
Stavert B, McGuinness MB, Harper CA, Guymer RH, Finger RP Cardiovascular adverse effects of phenylephrine eyedrops: a systematic review and meta-analysis. <i>JAMA ophthalmology</i>. 2015. 133(6), 647-652. Systematische review en meta-analyse	Resultaten • Systematische review en meta-analyse van 8 studies (916 deelnemers) • Fenylefrine oogdruppels 2,5% en 10% zijn onderzocht. • Bij de 2,5% werd geen statistisch significant verschil in bloeddruk gezien na 20, 30 en 60 minuten. • Bij de 10% werd een verhoging van de bloeddruk van 15 mmHg waargenomen na 5 en 10 minuten (95% BI 11,95-18,54). Na 20-30 minuten daalde de bloeddruk tot baseline. Opmerkingen auteurs • Bloeddrukstijging bij fenylefrine 10% is van korte duur en vergelijkbaar met kortdurende bloeddrukstijging door houdingsveranderingen gedurende de dag. Gevaar hiervan wordt mogelijk overschat. Opmerkingen SHB • Meeste studies waren onder patiënten zonder historie van hypertensie. Hier is geen onderscheid in gemaakt.
Wecht JM, Weir JP, Katzelnick CG, Chiaravalloti ND, Kirshblum SC, Dyson-	Resultaten • 41 mannen met hypotensie en ruggengraatlletsel, kregen eenmalig 10 mg midodrine en eenmalig placebo.

Hudson TA, Bauman WA. Double-blinded, placebo-controlled crossover trial to determine the effects of midodrine on blood pressure during cognitive testing in persons with SCI. 2020. <i>Spinal Cord</i>, 1-11. Prospectieve studie.	• Vergeleken met placebo steeg de SBP met 18 mmHg (+/- 24 mmHg) vs 4 mmHg (+/- 13 mmHg). ($p < 0,05$) • De bloeddrukveranderingen door midodrine liepen erg uiteen van -15,7 tot + 68,6 mmHg. Opmerkingen auteurs • Door de heterogeniteit in respons op midodrine had slechts 22% van de deelnemers een SBP in de normale range na toediening. Opmerkingen SHB • Populatie door aandoening mogelijk niet vergelijkbaar met normale populatie omdat hypotensie veel meer voorkomt bij ruggengraatletsel.
Alpay A, Ugurbas SC, Aydemir C. Efficiency and safety of phenylephrine and tropicamide used in premature retinopathy: a prospective observational study. <i>BMC pediatrics</i>. 2019. 19(1), 1-7. Prospectieve observatieve studie.	Resultaten • 60 premature baby's kregen oogdruppels tropicamide 0,5% + fenylferine 2,5% (T + F). • De gemiddelde bloeddruk (SBP en DBP) verschilde niet significant tot en met 24 uur na toediening ($p = 0.758$, $p = 0.989$ respectievelijk). Opmerkingen auteurs • Bijwerkingen van geneesmiddelen komen vaker voor in premature baby's ivm het kleine lichaamsgewicht, bloedvolume en onvolgroeide metabolisme.
Bekir OA, Toufeeq S, Woods E, Jabir M. Effect of intracameral phenylephrine on systemic blood pressure. 2014. <i>Eye</i>, 28(10), 1267-1268. Prospectieve interventie studie.	Resultaten • 421 patiënten die een cataract operatie ondergingen, kregen fenylefrine 2,5% (intracameral). • Bloeddruk na toediening was gemiddeld 2,7 mmHg (systolisch) en 0,8 mmHg (diastolisch) toegenomen, maar dit was niet statistisch significant • De gemiddelde arteriële bloeddruk steeg wel statistisch significant, maar slechts in zeer beperkte mate: +1,4 mmHg ($p = 0,015$). Opmerkingen auteurs • Intracamerale toediening zorgt voor kleinere systemische opname dan oogdruppels, wat de kleine toename in bloeddrukstijging kan verklaren.
Tokarev J, Bitrian E, Manka R. Effects of tropicamide and phenylephrine on iris dilation and blood pressure in adults with and without hypertension. <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i>. 2013. 54(15), 892-892. Prospectieve studie Alleen abstract	Resultaten • 104 patiënten kregen oogdruppels met tropicamide 1% (T) of tropicamide 1% + fenylferine 2,5% (T + F). • Deze patiënten werden voor een subanalyse verdeeld in patiënten met en zonder hypertensie. (exacte verdeling onbekend). • 93,7% van de mensen met hypertensie gebruikte antihypertensiva. • Er werden geen significante verschillen in bloeddruk gezien tov baseline bij de patiënten met hypertensie bij T of T+F. Opmerkingen SHB • Niet vergeleken met placebo of patiënten zonder aandoening, dus daarom niet bij PICO opgenomen. Hierdoor is geen correctie op het verwachte effect.

Bhatia J, Varghese M, Bhatia A. Effect of 10% phenylephrine eye drops on systemic blood pressure in normotensive & hypertensive patient. <i>Oman medical journal</i>, 2009 24(1), 30. Prospectieve studie Alleen abstract	Resultaten • 24 hypertensie patiënten en 55 normotensieve patiënten kregen fenylefrine 10% oogdruppels. • Bij 76% van de hypertensie patiënten en 87% van de normotensieve patiënten werd geen statistisch en klinisch relevant effect op de bloeddruk gezien. • Bij 15% van de hypertensiepatiënten werd een milde stijging van de bloeddruk gezien, tegen 11% van de gevallen bij normotensieve patiënten. • Bij 1 patiënt met hypertensie werd ernstige stijging van de bloeddruk van de bloeddruk waargenomen. Opmerkingen auteurs • Fenylefrine oogdruppels geven geen relevant effect op de bloeddruk bij zowel hypertensie- als normotensieve patiënten. Opmerkingen SHB • Niet vergeleken met placebo dus voldoet niet aan PICO.
Lamarre-Cliche M, du Souich P, de Champlain J, Larochelle P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of midodrine on blood pressure, the autonomic nervous system, and plasma natriuretic peptides: a prospective, randomized, single-blind, two-period, crossover, placebo-controlled study. <i>Clinical therapeutics</i>. 2008. 30(9), 1629-1638. RCT	Resultaten • 15 gezonde mannen kregen eenmalig 5 mg midodrine of placebo. Ze waren een week later hun eigen controles. • Er werd geen verschil gezien in bloeddruk op geen van de tijdpunten tot 8 uur na toediening. Opmerkingen SHB • Eenmalige dosis in gezonde mannen is mogelijk niet vergelijkbaar met meervoudige toediening in een patiëntengroep.
Motta MM, Coblenz J, Fernandes BF, Burnier Jr, MN. Mydriatic and cardiovascular effects of phenylephrine 2.5% versus phenylephrine 10%, both associated with tropicamide 1%. <i>Ophthalmic Research</i>. 2009. 42(2), 87-89.	Resultaten • 58 patiënten die funduscopie zouden ondergaan kregen één druppel fenylefrine 2,5% of 1 druppel fenylefrine 10% in het oog toegediend, beide met tropicamide. • Er werden in beide groepen geen significante verschillen in bloeddruk waargenomen, gemeten 40 minuten na toediening. Opmerkingen SHB • Niet vergeleken met placebo. • Exclusie criterium was bestaande hypertensie.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

Nederlandse vereniging van orthoptisten; Druppelen voor refractie in cycloplegie. Juni 2020.	Systemische bijwerkingen, zoals tachycardie, zijn ook de reden voor contra-indicaties voor patiënten met hypertensie of andere cardiovasculaire aandoeningen, die vermeld zijn in de SmPCs van sommige cycloplegische oogdruppels. Hoewel fenylefrine vooral een mydriaticum is en geen cycloplegicum, wordt het in onderzoeken regelmatig gebruikt. Mogelijk versterkt fenylefrine de werking van cycloplegische druppels. Dit is de reden dat fenylefrine in de literatuursearch van deze richtlijn wordt meegenomen.
Parkinsonvereniging en VSOP. Kwaliteitsstandaard atypische parkinsonismen. Maart 2020.	Midodrine (2,5-40 mg dd) kan bij MSA (multiple systeem atrofie) - patiënten orthostatische hypotensie verminderen. Controleer de bloeddruk regelmatig i.v.m. het risico op (nachtelijke) hypertensie. Dit risico kan verlaagd worden door de laatste tablet meer dan 4 uur voor het naar bed gaan in te nemen. Midodrine wordt niet altijd vergoed door de zorgverzekeraars.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Gutron (midodrine) 17-08-2016	4.2: Begindosering: driemaal daags 2,5 mg (Gutron 5, tabletten 5 mg, kunnen worden gedeeld in twee gelijke doses van 2,5 mg). Op geleide van de bloeddruk bij de liggende en de staande patiënt kan deze dosering wekelijks worden verhoogd tot een dosering van driemaal daags 10 mg. Dit is de gebruikelijke onderhoudsdosering. Hogere doseringen werden niet onderzocht. Het is essentieel de dosering aan te passen aan de gevoeligheid van de patiënt en een juiste balans te bereiken tussen het therapeutische effect enerzijds en het mogelijke risico anderzijds. 4.3: hypertensie 4.4: Ernstige orthostatische hypotensie: Een regelmatige controle van de bloeddruk is noodzakelijk vanwege het risico op hypertensie in de liggende positie bv 's avonds. Indien er in liggende positie hypertensie optreedt, die niet reageert op vermindering van de dosering, moet de behandeling met midodrine worden gestaakt. Het tijdstip van inname is in dit verband van belang: Vermijd toediening 's avonds. Door het hoofd 's nachts hoger te leggen wordt het mogelijke risico van hypertensie verminderd. Patiënten moeten gecontroleerd worden op mogelijke secundaire effecten van hypertensie. 4.8: Gevallen van hypertensie in liggende positie zijn gemeld tijdens behandeling, waarbij de mate dosis-afhankelijk is
SPC minims fenylefrine (11-11-2020)	4.3 Bij patiënten met hypertensie, of patiënten die hiervoor worden behandeld, dient het gebruik van een ander type mydriaticum te worden overwogen (zie rubriek 4.5). 4.5 Antihypertensiva Gebruik van fenylefrine bij patiënten die behandeld worden met antihypertensiva, vooral β blokkers, kan het bloeddrukverlagend effect van deze geneesmiddelen omkeren en een reactieve verhoging van de bloeddruk veroorzaken.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	9 maart 2021