

Ziekte van Parkinson: betablokkers

PR: prevalence rate

OH: orthostatische hypotensie

Datum literatuursearch: 21-11-2022

CONCLUSIE

Bewaken.

Uit de meta-analyse van Bhanu et al komt naar voren dat bètablokkers een verhoogd risico geven op orthostatische hypotensie. In de studie van Juraschek et al werd gevonden dat metoprolol een hoger risico op orthostatische hypotensie gaf vergeleken met ramipril, maar niet vergeleken met amlodipine. In de studie van Zhu et al werd geen verhoogde prevalentie van orthostatische hypotensie gevonden bij bejaarde patiënten die behandeld werden met bètablokkers in vergelijking met bejaarde patiënten die niet werden behandeld met bètablokkers. Deze studie had echter onvoldoende power om een goede analyse te doen van de risicofactoren voor OH.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Orthostatische hypotensie is een van de non-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. 30-60% van de patiënten met de ziekte van Parkinson ontwikkelt orthostatische hypotensie en dit kan zowel symptomatisch of asymptomatisch zijn.

Het autonome zenuwstelsel reguleert via het noradrenerge systeem de bloeddruk. Bij de ziekte van Parkinson kan het autonome zenuwstelsel de bloeddruk onvoldoende reguleren. Als het lichaam dan van een liggende/zittende naar een staande houding gaat, zakt de bloeddruk zonder dat het autonome zenuwstelsel daarop reageert. Er is dan sprake van neurogene orthostatische hypotensie. De klachten die hierbij ontstaan zijn duizeligheid, vermoeidheid, verslechterde cognitie en (flauw)vallen. Er wordt van orthostatische hypotensie gesproken als de systolische en diastolische bloeddruk na het staan na 3 minuten respectievelijk met ten minste 20 mmHg en 10 mmHg zakken.

Bij neurogene orthostatische hypotensie wordt vaak ook supiene hypertensie waargenomen. Supiene hypertensie is een vorm van hypertensie die voor komt bij liggende houding. Bij 20-70% van de patiënten met de ziekte van Parkinson is er sprake van supiene hypertensie. Deze vorm van hypertensie wordt veroorzaakt door een hoge perifere vaatweerstand in rugligging, omdat het beschadigde autonome zenuwstelsel de bloeddruk niet goed kan reguleren. Deze hypertensie zorgt 's nachts voor natriumuitscheiding en nycturie, wat leidt tot volumedepletie. Bij het opstaan verandert deze supiene hypertensie in een toegenomen orthostatische hypotensie. Het is mogelijk dat een patiënt met de ziekte van Parkinson te maken heeft met zowel orthostatische hypotensie als supiene hypertensie. [Gibbons]

Antihypertensiva hebben uit het oogpunt van hun farmacologische werking invloed op het veroorzaken of verergeren van orthostatische hypotensie.

Bètablokkers kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken doordat de baroreceptorreflex wordt onderdrukt. Het hart kan daardoor de cardiale output niet vergroten om de plotselinge bloeddrukdaling op te vangen. [Juraschek]

Oculaire bètablokkers kunnen systemisch worden opgenomen via de traanbuis en mogelijk leiden tot effecten zoals orthostatische hypotensie. Een review van Mäenpää beschrijft twee klinische studies met oculair timolol waar geen sprake was van een bloeddrukdaling bij een test op orthostatische hypotensie, maar wel van een hartslagdaling. Ook hebben zij enkele studies gevonden waarbij flauwvallen en vallen optrad bij oculair timolol.

Literatuur

- Gibbons, C., Schmidt, P., Biaggioni, I., Frazier-Mills, C., Freeman, R., Isaacson, S., . . . Kaufmann, H. (2017, Augustus). The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *Journal of Neurology*, 264(8), pp. 1567-1582.
- Mäenpää J, Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Nov;15(11):1549-1561. doi: 10.1080/14740338.2016.1225718. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27534869.

PICO

P(atient)	Patiënt met ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Esmolol, Labetalol, Landiolol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol, sotalol
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder Parkinson)
O(utcome)	Ontstaan/Verergeren van orthostatische hypotensie bij de ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED: (Acebutolol*[Title/Abstract] OR Atenolol*[Title/Abstract] OR Bisoprolol*[Title/Abstract] OR Carvedilol*[Title/Abstract] OR Celiprolol*[Title/Abstract] OR Esmolol[Title/Abstract] OR Labetalol*[Title/Abstract] OR Landiolol*[Title/Abstract] OR Metoprolol*[Title/Abstract] OR Nebivolol[Title/Abstract] OR Propranolol*[Title/Abstract] OR Sotalol*[Title/Abstract] Or Beta Blockers[Title/Abstract]) AND (Parkinson[Title/Abstract] OR Orthostatic Hypotension Parkinson[Title/Abstract] OR Fall[Title/Abstract] OR Falls[Title/Abstract] OR Falling[Title/Abstract])

EMBASE: ('acebutolol':ab,ti OR 'atenolol':ab,ti OR 'bisoprolol':ab,ti OR 'carvedilol':ab,ti OR 'celiprolol':ab,ti OR 'esmolol':ab,ti OR 'labetalol':ab,ti OR 'landiolol':ab,ti OR 'metoprolol':ab,ti OR 'nebivolol':ab,ti OR 'propranolol':ab,ti OR 'sotalol':ab,ti OR 'betablocker':ab,ti) AND ('parkinson disease':ab,ti OR 'orthostatic hyptension':ab,ti OR 'falling':ab,ti OR 'dizziness':ab,ti)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van betablokkers op het ontstaan van orthostatische hypotensie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Bhanu, C., Nimmons, D., Petersen, I., Orlu, M., Davis, D., Hussain, H., . . . Walters, K. (2021, November). Drug-induced orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>The Public Library Of Science Medicine</i>, 18(11). Systematische review en meta-analyse	Resultaten: - In deze systematische review werd het verband tussen geneesmiddelen en het ontstaan van orthostatische hypotensie in gerandomiseerde placebogecontroleerde studies beschreven - Gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met geneesmiddelen, waarbij orthostatische hypotensie werd waargenomen bij deelnemers van 18 jaar of ouder, werden geïnccludeerd. Er zijn in deze studies geen patiënten met de ziekte van Parkinson meegenomen. - Uit 8 geïnccludeerde trials met bètablokkers met 1097 patiënten blijkt dat bètablokkers zorgen voor een verhoogd risico op orthostatische hypotensie. De odds ratio voor orthostatische hypotensie was 7,76(95% CI: 2,51-24,03) De bètablokkers die meegenomen zijn in de studies zijn labetalol, propranolol, nebivolol en carvedilol. - Uit 3 geïnccludeerde trials met 132 patiënten waar de orthostatische bloeddruk gemeten is, blijkt dat bètablokkers zorgen voor een verhoogd risico op orthostatische hypotensie. De odds ratio is 17,56(95% CI: 3,13-98,44)

	- Uit de geïncludeerde studie van Davidov et al met labetalol blijkt uit één orthostatische meting bij één patiënt de bloeddruk 100/68 mmHg(in zittende houding) kan zakken naar 90/60 mmHg(in staande houding). De bloeddruk in liggende houding werd gedurende 5 minuten 3 keer gemeten. De bloeddruk in staande houding werd 2 minuten na het staan gemeten. Deze bijwerking ontstond bij een dosis van 300 mg en verdween toen de dosis opgehoogd werd naar 400 mg. Bij een andere patiënt ontstond hypotensie bij een dosis van 600 mg. Deze bijwerking verdween na het verlagen van de dosis naar 400 mg. - Ook bij lage doseringen van bètablokkers is het risico op orthostatische hypotensie verhoogd met een odds ratio van 10,67(95% CI: 3,16-36,02) Opmerkingen auteurs: - Patiënten met polyfarmacie hebben het grootste risico op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie. Overige opmerkingen: - De betablokkers die meegenomen zijn in de studies zijn labetalol, propranolol, nebivolol en carvedilol. Metoprolol is niet meegenomen in de meta-analyse, terwijl metoprolol in de praktijk vaak gebruikt wordt.
Juraschek, S. A., Miller, E., Mukamal, K., & Lipsitz, L. (2018, Oktober). Hypertension Treatment Effects on Orthostatic Hypotension and its Relationship with Cardiovascular Disease: Results from the AASK Trial. <i>Hypertension</i>, 72(4), pp. 986-993. Gerandomiseerd gecontroleerde studie	Resultaten: - Het doel van deze studie was om een verband te vinden tussen soorten antihypertensiva, het risico op orthostatische hypotensie en de streefwaarde van de bloeddruk bij Afrikaans-Amerikaanse patiënten met hypertensie en nierfalen. - Patiënten van 18-70 jaar oud met hypertensie door chronisch nierfalen (n=1094) werden geïncludeerd in de studie - Patiënten met diabetes, proteïnurie en hartfalen werden niet meegenomen in de studie. - Metoprolol had een verhoogd risico op het veroorzaken van daling in systolische bloeddruk in vergelijking met ramipril en amlodipine. De odds ratio voor een daling van systolische bloeddruk >20 mmHg was 1,58(95% CI: 1,14-2,20) vergeleken met ramipril en 1,88 (95% CI: 1,04-3,14) vergeleken met amlodipine. Metoprolol had geen verhoogd risico op het veroorzaken diastolische bloeddruk >10 mmHg in vergelijking met ramipril (OR: 1,43 [95% CI: 0,96-2,15]) en amlodipine (OR: 1,14 [95% CI: 0,65-1,99]) - Metoprolol had een verhoogd risico op het veroorzaken van orthostatische hypotensie vergeleken met ramipril (OR: 1,58 [95% CI: 1,14-2,20]), maar niet vergeleken met amlodipine(OR: 1,51 [95% CI: 0,93-2,44]) Opmerkingen auteurs: - De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 54,5 jaar en vrij jong. Deze resultaten zijn moeilijk te vertalen naar een oudere patiëntenpopulatie.
Zhu, Q., Tan, C., Tan, H., Wong, R., Joshi, C., Cuttilan, R., . . . Tan, N. (2016 , Augustus). Orthostatic hypotension: prevalence and associated risk factors among the ambulatory elderly in an Asian population. <i>Singapore Medicinal Journal</i>, 57(8), pp. 444-451.	Resultaten: - Het doel van de studie was om de prevalentie van orthostatische hypotensie bij ouderen te onderzoeken. Daarnaast werd ook gekeken naar medicijnen die orthostatische hypotensie konden veroorzaken - Patiënten van 65 jaar of ouder met chronische aandoeningen, zoals diabetes, hypertensie en hyperlipidemie, werden geïncludeerd in de studie. - In totaal zijn er 364 patiënten geïncludeerd in de studie. - Bij bètablokkers (PR: 1,30 [95% CI: 0,73–2,34]) kwam orthostatische hypotensie niet vaker voor in vergelijking met

Cross-sectioneel onderzoek	patiënten met orthostatische hypotensie die deze middelen niet gebruikten. Opmerkingen auteurs: • Polyfarmacie is een determinant voor het ontwikkelen van orthostatische hypotensie • De power van de studie was waarschijnlijk te laag om voor alle vermeldde risicofactoren significantie te kunnen bereiken. Het is daarom ook niet zeker of er sprake is van een associatie of causaliteit.
-----------------------------------	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 2020	Orthostatische hypotensie Uit diverse onderzoeken blijkt dat symptomatische orthostatische hypotensie (OH) frequent voorkomt bij patiënten met de ziekte van Parkinson. OH is in dit geval een uiting van autonoom falen. Het komt meestal in een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson voor. Vaak is sprake van polyfarmacie, zowel voor de ziekte van Parkinson zelf als voor aanwezige comorbiditeit. OH kan gepaard gaan met aspecifiek geformuleerde vermoeidheid, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd. Specifieker is pijn in de schouders en nek in staande houding (coathanger pain). Het meest specifiek is syncope (flauwvallen) dat tot vallen kan leiden. Deze klachten treden op in staande houding of bij staken van inspanning (stoppen met lopen, boven aan de trap) en reageren op vlot gaan liggen. OH kan ook andere oorzaken hebben, vooral medicatie zoals antihypertensiva. Behandeling van klinisch relevante OH: • instructies over wat OH is en de daaraan gekoppeld leefmaatregelen: ○ het bed schuin zetten, met het hoofdeinde omhoog; ○ instructies in bloeddrukverhogende manoeuvres; 397 ○ waarborg een hoge inname van zout en vocht; ○ bij enkel of pretibiaal oedeem steunkousen overwegen; • stop of verminder eventuele medicatie tegen hypertensie;
Deskundige/neuroloog Punt voor Parkinson	Bij Punt voor Parkinson wordt het gebruik van een bètablokker afhankelijk van de indicatie heroverwogen. Wanneer de patiënt voor alleen hypertensie met een bètablokker behandeld wordt en er sprake is van orthostatische hypotensie, dan wordt de behandeling met een bètablokker gestaakt. Bij een comorbiditeit waar sprake is van een harde indicatie, zoals hartfalen, angina pectoris, atriumfibrilleren en doorgemaakt myocardiinfarct/eerder coronairlijden is een bètablokker mogelijk nog wel van belang. Het ligt aan de ernst van de indicatie en aan hoe lang de patiënt al behandeld wordt met een bètablokker. Bij orthostatische hypotensie wordt de overweging gemaakt tussen het risico op orthostatische hypotensie en het risico op hart- en vaatziekten. Bij orthostatische hypotensie wordt het gebruik van bètablokkers bij harde indicaties in overleg met de cardioloog/voorschrijvend arts heroverwogen.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Acebutolol Accord 200 mg, 400 mg filmomhulde tabletten	In sectie 4.8 'Bijwerkingen' wordt soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) orthostatische hypotensie genoemd.

Augustus 2020	
SPC Atenolol Accord 25 mg, 50 mg, 100 mg filmomhulde tabletten. Augustus 2020*	4.3 contra-indicaties: Hypotensie.
SPC Labetalol Mylan 100 mg, 200 mg, 400 mg, tabletten	In sectie 4.3 'Contra-indicaties' staat vermeld dat langdurige hypotensie een contra-indicatie is.
Januari 2022	In sectie 4.8 'Bijwerkingen' wordt zeer vaak ($\geq 1/10$) hypotensie vermeld
SPC Metoprololsuccinaat Aurobindo 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, tabletten met verlengde afgifte	In sectie 4.3 'Contra-indicaties' staat vermeld dat langdurige Hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg) een contra-indicatie is.
Juli 2015	In sectie 4.8 'Bijwerkingen' wordt vermeld dat hypotensie vaker voorkomt bij zeer hoge doseringen, hoge aanvangsdoseringen en te snel verhoogde doseringen.
SPC Nebivolol Aurobindo 2,5 mg, 5 mg, tabletten	In sectie 4.3 'Contra-indicaties' staat vermeld dat langdurige Hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg) een contra-indicatie is.
April 2022	In sectie 4.8 'Bijwerkingen' wordt soms ($\geq 1/1000$, <1/100) hypotensie genoemd.

* geldt ook voor bisoprolol, sotalol, propranolol, labetalol

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	27 oktober 2023