



Pulmonale hypertensie: Bètablokkers

CTEPH: Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie

PAH: pulmonale arteriële hypertensie

RVEF: rechter ventriculaire ejectiefractie

6MWD: 6 minutes walking distance

NYHA: New York Heart Association

RV: rechter ventrikel

RVSP: rechter ventriculaire systolische druk

BNP: brain natriuretic peptide

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

RAP: right arterial pressure

PVR: pulmonary vascular resistance

Datum literatuursearch: 18-1-2023

CONCLUSIE

Er zijn meerdere studies gedaan die het effect van bisoprolol en carvedilol hebben onderzocht bij (idiopathische) PAH-patiënten. Uit deze studies is gebleken dat bètablokkers de hartslag en bloeddruk significant verlagen. Er werd geen verschil gezien in de 6MWD t.o.v. placebo.

De resultaten wat betreft de RV-functie en RVEF zijn niet eenduidig. In sommige studies wordt geen verschil gezien, terwijl andere studies een verbetering zien.

De studie van Provencher et al. (2005) vond een verbetering in de 6MWD en pulmonale hemodynamische parameters na het staken van bètablokkers bij patiënten met matige tot ernstige pulmonale hypertensie, hoewel een verslechtering van de 6MWD en pulmonale hemodynamische parameters niet is gezien bij de andere studies die zijn opgenomen in dit rapport.

Uit de gevonden literatuur kan daarom niet geconcludeerd worden dat bètablokkers een negatief effect hebben op klinische uitkomsten van pulmonale hypertensie. De bètablokkers zullen daarom niet bewaakt worden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onder de bètablokkers vallen: acebutolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, landiolol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol

Momenteel adviseren richtlijnen om bètablokkers te vermijden in pulmonale hypertensie om systemische hypotensie en daardoor verminderd bewegingsvermogen te voorkomen. Daarnaast hebben patiënten met PAH een vast slagvolume, en zijn daarmee zeer afhankelijk van de hartslag voor hun cardiale output. Er komen echter wel steeds meer geluiden dat de gevaren van bètablokkers in PAH minder groot zijn dan eerder gedacht. [van Campen, 1]

Het sympathische zenuwstelsel is overactief in PAH-patiënten, wat een positief effect van bètablokkers suggereert. Mogelijk zouden bètablokkers net als bij hartfalen een remodelling van het hart tegengaan. Dit zou de negatieve inotrope en chronotrope effecten van de bètablokkers compenseren. [van Campen] In sommige studies werd er daarom gekeken welke patiënten 'responders' zijn. Deze patiënten zouden mogelijk baat hebben bij therapie met bètablokkers. [Farha]

[1] β -blockers in pulmonary arterial hypertension: evolving concepts of right heart failure
Frances S. de Man, M. Louis Handoko. European Respiratory Journal 2015 46: 619-621

PICO

P(atient)	Patiënt met pulmonale hypertensie (PAH en CTEPH)
I(ntervention)	Bètablokkers (acebutolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, landiolol, metoprolol, nebivolol, propranolol)
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder pulmonale hypertensie)
O(utcome)	Verandering in klinisch relevante uitkomsten voor PH (6MWD, mortaliteit, ziekenhuisopnames, hartecho, RV-functie)

Zoektermen:

PUBMED: (pulmonary arterial hypertension OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension) AND (acebutolol OR atenolol OR bisoprolol OR carvedilol OR celiprolol OR esmolol OR labetalol OR landiolol OR metoprolol OR nebivolol OR propranolol)
Filters applied: Humans, Dutch, English.

EMBASE: ('pulmonary hypertension' OR 'chronic thromboembolic pulmonary hypertension') AND (acebutolol/mj OR atenolol/mj OR bisoprolol/mj OR carvedilol/mj OR celiprolol/mj OR esmolol/mj OR labetalol/mj OR landiolol/mj OR metoprolol/mj OR nebivolol/mj OR propranolol/mj)
Filters applied: human, Embase database

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Farha S, Saygin D, Park MM, Cheong HI, Asosingh K, Comhair SA, Stephens OR, Roach EC, Sharp J, Highland KB, DiFilippo FP, Neumann DR, Tang WHW, Erzurum SC. Pulmonary arterial hypertension treatment with carvedilol for heart failure: a randomized controlled trial. JCI Insight. 2017 Aug 17;2(16):e95240. RCT	N=20	Resultaten - Patiënten met PAH werden 6 maanden behandeld met of een lage dosering carvedilol (3,125 mg, n=10) of werden getitreerd tot een max dosering van 2dd 25 mg (n=10) of kregen placebo (n=10). - De dalingen in bloeddruk en hartslag door carvedilol waren dosisafhankelijk en werden goed getolereerd. In het geval van dosisescalatie werd door bijwerkingen in sommige gevallen de dosering verlaagd. - Er was geen verschil in de 6MWD tussen alle groepen op alle meetmomenten ($p>0,1$), al had de carvedilolgroep een lagere hartslag tijdens de inspanning en was de hartslag sneller hersteld. - De CAMPHOR-vragenlijst werd gebruikt om te kijken naar o.a. de kwaliteit van leven. Er werd geen verschil gezien in de score tussen de verschillende groepen. - De RV-systolische druk na 3 maanden was verhoogd in de placebogroep (placebo: 78 mm Hg; $p=0,02$, lage dosis: 59 mm Hg; $p=0,06$ en hoge dosis: 54 mm Hg; $p=0,05$). - NT-proBNP was vergelijkbaar tussen alle groepen op alle momenten ($p>0,1$). - De TAPSE veranderde ook niet significant tussen de groepen op alle meetmomenten. - De RV-functie verbeterde in de groep met hoge dosis carvedilol, en ook het LV-volume nam toe. Opmerkingen auteurs - De hoge dosis carvedilolgroep was ouder dan de andere 2 groepen. In de analyse is hier wel voor gecorrigeerd. - De meeste PAH-patiënten hadden PAH WHO klasse II. Het is daardoor onduidelijk wat het effect is bij patiënten met ergere PAH-klassen. - Carvedilol is veilig bij PAH en heeft mogelijk voordelen zoals een versneld herstel van de hartslag en een verbetering in de RV-functie. Opmerkingen SHB

S. Y. Farha, H. Cheong, M. M. Park, D. Saygin, S. A. A. Comhair, J. K. Sharp, K. B. Highland, W. Tang. Short-Term Cardiovascular Effects of Low Dose Carvedilol in Pulmonary Hypertension American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2018 197:Meeting Abstracts		• Er zijn 2 patiënten geïnccludeerd die secundair PH kregen n.a.v. een longziekte en 2 patiënten die CTPH hadden. De overige patiënten hadden PAH. Opmerkingen SHB • In een abstract van dezelfde auteurs met dezelfde studiepopulatie beschrijven Farha et al. de korte termijneffecten van carvedilol (gedurende 1 week, 3,125 mg 2dd) in patiënten met pulmonale hypertensie (n=30). • Patiënten hadden geen last van bijwerkingen en konden carvedilol goed verdragen. • De 6MWD en maximale hartslag na beweging varieerden niet (p=0,4 en p=0,2 respectievelijk). • De 1 minuut post-beweging hartslag daalde significant (daling van 6 spm op baseline; p=0,01 en 1 minuut na het lopen -11 spm; p=0,004). • De RVSP daalde met gemiddeld 11 mm Hg (p=0,003) en de cardiale output (CO) daalde met -1,8L/min; p<0,0001). De RVSP was omgekeerd gecorreleerd aan CO, wat betekent dat de RVSP daalt als de CO toeneemt. Dit was alleen zo in de 'responders'. • Responders werden gekarakteriseerd met een daling van de RSVP van >10 mm Hg (n=16).
van Campen JS, de Boer K, van de Veerdonk MC, van der Bruggen CE, Allaart CP, Raijmakers PG, Heymans MW, Marcus JT, Harms HJ, Handoko ML, de Man FS, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Bisoprolol in idiopathic pulmonary arterial hypertension: an explorative study. Eur Respir J. 2016 Sep;48(3):787-96. cross-over RCT	n = 17	Resultaten • Het effect van bisoprolol gedurende 6 maanden t.o.v. placebo op de RVEF bij patiënten met idiopathische klinisch stabiele PAH (NYHA klasse II en III) is onderzocht • De bisoprolol dosering werd voorzichtig opgebouwd en zo nodig aangepast. Er werd gestart met 1,25 mg per dag en kon elke 2 weken verhoogd worden, tot max 10 mg/dag. • Bisoprolol werd goed getolereerd; slechts 1 patiënt moest worden behandeld met diuretica. • De LVEF verbeterde significant, maar de RVEF bleef onveranderd (3% verbetering, p=0,14). • Ook werd er een daling in de cardiale index (0,5 L/min/m², p=0,015) gezien. • De 6MWD daalde met 27m, maar niet significant (p=0,055). De PVR bleef gelijk. Opmerkingen auteurs • Er werd geen toegevoegde waarde gezien van bisoprolol bij patiënten met idiopathisch PAH. Een daling van de cardiale index en een trend in daling van de 6MWD geeft wel aanleiding om bètablokkers met terughoudendheid te gebruiken. • De beoogde 25 deelnemers werden niet gehaald, waardoor de resultaten underpowered zijn. Opmerkingen SHB • Er is geen WHO-classificatie gegeven van de ernst van de pulmonale hypertensie.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van bètablokkers op het verergeren van pulmonale hypertensie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Thenappan T, Weir EK, Prins KW, Pritzker MR, Archer SL. Carvedilol for Treatment of Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Heart Assoc. 2021 Jul 20;10(14):e021518. Klinische studie	Resultaten • In deze open-label studie werd gekeken of carvedilol (2dd 3,125 mg, opgetitreerd naar maximaal 25 mg 2dd na 12 weken en daarna op die dosis gehouden) effectief was in patiënten met PAH en een verminderde RV-systolische functie (n=5, RVEF<45%). • Twee patiënten hadden idiopathisch PAH, 2 scleroderma PAH en 1 patiënten portopulmonale hypertensie. • De maximale getolereerde dosis van carvedilol was gemiddeld 18,75 mg. Verlaging van de maximale dosis kwam door asymptomatische bradycardie (n=1), asymptomatische hypertensie (n=3) en vochtretentie (n=1). • Twee patiënten zijn de volledige 6 maanden gevolgd. Drie patiënten stopten na 4 maanden vanwege PH-progressie, een beroerte en een syncope. • Overige parameters veranderden niet significant: de RVEF nam toe met 5% (p=0,5), de linker ventriculaire en diastolische index namen toe met 11 ml (p=0,1) en de 6MWD nam toe met 47m (p=0,07). Opmerkingen auteurs • Deze patiënten tolereerden alleen lage doseringen van carvedilol. Hogere doseringen werden geassocieerd met oedeem en syncope. • De beroerte was niet gerelateerd aan carvedilol.
Grinnan D, Bogaard HJ, Grizzard J, Van Tassell B, Abbate A, DeWilde C, Priday A, Voelkel NF. Treatment of group I pulmonary arterial hypertension with carvedilol is safe. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jun 15;189(12):1562-4. Klinische studie	Resultaten • De effectiviteit van carvedilol bij patiënten met PAH (n=6, WHO klasse 1 en 2) en stabiele RV-functie is onderzocht. • De patiënten begonnen met 3,25 mg 2dd, en werden elke 2 weken opgetitreerd op basis van effect en bijwerkingen. De gemiddelde getolereerde dosis was 18,75 mg 2dd. • Carvedilol leidde tot een significante verbetering in RVEF en RV-slagvolume door een reductie in RV-eindsystolisch volume. • Er was een significante toename in BNP-spiegels (p=0,046). • Er was een niet-significante trend die een toename liet zien in de 6MWD (p=0,22). Opmerkingen auteurs • RVEF is een voorspeller voor overleving in patiënten met PH. • De significante toename in BNP is geassocieerd met verbetering van klinische variabelen van het hart. Opmerkingen SHB • De individuele data is in supplementen weergegeven in grafieken, maar exacte getallen zijn niet gegeven. Er zijn wel een aantal gemiddeldes gegeven.
Provencher S, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. Gastroenterology. 2006;130(1):120–126.	Resultaten • Patiënten met matige tot ernstige portopulmonale hypertensie (n=10) ondergingen een 6MWD en een rechterhart catheterisatie voorafgaand aan een bètablokker en 2 maanden na staken van de bètablokker (atenolol of propranolol). • Na staken van de bètablokker verbeterden 6 patiënten naar NYHA klasse II. • 9/10 patiënten verbeterden op de 6MWD na staken van de bètablokker met gemiddeld 79 meter. (p=0,01).

Klinische studie	- De cardiale output nam toe met 28% ($p < 0,01$), terwijl de RAP onveranderd bleef. De PVR daalde met 19% ($p < 0,01$). - De toename in cardiale output kwam met name door stijgingen van de hartslag ($p < 0,01$). - De sportinspanningen en pulmonale hemodynamische parameters verslechterden bij gebruik van bètablokkers. Opmerkingen auteurs - Verbeteringen na staken van de bètablokker komen hoogstwaarschijnlijk door het negatieve chronotrope effect en in mindere mate door een daling van de PVR. - Sommige patiënten met PAH kunnen wel baat hebben bij bètablokker therapie, bijv. als er ook cardiovasculaire comorbiditeit aanwezig is. Opmerkingen SHB - WHO-classificatie niet gegeven. - De resultaten uit de studie van Provencher et al. (2005) zijn daarna in placebogecontroleerde studies niet gereproduceerd.
-------------------------	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension	6.3.1.5. Cardiovascular drugs No data from rigorous clinical trials are available on the usefulness and safety of drugs that are effective in systemic hypertension or left sided HF, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), angiotensin receptor–neprilysin inhibitors (ARNIs), sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2is), beta-blockers, or ivabradine in patients with PAH. In this group of patients, these drugs may lead to potentially dangerous drops in blood pressure, heart rate, or both. . To achieve or maintain a stable sinus rhythm, prophylaxis with anti-arrhythmic drugs without negative inotropic effects, such as oral amiodarone, should be considered, even if specific data regarding their efficacy are lacking. Low-dose beta-blockers and/or digoxin may be used on an individual patient basis. Recommendations for general measures and special circumstances The use of ACEis, ARBs, ARNIs, SGLT-2is, beta-blockers, or ivabradine is not recommended in patients with PAH unless required by comorbidities (i.e. high blood pressure, coronary artery disease, left HF, or arrhythmias)

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC acebutolol Teva 05/06/2020 *	Geen relevante informatie
SPC celiprolol Teva 19/01/2022	4.3 Contra-indicaties Celiprolol mag niet worden toegepast bij: - rechter ventriculaire insufficiëntie ten gevolge van pulmonaire hypertensie
SPC Brevibloc® (esmolol) 2/11/2022 ^	4.3. Contra-indicaties • pulmonale hypertensie;

* geldt ook voor atenolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol

^ geldt ook voor landiolol

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	4 april 2023