

Bètablokkers

['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas']

Projectgroep

Drs. A.L. van Ojik, projectapotheker

Dr. P.A.F. Jansen, geriater – klinisch farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Prescriptie-adviezen voor kwetsbare oude patiënten

Aanwijzingen bij het gebruik van bètablokkers door kwetsbare ouderen met angina pectoris

Indien bij de behandeling van angina pectoris bij kwetsbare ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers atenolol, bisoprolol, celiprolol en metoprolol.

Wanneer voor metoprolol wordt gekozen, gaat de voorkeur uit naar de toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.

Selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers een gunstiger bijwerkingenprofiel en minder contra-indicaties. NB. bij hoge doseringen kan deze selectiviteit echter verloren gaan.

Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering van carvedilol, labetalol en pindolol aan te passen.

‘Bètablokkers en kwetsbare oude patiënten’: Advies per geneesmiddel bij angina pectoris

Geneesmiddel	Advies*	Verantwoording/ opmerking
Atenolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Bisoprolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Carvedilol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 2 maal daags
Celiprolol	Wit	
Labetalol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 2 maal daags
Metoprolol	Referentiemiddel	Wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, in combinatie met een CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel stijgen
Pindolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 3 maal daags
Propranolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie

* Wit: geen positieve of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Groen: positieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Oranje: negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Aanwijzingen bij het gebruik van bètablokkers door kwetsbare ouderen met persistent en permanent atriumfibrilleren

Indien bij de behandeling van persistent en permanent atriumfibrilleren bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers atenolol en metoprolol. Wanneer voor metoprolol wordt gekozen, gaat de voorkeur uit naar de toedieningsvorm met gereguleerde afgifte. Selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers een gunstiger bijwerkingenprofiel en minder contra-indicaties. NB. bij hoge doseringen kan deze selectiviteit echter verloren gaan.

Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering van pindolol aan te passen.

'Bètablokkers en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel bij persistent en permanent atriumfibrilleren

Geneesmiddel	Advies*	Verantwoording/ opmerking
Atenolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Metoprolol	Referentiemiddel	Wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, in combinatie met een CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel stijgen
Pindolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringfrequentie: 3 maal daags
Propranolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie
Sotalol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Kan verlenging van het QT-interval en torsade de pointes veroorzaken Dosisaanpassing bij eGFR < 50 ml/min is vereist

* Wit: geen positieve of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Groen: positieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Oranje: negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Aanwijzingen bij het gebruik van bètablokkers door kwetsbare ouderen met hypertensie

Indien bij de behandeling van hypertensie bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers bisoprolol, celiprolol, metoprolol en nebivolol. Wanneer voor metoprolol wordt gekozen, gaat de voorkeur uit naar de toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.

Selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers een gunstiger bijwerkingenprofiel en minder contra-indicaties. NB. bij hoge doseringen kan deze selectiviteit echter verloren gaan.

Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering van carvedilol, labetalol, nebivolol en pindolol aan te passen.

'Bètablokkers en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel bij hypertensie

Geneesmiddel	Advies*	Verantwoording/ opmerking
Atenolol	Oranje	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist Bloeddruk dalen resulteerden, in vergelijking met placebo of geen behandeling, niet in een gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit of myocard infarct.
Bisoprolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Carvedilol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie
Celiprolol	Wit	
Labetalol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 2-3 maal daags
Metoprolol	Referentiemiddel	Wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, in combinatie met een CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel stijgen
Nebivolol	Wit	Startdosis 2,5 mg eenmaal daags
Pindolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie
Propranolol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie

* Wit: geen positieve of negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Groen: positieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Oranje: negatieve overwegingen in vergelijking met het referentiegeneesmiddel metoprolol

Bètablokkers [**'Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt'**]

Aanwijzingen bij het gebruik van bètablokkers door kwetsbare ouderen met hartfalen

Indien bij de behandeling van hartfalen bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers bisoprolol, metoprolol en nebivolol. Wanneer voor metoprolol wordt gekozen, gaat de voorkeur uit naar de toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.

Selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers een gunstiger bijwerkingenprofiel en minder contra-indicaties. NB. bij hoge doseringen kan deze selectiviteit echter verloren gaan.

Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering van carvedilol en nebivolol aan te passen.

'Bètablokkers en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel bij hartfalen

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Bisoprolol	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist
Carvedilol	Oranje	Niet selectieve bètablokker: ongunstig bijwerkingenprofiel bij ouderen met astma/COPD, diabetes mellitus of hyperlipidemie Doseringsfrequentie: 2 maal daags
Metoprolol	Referentiemiddel	Wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, in combinatie met een CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel stijgen
Nebivolol	Wit	Startdosis 2,5 mg eenmaal daags

Inhoudsopgave

1. Prescriptie-adviezen voor kwetsbare oude patiënten	2
2. Algemene inleiding	8
1.1 Doel van de analyse	8
1.2 Definitie patiëntencategorie	8
1.3 Zoekstrategie	8
1.4 Methode van beoordeling en rapportage	11
1.5 Definities en afkortingen	12
3. Inleiding bètablokkers	13
2.1 Geneesmiddelengroep	13
2.2 Werkingsmechanisme	13
2.3 Selectie geneesmiddelen	14
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	14
4. Uitgangspunten beoordeling	15
3.1 Vaststellen indicatie	15
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	15
5. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	16
4.1 Effectiviteit	16
4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt	16
4.2 Veiligheid	23
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	23
4.2.2 Interactiepotentieel	23
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	27
4.2.4 Farmacokinetiek	27
4.2.5 Farmacodynamiek	30
4.3 Ervaring	31
4.4 Gebruiksgemak	32
6. Referenties	33

Bètablokkers [**'Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt'**]

Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Atenolol
- IV. Bisoprolol
- V. Carvedilol
- VI. Celiprolol
- VII. Labetalol
- VIII. Metoprolol
- IX. Nebivolol
- X. Pindolol
- XI. Propranolol
- XII. Sotalol

1. Algemene inleiding

1.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf 'Ouderen' toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oude patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 5.

1.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oude patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijds criterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

1.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oude patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Keuze database: PubMed, Cochrane

Zoeken vanaf: 1966

Zoeken tot: september 2011

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van de SPC-tekst, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht. In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 3.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Elderly, aged, geriatrics, angina pectoris, hypertension, heartfailure, atrial fibrillation

Interventie: Naam geneesmiddel

Comparison: Referentiegeneesmiddel (hoofdstuk 3.2)

Outcome: Er worden geen specifieke uitkomstmaten gedefiniëerd in de zoekstrategie

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel voor de betreffende indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Zoekstrategie angina pectoris:

- (“Geneesmiddel” [Mesh] OR *geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT]) AND (“metoprolol” [Mesh] OR metoprolol [TITLE/ABSTRACT]) AND (“angina pectoris” [Mesh] OR angina pectoris [TITLE/ABSTRACT]) AND (elderly OR aged OR geriatrics) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Zoekstrategie hypertensie:

- (“Geneesmiddel” [Mesh] OR *geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT]) AND (“metoprolol” [Mesh] OR metoprolol [TITLE/ABSTRACT]) AND (“hypertension” [Mesh] OR hypertension [TITLE/ABSTRACT]) AND (elderly OR aged OR geriatrics) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Zoekstrategie atriumfibrilleren:

- (“Geneesmiddel” [Mesh] OR *geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT]) AND (“metoprolol” [Mesh] OR metoprolol [TITLE/ABSTRACT]) AND (“atrial fibrillation” [Mesh] OR atrial fibrillation [TITLE/ABSTRACT]) AND (elderly OR aged OR geriatrics) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Bètablokkers ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Zoekstrategie hartfalen:

- (“Geneesmiddel” [Mesh] OR *geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT]) AND (“metoprolol” [Mesh] OR metoprolol [TITLE/ABSTRACT]) AND (“heart failure” [Mesh] OR heart failure [TITLE/ABSTRACT]) AND (elderly OR aged OR geriatrics) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Zoekstrategie algemeen:

- “Adrenergic beta-antagonists” [Mesh] OR “Adrenergic beta-antagonists” [pharmacological action] Limits: Humans, Meta-Analysis, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years.

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie. De invloed van een geneesmiddel op cognitieve prestaties en vallen wordt hierbij expliciet vermeld.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oude patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oude patiënten dan bij jonge patiënten?

Zoekstrategie:

- “Adrenergic beta-antagonists” [Mesh] AND (adverse drug reaction OR adverse drug event) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years
- “Adrenergic beta-antagonists/adverse effects” [Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor het beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- (“Geneesmiddel” [Mesh] OR *geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT]) AND elderly AND “pharmacokinetics” [Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- (“Geneesmiddel” [Mesh] OR *geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT]) AND elderly AND “pharmacodynamics” [All Fields] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de relevante artikelen de referenties beoordeeld.

Bètablokkers [‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inlusiecriteria
 - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
 - Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
 - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
- Exclusiecriteria
 - Wanneer de kwetsbare oude patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
 - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

1.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in ‘peer reviewed’ tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur vindt plaats met de ‘CBO level of evidence’. Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

1.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op vallen/fracturen en bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 4 personen, 1 klinisch geriater – klinisch farmacoloog, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen en 1 projectapotheker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaard behandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan / Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp van het College van Zorgverzekeringen (CVZ)
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project / College voor Zorgverzekeringen
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap

2. Inleiding Bètablokkers

2.1 Geneesmiddelengroep

Binnen de geneesmiddelengroep bètablokkers wordt onderscheid gemaakt tussen de selectieve bètablokkers *acebutolol*, *atenolol*, *betaxolol*, *bisoprolol*, *celiprolol*, *metoprolol* en *nebivolol* en de niet-selectieve bètablokkers *carvedilol*, *labetalol*, *oxprenolol*, *pindolol*, *propranolol* en *sotalol*.

Naast selectiviteit kunnen de bètablokkers ook op basis van intrinsieke sympathicomimetische activiteit en lipofiliteit worden ingedeeld. Bètablokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit zijn *acebutolol*, *celiprolol*, *labetalol* (enigszins), *oxprenolol* en *pindolol*. Lipofiele bètablokkers zijn *acebutolol*, *betaxolol*, *bisoprolol*, *carvedilol*, *labetalol*, *metoprolol*, *nebivolol*, *oxprenolol*, *pindolol* en *propranolol*. De overige bètablokkers, *atenolol*, *celiprolol* en *sotalol* vallen onder de hydrofiele bètablokkers.

2.2 Werkingsmechanisme

Bètablokkers hebben een sympathicolytische werking op bèta₁- en bèta₂-receptoren. Bèta₁-receptoren bevinden zich voornamelijk in de pacemakercellen van het hart, in het myocard. Prikkeling van deze receptoren veroorzaakt postsynaptisch tachycardie en toename van het hartminuutvolume, de snelheid van prikkelgeleiding in het hart neemt toe, de refractaire periode wordt korter en er komt meer renine vrij uit de juxtaglomerulaire cellen. Bèta₂-receptoren bevinden zich onder andere in de wanden van de luchtwegen en van bepaalde bloedvaten. Prikkeling van deze receptoren geeft postsynaptisch verwijding van de bronchiolen met verminderde kliersecretie en vasodilatatie van onder andere bloedvaten van dwarsgestreept spierweefsel. Tevens geeft prikkeling van bèta₂-receptoren stimulatie van glycogenolyse en lipolyse. Prikkeling van presynaptische bèta₂-receptoren stimuleert de afgifte van noradrenaline.

Angina pectoris

De toepassing van bètablokkers bij stabiele angina pectoris berust op het verbeteren van de inspanningstolerantie door het verminderen van de hartfrequentie en het verlagen van de bloeddruk.

Atriumfibrilleren

De werking van bètablokkers bij hartritmestoornissen berust op een afname van het sinusritme, vermindering van de spontane depolarisatiesnelheid van ectopische pacemakercellen, vertraging van de geleiding door de atria en de AV-knoop en verlenging van de refractaire periode van de AV-knoop.

Atriumfibrilleren kan als volgt worden geclassificeerd:

- Eerste aanval;
- Paroxismaal; duur aanvallen < 7 dagen
- Persisterend; duur aanvallen > 7 dagen
- Permanent; aanvallen > 7 dagen, atriumfibrilleren houdt aan ondanks medicatie of elektrische cardioversie

Hypertensie

Het werkingsmechanisme van bètablokkers voor de indicatie hypertensie is nog niet volledig bekend.

Mogelijk berust de werking op:

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- Blokkade van bètareceptoren in het hart, wat leidt tot een daling van de hartfrequentie en het hartminuutvolume.
- Remming van de afgifte van renine door de nieren geremd en directe beïnvloeding van de tubulaire natrium- en waterresorptie.
- Remming van de afgifte van noradrenaline uit de sympatische zenuwuiteinden.

Bètablokkers worden bij hypertensie toegepast als monotherapie en combinatietherapie met andere antihypertensiva. Het gebruik van bètablokkers als combinatietherapie met andere antihypertensiva is in dit rapport buiten beschouwing gebleven.

Hartfalen

Het werkingsmechanisme van bètablokkers voor de indicatie hartfalen berust waarschijnlijk op het tegengaan van de negatieve effecten van de sympathicusactiviteit op het hart. Immers bij hartfalen is de sympathicusactiviteit toegenomen.

2.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen/ -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van bètablokkers in Nederland in 2010

Bètablokkers	GIPeilingen 2010 Gebruikers > 65 jaar
Metoprolol	534.470
Bisoprolol	128.581
Atenolol	78.782
Sotalol	77.009
Nebivolol	27.770
Propranolol	26.260
Carvedilol	17.190
Labetalol	4.742
Celiprolol	4.062
Pindolol	2.107
Acebutolol	1.975
Oxprenolol	807
Betaxolol	45

2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie

Door de projectgroep is besloten om de tien meest voorgeschreven bètablokkers in de beoordeling mee te nemen.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.1 Vaststellen indicatie

De belangrijkste indicaties voor het gebruik van bètablokkers zijn angina pectoris, atriumfibrilleren, hypertensie en hartfalen. Bètablokkers zijn voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie eerstekeus geneesmiddelen. Bij de indicatie hartfalen worden bètablokkers als aanvulling op diuretica en ACE-remmers voorgeschreven. In dit rapport worden de bètablokkers voor alle genoemde indicaties beoordeeld. De beoordeling voor de indicatie atriumfibrilleren wordt in dit rapport beperkt tot de behandeling van persisterend en permanent atriumfibrilleren.

3.2 Keuze referentiegeneesmiddel

In de verschillende zoekstrategieën (hoofdstuk 1.3) wordt gebruik gemaakt van een referentiegeneesmiddel. Het referentiegeneesmiddel is het geneesmiddel waarmee alle overige geneesmiddelen worden vergeleken. In het prescriptieadvies wordt het referentiegeneesmiddel altijd als neutraal (wit) beschouwd.

In de NHG-Standaard ‘Atriumfibrilleren’ wordt voor de behandeling van atriumfibrilleren zonder hartfalen metoprolol als eerste keus beschreven. In de NHG standaard ‘stabiele angina pectoris’ wordt voor de onderhoudsbehandeling van angina pectoris metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard ‘Hartfalen’ en de CBO richtlijn ‘hartfalen’ worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd. In de NHG-Standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven. Metoprolol wordt in Nederland het meest frequent voorgeschreven. Voor alle indicaties wordt daarom metoprolol als referentiegeneesmiddel gekozen.

4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

4.1 Effectiviteit

4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt

Angina pectoris

Nebivolol en sotalol zijn niet geregistreerd voor de indicatie angina pectoris en derhalve niet in de vergelijking meegenomen. Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen atenolol, bisoprolol, carvedilol, celiprolol, labetalol, pindolol, propranolol en het referentiegeneesmiddel metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Persisterend en permanent atriumfibrilleren

De bètablokkers bisoprolol, carvedilol, celiprolol, labetalol en nebivolol zijn niet geregistreerd voor de indicatie atriumfibrilleren en derhalve niet in de vergelijking meegenomen.

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pindolol, propranolol en het referentiegeneesmiddel metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met atriumfibrilleren. In een studie van Capucci et al.¹ werd sotalol vergeleken met atenolol of metoprolol. In totaal werden 135 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met brady-tachycardie syndroom geïnccludeerd. Bij alle patiënten werd een tweekamer pacemaker geïmplanteerd en werd één maand na implantatie gerandomiseerd tussen een behandeling met atenolol of metoprolol of met sotalol. De gemiddelde dagdoseringen waren respectievelijk 62 ± 26 mg, 104 ± 47 mg en 167 ± 66 mg. Na een observatieperiode van 12 maanden was het percentage patiënten vrij van atriale tachyartimieën in beide groepen 29%. In de 12 maanden na implantatie kwamen de uitkomstmaten cardioversie (CV) en cardiovasculaire ziekenhuisopnames (CH) significant minder vaak voor dan in de 12 maanden vóórdat patiënten met sotalol (CV 69,4% vs. 22,2%, CH 91,7% vs. 33,3%), atenolol of metoprolol (CV 58,5% vs 17,1%, CH 82,9% vs. 26,8%) werden behandeld. De auteurs concludeerden dat geen verschillen werden gevonden tussen sotalol, atenolol en metoprolol voor de preventie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames of cardioversie.

Hypertensie

Sotalol is niet geregistreerd voor de indicatie hypertensie en derhalve niet in de vergelijking meegenomen. Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen bisoprolol, celiprolol, labetalol, nebivolol, propranolol en het referentiegeneesmiddel metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie.

In een multicenter studie van Ekbohm et al.² werden 1627 hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar) geïnccludeerd. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met metoprolol CR 100 mg, atenolol 50 mg, pindolol 5 mg, hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 25 maanden (range 6-65 maanden). Tijdens elke visite werden liggende en staande bloeddruk, hartslag en bijwerkingen vastgelegd. De vier actieve behandelgroepen lieten na twee maanden een verlaging van de staande bloeddruk (13-25/9-11 mmHg) en hartslag (1-14 slagen/minuut) zien. Deze verlaging was in de placebogroep 7-8/4-5 mmHg respectievelijk 0-2

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

slagen/ minuut. Na twee maanden kreeg meer dan tweederde van de patiënten in de actieve behandelgroepen aanvullende medicatie. Toevoeging van deze medicatie resulteerde niet in een significant verschil van de bloeddruk. Het aantal responders (diastolische bloeddruk < 95 mmHg of een afname van ≥ 10 mmHg) was na twaalf maanden 84-92% en niet significant verschillend tussen de vier actieve behandelgroepen. Het aantal responders in de placebogroep was 45%. De auteurs concludeerden dat de drie onderzochte bètablokkers effectief zijn in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk bij hypertensieve ouderen.

In een meta-analyse van Carlberg et al.³ concludeerden de auteurs dat atenolol, als hydrofiele bètablokker, mogelijk niet geschikt is als eerstekeus antihypertensivum. In vier van de geïnccludeerde studies (n = 6825, gemiddelde leeftijd 70 jaar) werd atenolol vergeleken met placebo of geen behandeling. De gemiddelde follow-up periode was 4,6 jaar. Atenolol liet in vergelijking met placebo of geen behandeling grotere bloeddrukverlagingen zien. Deze grotere bloeddrukdalingen resulteerden echter niet in een gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken (RR 1,01; 95% BI 0,89-1,15), cardiovasculaire mortaliteit (RR 0,99; 95% BI 0,83-1,18) of myocard infarct (RR 0,99; 95% BI 0,83-1,19) in vergelijking met placebo of geen behandeling. Het risico op beroertes leek in de atenololgroep lager in vergelijking met placebo of geen behandeling. Dit verschil was echter niet significant (RR 0,85; 95% BI 0,72-1,01). Volgens Carlberg et al. worden de resultaten van de meta-analyse mogelijk verklaard doordat atenolol, als hydrofiele bètablokker, de bloed-hersenbarrière zeer beperkt passeert en hierdoor minder effect heeft op het centrale zenuwstelsel.

In een review van Morgan et al.⁴ zijn vier studies (n = 107) beschreven waarin de effectiviteit van carvedilol is onderzocht en de farmacokinetische eigenschappen tussen jonge en oude hypertensieve patiënten zijn vergeleken. In de eerste enkelblinde studie werd het effect van carvedilol 12,5 mg (indien nodig getitreerd tot 25-50 mg/dag) op de bloeddruk van acht jonge patiënten (leeftijd 39-47 jaar) en 21 oude patiënten (leeftijd 64-79 jaar) onderzocht. Gedurende de eerste twee weken werden alle patiënten behandeld met 12,5 mg carvedilol. In totaal lieten 28 van de 29 patiënten tijdens de eerste visite op dag 14 een significante bloeddrukverlaging zien. De verlaging van de systolische bloeddruk in liggende positie was significant groter in de groep ouderen. Aan het einde van de studieperiode was de bloeddrukverlaging significant bij zowel ouderen (van gemiddeld 185/103 mmHg naar 167/94 mmHg) als jongeren (van gemiddeld 159/100 mmHg naar 151/92 mmHg). Het verschil in bloeddrukdaling tussen beide leeftijdscategorieën was echter niet significant. In de tweede studie werden patiënten (leeftijd 50-75 jaar) gerandomiseerd tussen carvedilol (n = 15, gemiddelde leeftijd 63,9 jaar) en metoprolol (n = 14, gemiddelde leeftijd 66,6 jaar). Na een placebo periode van vier weken werd bij een diastolische bloeddruk in liggende positie ≥ 95 mmHg, 25 mg carvedilol of 100 mg metoprolol voorgeschreven. Vier uur later werd de acute respons op de bloeddruk gemeten, waarna de patiënten met carvedilol 50 mg of metoprolol 100 mg tweemaal daags werden behandeld. Na twee en vier weken werd de respons op de behandeling opnieuw gemeten. Carvedilol en metoprolol lieten beiden na twee weken een significante bloeddrukdaling in zowel liggende (22/13 mmHg vs. 18/14 mmHg) als staande (21/14 mmHg vs. 19/13 mmHg) positie zien. Het verschil in bloeddrukdaling tussen beide geneesmiddelen was niet significant. Aan het einde van de studieperiode werd opnieuw de acute respons van carvedilol en metoprolol op de bloeddruk gemeten. Vier uur na toediening van carvedilol werd een significante bloeddrukdaling in liggende positie (11/7 mmHg) en in staande positie (22/12 mmHg) gemeten. Vier uur na toediening van

metoprolol werd geen significante bloeddrukdaling in zowel liggende als staande positie gemeten. In de derde studie werd de effectiviteit van carvedilol 25 mg in vergelijking met nitrendipine 20 mg op de bloeddruk van hypertensieve ouderen onderzocht. Omdat carvedilol in deze studie met nitrendipine is vergeleken, wordt deze studie in dit rapport niet verder besproken.

In de vierde studie werden 75 patiënten (leeftijd 60-84 jaar) met essentiële hypertensie gedurende twaalf weken behandeld met carvedilol (n = 36) of pindolol (n = 39). Vier patiënten in de carvedilol- en vijf patiënten in de pindololgroep werden geëxcludeerd voor verdere analyse. In de carvedilolgroep was de bloeddruk bij 29 van de 32 patiënten onder controle met 25 mg carvedilol per dag. Bij de overige drie patiënten was dosistitratie tot tweemaal daags 25 mg carvedilol noodzakelijk. In de pindololgroep werden alle patiënten behandeld met 7,5 mg pindolol en was het aantal responders vergelijkbaar met de carvedilolgroep. De bloeddrukverlaging in beide groepen was niet significant verschillend.

In de vier genoemde studies werden 75 hypertensieve patiënten (leeftijd > 50 jaar) behandeld met carvedilol. Op basis deze vier studies, concludeerden Morgan et al. dat carvedilol effectief is in het verlagen van de bloeddruk bij ouderen. Daarnaast is carvedilol volgens de auteurs goed verdraagbaar en de moeite waard om als monotherapie te overwegen bij oude hypertensieve patiënten.

Hartfalen

Atenolol, celiprolol, labetalol, pindolol, propranolol en sotalol zijn niet geregistreerd voor de indicatie hartfalen en derhalve niet in de vergelijking meegenomen. Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen bisoprolol en nebivolol en het referentiegeneesmiddel metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hartfalen.

In een placebo gecontroleerde studie (CIBIS-II) werden 2647 patiënten (NYHA klasse III of IV, leeftijd 22-80 jaar) met een linker ventriculaire ejectiefractie $\leq 35\%$ en reeds behandeld met diuretica en ACE-remmers gerandomiseerd tussen bisoprolol 1,25 mg per dag (n = 1327) of placebo (n = 1320).⁵ De dosering bisoprolol werd getitreerd tot een maximum van 10 mg per dag. De geïncludeerde patiënten werden gemiddeld 1,3 jaar gevolgd. De CIBIS-II studie werd vroegtijdig gestopt omdat na de tweede interim-analyse voor bisoprolol, in vergelijking met placebo, een significant grotere reductie van mortaliteit werd gevonden. De uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken was in de bisoprololgroep significant lager in vergelijking met de placebogroep (11,8% vs. 17,3%). Ook het aantal sterfgevallen vanwege plotselinge dood was in de bisoprololgroep in vergelijking met de placebogroep significant lager (3,6% vs. 6,3%). Het NNT voor de uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken is 15 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. In een post-hoc analyse van de CIBIS II studie werden voor verschillende patiëntengroepen, waaronder ouderen (leeftijd ≥ 71 jaar), retrospectieve subgroep analyses uitgevoerd.⁶ Respectievelijk 21% en 20% van de patiënten in de bisoprolol- en placebogroep was ouder dan 71 jaar. De auteurs concludeerden dat het relatieve risico op mortaliteit bij patiënten ouder dan 71 jaar niet significant verschillend was in vergelijking met patiënten jonger dan 71 jaar. Bisoprolol was volgens de auteurs effectief in het reduceren van mortaliteit bij patiënten jonger en ouder dan 71 jaar.

In een RCT van Poole-Wilson et al.⁷ (gemiddelde leeftijd 62 jaar) werd het effect van carvedilol en metoprolol op de mortaliteit vergeleken. Patiënten met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV), in de voorgeschiedenis een ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek, een ejectiefractie < 35% en een optimale behandeling met diuretica en ACE-remmers werden geïncludeerd. In totaal werden

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

1511 en 1518 patiënten behandeld met carvedilol (streefdosering 25 mg tweemaal daags) respectievelijk metoprolol (streefdosering 50 mg tweemaal daags). De gemiddelde studieduur was 58 maanden. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit door alle oorzaken en de gecombineerde uitkomstmaat was mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door alle oorzaken. De primaire uitkomstmaat kwam voor bij respectievelijk 34% en 40% van de patiënten in de carvedilol- en metoprololgroep (HR 0,83; 95% BI 0,74-0,93). De gecombineerde uitkomstmaat kwam voor bij 74% en 76% van de patiënten in de carvedilol- respectievelijk metoprololgroep (HR 0,94; 95% BI 0,86-1,02). De resultaten suggereren volgens de auteurs dat bij de behandeling van hartfalen bij patiënten optimaal behandeld met diuretica en ACE-remmers, carvedilol een groter gunstig effect op de overleving heeft in vergelijking met metoprolol. De hazardratio voor de primaire uitkomstmaat was vergelijkbaar voor de subgroepen leeftijd < 65 jaar en leeftijd ≥ 65 jaar. Een onderscheid op basis van leeftijd concluderen de auteurs dus niet.

In een RCT van Packer et al.⁸ werden 2289 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,3 jaar) met hartfalen (linker ventrikel ejectiefractie < 25%) geïnccludeerd waarvan 1133 patiënten werden behandeld met carvedilol (gemiddelde dagdosering 37 mg) en 1156 patiënten werden behandeld met placebo. De gemiddelde follow-up periode was 10,4 maanden. In de placebo- en carvedilolgroep overleden 190 respectievelijk 130 patiënten, een risicoreductie van 35% voor mortaliteit bij behandeling met carvedilol (95% BI 19-41% p = 0,0014). Het NNT voor de uitkomstmaat mortaliteit is 24 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. Wanneer werd gekeken naar het gecombineerde risico op mortaliteit of ziekenhuisopname werd een reductie van 24% gevonden bij behandeling met carvedilol (95% BI 13-33%, p < 0,001). In totaal kwam de gecombineerde uitkomstmaat bij 507 respectievelijk 425 patiënten in de placebo- en carvedilolgroep voor. Het NNT voor deze uitkomstmaat is 18 per patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. Na subgroep analyse concludeerden de auteurs dat deze resultaten onafhankelijk waren van de leeftijd van de patiënt. Bij patiënten ≥ 65 jaar werden in vergelijking met patiënten < 65 jaar vergelijkbare hazard ratios gevonden.

In een studie van Sindaco et al.⁹ werd de veiligheid en effectiviteit van carvedilol voor de behandeling van diabetici (leeftijd ≥ 70 jaar) met hartfalen onderzocht. In totaal werden 252 patiënten met hartfalen en een linker ejectiefractie ≤ 40% gevolgd. 29,7% van de patiënten hadden diabetes mellitus. Na een follow-up periode van één jaar was de gemiddelde dagelijkse dosering carvedilol vergelijkbaar in de groep diabetici en non-diabetici (24 ± 17 vs. 23 ± 14 mg per dag). Ook de verdraagbaarheid van carvedilol was vergelijkbaar in beide groepen (93,7% vs. 92,2%). Gedurende de follow-up periode werd in de groep diabetici geen verslechtering van de nuchtere bloedglucosespiegels, geglycosyleerd hemoglobine en creatinewaarden waargenomen. Ook werden vergelijkbare verbeteringen van de NYHA-klasse en de ernst van mitralis regurgitatie bij diabetici en non-diabetici geobserveerd. De ejectiefractie liet in beide groepen een significante verbetering zien. Deze verbetering was significant groter in de groep non-diabetici (+10 vs. +7 punten; verbetering > 10 punten: 15 vs. 36%). De incidentie ziekenhuisopnames door verslechtering van hartfalen was vergelijkbaar in beide groepen (19%), maar het risico op mortaliteit door alle oorzaken was significant groter in de groep diabetici (24% vs. 12,4%). Ook de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door verslechtering van hartfalen kwam significant vaker voor in de groep diabetici (20% vs. 39%). De auteurs concludeerden dat de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit van carvedilol, voor de behandeling van ouderen met hartfalen, niet negatief wordt beïnvloed door diabetes mellitus. Toch blijft diabetes mellitus volgens de auteurs een

Bètablokkers ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

sterke prognostische factor voor beperkte reversibiliteit van linker ventrikel systolische dysfunctie en het effect van de behandeling op mortaliteit.

In een RCT van Edes et al.¹⁰ werd de effectiviteit van nebivolol, als add-on therapie, bij de behandeling van ouderen met hartfalen (NYHA klasse II-IV) onderzocht. De totale studieduur was twaalf maanden. De 260 geïnccludeerde ouderen werden gerandomiseerd tussen nebivolol (n = 134) en placebo (n = 126). Indien verdraagbaar, werd de dosering nebivolol, gedurende de titratieperiode van acht weken, van 1,25 mg per dag naar maximaal 10 mg per dag getitreerd. De maximale dosering nebivolol werd in 64,2% van de patiënten in de nebivololgroep verdragen. De gemiddelde dagdosering nebivolol was 7,4 mg. De primaire uitkomstmaat was de absolute verandering van de linker ventrikelfunctie na een behandeling van acht maanden. De linker ventrikelfunctie was significant meer verbeterd in de nebivololgroep ($6,51 \pm 9,15\%$) in vergelijking met de placebogroep ($3,97 \pm 9,20\%$). De relatieve verbetering in de nebivolol- en placebogroep was $35,70 \pm 57,62\%$ respectievelijk $19,19 \pm 40,96\%$. De effecten van nebivolol waren consistent in alle onderzochte subgroepen. De auteurs concludeerden dat add-on therapie met nebivolol bij ouderen (leeftijd > 65 jaar) met hartfalen en een verminderde linker ventrikelfunctie een significante verbetering van de cardiale functie geeft.

In een RCT van Flather et al.¹¹ (SENIORS) werd het effect van nebivolol op de mortaliteit en cardiovasculaire ziekenhuisopnames bij 2128 ouderen (leeftijd \geq 70 jaar, gemiddelde leeftijd 76 jaar) met een geschiedenis van hartfalen (ziekenhuisopname voor hartfalen in het afgelopen jaar of een ejectiefractie \leq 35%) onderzocht. De ouderen werden gerandomiseerd tussen nebivolol 1,25 mg per dag (n = 1067) of placebo (n = 1061). Indien verdraagbaar, werd de dosering nebivolol gedurende een titratieperiode van 16 weken via 2,5 mg en 5 mg naar maximaal 10 mg getitreerd. De follow-up periode was 21 maanden. De gemiddelde ejectiefractie was 36% (35% van de patiënten had een ejectiefractie > 35%) en 68% had een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten. De gemiddelde onderhoudsdosering van nebivolol was 7,7 mg. De primaire uitkomstmaat (mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek) kwam voor bij 31,1% respectievelijk 35,3% van de patiënten in de nebivolol- en placebogroep (HR 0,86; 95% BI 0,74-0,99; p = 0,039). Een absolute risicoreductie van 4,2% suggereert dat 24 patiënten gedurende 21 maanden behandeld moeten worden om één sterfgeval of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek te voorkomen. Er werd geen significante invloed van leeftijd, geslacht of ejectiefractie op het effect van nebivolol op de primaire uitkomstmaat gevonden. De uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken kwam voor bij 15,8% respectievelijk 18,1% van de patiënten in de nebivolol- en placebogroep (HR 0,88, 95% BI 0,71-1,08; p = 0,21). Het NNT voor deze uitkomstmaat is 25 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. De auteurs concludeerden dat nebivolol het risico op mortaliteit en cardiovasculaire ziekenhuisopnames bij ouderen met hartfalen verminderd. De reductie van mortaliteit door alle oorzaken was echter niet statistisch significant. Volgens de auteurs is nebivolol een effectief en goed verdraagbaar geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen bij ouderen.

In een subgroep analyse van de SENIORS studie werd onderzocht of behandeling met nebivolol additionele voordelen heeft door het reduceren van cardiale ischemische gebeurtenissen bij patiënten met hartfalen of ischemische etiologie.¹² Van de 2128 geïnccludeerde patiënten in de SENIORS studie, werden 1452 patiënten (68,2%) met een voorgeschiedenis van coronaire arteriële ziekte in de subgroep analyse geïnccludeerd. De mediane follow-up periode in de nebivolol- en placebogroep was 20,5

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

respectievelijk 20,1 maanden. Aan het einde van de studieperiode kwam de primaire uitkomstmaat (het optreden van ischemische gebeurtenissen) bij 10,7% respectievelijk 15,9% van de patiënten in de nebivolol- en placebogroep voor (hazard ratio 0,66; 95% BI 0,50-0,88; $p = 0,0051$). Dit effect was onafhankelijk van leeftijd, geslacht en ejectionfractie.

In een studie van Dobre et al.¹³ werden patiënten uit de nebivololgroep van de SENIORS studie, op basis van de behaalde onderhoudsdosering aan het einde van de titratieperiode, verdeeld in vier groepen: 0 mg ($n = 74$), lage dosering (1,25-2,5 mg, $n = 142$), gemiddelde dosering (5 mg, $n = 127$) en streefdosering (10 mg, $n = 688$) en vergeleken met placebo ($n = 1030$). De gecombineerde primaire uitkomstmaat was mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname vanwege een cardiovasculaire aandoening. De auteurs concludeerden dat de primaire uitkomstmaat significant minder voorkwam in de 10 mg nebivololgroep in vergelijking met placebo (HR 0,75; 95% BI 0,63-0,90). Ook in de 1,25-2,5 mg en 5 mg nebivololgroep werd een reductie van de primaire uitkomstmaat gevonden (HR 0,88; 95% BI 0,64-1,20 respectievelijk HR 0,73; 95% BI 0,52-1,02), maar deze reductie was niet significant. Bij patiënten die geen enkele dosering nebivolol verdroegen, was het risico op de primaire uitkomstmaat in vergelijking met placebo verhoogd (HR 1,95, 95% BI 1,38-2,75). De auteurs concludeerden dat de gunstige effecten van nebivolol bij de behandeling van ouderen met hartfalen mogelijk gerelateerd zijn aan de behaalde onderhoudsdosering.

In een subgroep analyse van de SENIORS studie werd de invloed van de linker ventrikel ejectionfractie op de primaire uitkomstmaat onderzocht ($n = 2111$).¹⁴ In totaal had 64% van de patiënten een verminderde ventrikelfunctie (gemiddeld 28,7%) en 36% van de patiënten een behouden ventrikelfunctie (gemiddeld 49,2%). De follow-up periode was 21 maanden en de gecombineerde primaire uitkomstmaat was mortaliteit door alle oorzaken of cardiovasculaire ziekenhuisopnames. Gedurende de follow-up periode kwam de primaire uitkomstmaat bij 34,2% van de patiënten met een verminderde ejectionfractie (HR 0,86, 95% BI: 0,72-1,04, $p = 0,117$) en 31,2% van de patiënten met een behouden ejectionfractie voor (HR 0,81, 95% BI: 0,63-1,04, $p = 0,104$). De auteurs concludeerden dat de effectiviteit van nebivolol bij ouderen met hartfalen en een behouden ejectionfractie ofwel een verminderde ejectionfractie vergelijkbaar is.

In een post-hoc analyse van de SENIORS studie werd de effectiviteit en veiligheid van nebivolol bij ouderen met hartfalen en een verminderde nierfunctie onderzocht.¹⁵ De patiënten uit de nebivololgroep werden ingedeeld op basis van de eGFR. Volgens de auteurs wordt het gebruik van nebivolol bij patiënten met nierfunctiestoornissen (eGFR < 60 ml/min) niet geassocieerd met grote veiligheidsproblemen en heeft de nierfunctie geen invloed op de effectiviteit van nebivolol.

In een subgroep analyse van de Boer et al.¹⁶ werd de associatie tussen diabetes mellitus, baseline glucose spiegels en de primaire uitkomstmaat van de SENIORS studie onderzocht. Van de 2128 geïnccludeerde patiënten hadden 555 (26,1%) patiënten diabetes mellitus. De primaire uitkomstmaat kwam significant minder vaak voor in de groep non-diabetici (30,8%) in vergelijking met de groep diabetici (40,2%). In de groep non-diabetici kwam de primaire uitkomstmaat in de nebivololgroep significant minder vaak voor in vergelijking met de placebogroep (27,8% vs. 33,7%, HR 0,78; 95% BI 0,65-0,93; $p = 0,006$). In de groep diabetici kwam de primaire uitkomstmaat in respectievelijk 40,1% en 40,3% van de patiënten in de nebivolol- en placebogroep voor (HR 1,04; 95% BI 0,80-1,35; $p = 0,773$). De auteurs concludeerden dat diabetici ouder dan 70 jaar met hartfalen een slechtere prognose hebben in vergelijking met non-diabetici ouder dan 70 jaar met hartfalen. Nebivolol was minder effectief bij diabetici met hartfalen in vergelijking met non-diabetici met hartfalen.

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

In een RCT van de MERIT-HF studiegroep, werden 3991 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,9 jaar) met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV, ejectiefractie < 40%) geïnccludeerd.¹⁷ In totaal was 35% van de patiënten tussen de 60 en 69 jaar en 32% ouder dan 70 jaar. De patiënten werden gerandomiseerd tussen metoprolol CR/XL 12,5 mg (NYHA klasse III-IV) of metoprolol 25 mg (NYHA klasse II) en placebo. De dosering metoprolol werd gedurende acht weken getitreerd naar een streefdosering van 200 mg per dag. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit door alle oorzaken en de gemiddelde follow-up periode was één jaar. De mortaliteit in de metoprololgroep was significant lager in vergelijking met de placebogroep (RR 0,66, 95% BI 0,53-0,81). Daarnaast was het aantal plotselinge sterfgevallen en het aantal sterfgevallen ten gevolge van verergering van hartfalen in de metoprololgroep significant lager in vergelijking met de placebogroep (RR 0,59; 95% BI 0,45-0,78 respectievelijk RR 0,51; 95% BI 0,33-0,79). In een subgroep analyse van de MERIT-HF studie werd de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van metoprolol onderzocht bij 1982 patiënten van 65 jaar en ouder.¹⁸ In de subgroep werd het risico op mortaliteit door alle oorzaken en de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door alle oorzaken gereduceerd met 37% respectievelijk 14%. In de subgroep analyse waren 490 patiënten ≥ 75 jaar (gemiddelde leeftijd 77 jaar) geïnccludeerd. Het NNT voor de uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken in deze populatie was 26 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. Het NNT voor de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname ten gevolge van verergering van hartfalen was 19 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. De auteurs concludeerden dat metoprolol, toegevoegd aan een behandeling met diureticum en ACE-remmer, bij patiënten tot 80 jaar met hartfalen goed werd verdragen. De data geven aan dat metoprolol bij ouderen een grote daling van mortaliteit door alle oorzaken en een reductie van het aantal ziekenhuisopnames geeft.

Conclusie:

Angina pectoris

Bij kwetsbare ouderen zijn voor de indicatie angina pectoris geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen de bètablokkers onderling worden aangetoond.

Persisterend en permanent atriumfibrilleren

Bij kwetsbare ouderen is voor de indicatie persisterend en permanent atriumfibrilleren slechts één studie gepubliceerd waarin de bètablokkers sotalol, atenolol en metoprolol werden vergeleken. Vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen kan geen belangrijk verschil tussen de bètablokkers onderling worden aangetoond.

Hypertensie

Voor de indicatie hypertensie zijn drie studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van atenolol, carvedilol, metoprolol en pindolol bij ouderen werd onderzocht op bloeddrukverlaging. De onderzochte bètablokkers waren effectief in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk. Vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen kan geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen de bètablokkers onderling worden aangetoond. Een meta-analyse laat zien dat atenolol in vergelijking met placebo effectief was in het verlagen van de bloeddruk. Deze bloeddrukdalingen resulteerden in

vergelijking met placebo of geen behandeling echter niet in een gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit of myocard infarct.

Hartfalen

Voor de bètablokkers bisoprolol, carvedilol, nebivolol en metoprolol is in vergelijking met placebo bij de behandeling van ouderen met hartfalen een gunstig effect op de uitkomstmaat mortaliteit aangetoond. Het gunstige effect van nebivolol was in vergelijking met placebo echter niet statistisch significant. Eén RCT laat zien dat carvedilol bij patiënten (gemiddelde leeftijd 62 jaar), optimaal behandeld met diuretica en ACE-remmers, een significant groter gunstig effect op mortaliteit heeft in vergelijking met metoprolol. Het effect op de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door alle oorzaken was niet significant verschillend. Na subgroep analyse concludeerden de auteurs dat de resultaten onafhankelijk waren van de leeftijd van de patiënt (< 65 jaar vs. ≥ 65 jaar).

4.2 Veiligheid

4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

De bètablokkers hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, maagdarmklachten zoals misselijkheid, diarree en obstipatie en cardiovasculaire bijwerkingen zoals atrioventriculaire geleidingsstoornissen, bradycardie, hypotensie en verergering van hartfalen. Daarnaast kunnen bètablokkers bij astma/COPD patiënten bronchiale effecten/ bijwerkingen veroorzaken en bij diabetici de ernst van een hypoglycemische periode versterken en het herstel vertragen. Selectieve bètablokkers (in lage dosering) veroorzaken deze bijwerkingen in mindere mate (zie ook paragraaf 4.2.5).

Bronchiale effecten

In een studie van Lainscak et al.¹⁹ werden 63 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met hartfalen (54% NYHA klasse II, 46% NYHA klasse III) en matig tot ernstig COPD behandeld met bisoprolol of carvedilol. De streefdosering werd door 49% van alle patiënten verdragen. Dertig procent van de patiënten rapporteerde gedurende de follow-up een bijwerking (19% bisoprolol vs. 49% carvedilol, $p = 0,045$). Het expiratoir secondevolume (FEV_1) nam in de bisoprololgroep significant toe. Beide bètablokkers reduceerden de hartslagfrequentie en hadden geen effect op het NT-proBNP. De auteurs concludeerden dat bisoprolol een significante verbetering van de pulmonale functie liet zien en in vergelijking met carvedilol significant minder bijwerkingen veroorzaakte.

In een placebo gecontroleerde studie van Hawkins et al.²⁰ werd het effect van bisoprolol bij 27 patiënten (gemiddelde leeftijd 70,8 jaar) met hartfalen en matig tot ernstig COPD onderzocht. De patiënten werden gedurende vier maanden behandeld met de maximaal getolereerde dosering (gemiddeld 7,3 mg). De primaire uitkomstmaat was het FEV_1 . Na vier maanden liet bisoprolol in vergelijking met placebo een reductie van het FEV_1 zien (-70 ml vs +120 ml, $p = 0,01$). Het gemiddeld aantal exacerbaties was vergelijkbaar in de bisoprolol- en placebogroep (0,50 vs. 0,31, $p = 0,44$). De auteurs concludeerden dat behandeling met bisoprolol bij ouderen met hartfalen en matig tot ernstig COPD een reductie van de

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

FEV₁ geeft. Deze reductie resulteerde echter niet in een verslechtering van de symptomen of kwaliteit van leven.

In een RCT van Jabbour et al.²¹ werden 51 patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar) met hartfalen en reeds behandeld met carvedilol, metoprolol of bisoprolol geïncludeerd. In totaal hadden 35 patiënten tevens COPD. De primaire uitkomstmaat was het FEV₁. De patiënten werden gedurende zes weken behandeld met een bètablokker anders dan hun initiële bètablokker. Hierna werden de patiënten gedurende zes weken behandeld met de derde bètablokker. Tenslotte werden de patiënten weer op hun initiële bètablokker gezet. Bij patiënten met en zonder COPD was het FEV₁ na behandeling met bisoprolol en metoprolol significant hoger in vergelijking met de niet selectieve bètablokker carvedilol. Het FEV₁ na behandeling met de selectieve bètablokkers bisoprolol en metoprolol was niet verschillend. De auteurs concludeerden dat het switchen tussen selectieve bètablokkers en niet selectieve bètablokkers goed werd verdragen, maar resulteerde in een significante verandering van het FEV₁. Dit verschil was volgens de auteurs het grootst bij patiënten met COPD.

Verdraagbaarheid

In een studie van Düngen et al.²² werd de verdraagbaarheid van bisoprolol en carvedilol bij 883 ouderen met hartfalen (leeftijd > 65 jaar) onderzocht. Carvedilol en bisoprolol werden als verdraagbaar gedefinieerd wanneer na twaalf weken behandeling de streefdosering werd behaald. De streefdoseringen voor bisoprolol en carvedilol waren 10 mg eenmaal per dag respectievelijk 25 mg tweemaal per dag. In totaal werd door 24% respectievelijk 25% van de patiënten in de bisoprolol- en carvedilolgroep de primaire uitkomstmaat behaald. Dit verschil was statistisch niet significant. De behandeling met bisoprolol resulteerde in een significant grotere reductie van de hartslag (gemiddelde verschil: 2,1 slagen per minuut (95% BI 0,5-3.6)) en een grotere incidentie van de dosis limiterende bijwerking bradycardie (16% vs. 11%). Pulmonaire bijwerkingen kwamen significant vaker voor in de carvedilolgroep in vergelijking met de bisoprololgroep. Deze bijwerkingen waren echter niet dosis limiterend en hebben niet tot vroegtijdig staken van de behandeling geleid.

In een studie van Krum et al.²³ werden 1030 patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen geïncludeerd (leeftijd > 70 jaar) en gedurende zes maanden met carvedilol (gemiddeld 31,2 mg) behandeld. Carvedilol werd als verdraagbaar gedefinieerd wanneer patiënten na zes maanden tenminste drie maanden werden behandeld met een dosering van $\geq 6,25$ mg tweemaal daags. Carvedilol werd bij 80% van de patiënten goed verdragen. Wanneer de patiënten in drie groepen werden verdeeld (leeftijd 70-75 jaar, leeftijd 76-80 jaar en leeftijd > 80 jaar), werd carvedilol bij respectievelijk 84,3%, 76,8% en 76,8% goed verdragen. De auteurs concludeerden dat carvedilol goed wordt verdragen bij patiënten ouder dan 70 met hartfalen.

In een RCT van Flather et al.¹¹ (zie 4.1.1) concludeerden de auteurs dat nebivolol een goed verdraagbaar geneesmiddel is voor de behandeling van hartfalen bij ouderen (gemiddelde leeftijd 76 jaar).

In een subgroepanalyse van de MERIT-HF studie (zie 4.1.1) werd de effectiviteit en veiligheid van metoprolol onderzocht bij 1982 patiënten van 65 jaar en ouder. De auteurs concludeerden dat metoprolol makkelijk ingesteld kan worden en tevens veilig en goed verdraagbaar is bij ouderen met hartfalen.¹⁸

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Conclusie:

Op basis van de beschikbare studies kan geen duidelijk onderscheid tussen de verdraagbaarheid van de verschillende bètablokkers worden gemaakt.

Over het algemeen kan bij patiënten met astma/COPD of diabetes mellitus het bijwerkingenprofiel van selectieve bètablokkers (in lage dosering) in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers als gunstiger worden beschouwd (zie ook 4.2.5). In een beperkt aantal studies bij ouderen concludeerden de auteurs dat selectieve bètablokkers in vergelijking met niet selectieve bètablokkers bij ouderen met COPD een gunstiger effect op het bijwerkingenprofiel en het FEV₁ laten zien.

4.2.2 Interactiepotentieel

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een interactie, en ja er moet een actie volgen, is de interactie als klinisch relevant beschouwd.

De volgende KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties "Ja/Ja" worden bij de bètablokkers gezien:

	Atenolol	Bisoprolol	Carvedilol	Celiprolol	Labetalol	Metoprolol	Nebivolol	Pindolol	Propranolol	Sotalolol
1. Bètablokkers + NSAID's	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Bètablokkers + verapamil/ diltiazem	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3. Bètablokkers selectief + insuline	X	X		X		X	X			
4. Bètablokkers niet-selectief + insuline			X		X			X	X	X
5. Epinefrine + bètablokkers	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6. Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
7. Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumantagonisten	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
8. Bètablokkers niet-selectief + bètamimetica			X		X			X	X	X
9. Ritonavir + 'let op' middelen						X			X	
10. Tipranavir + 'let op' middelen						X				
11. Metoprolol + CYP2D6-remmers						X				
12. Metoprolol + propafenon						X				
13. QT-verlengers + QT-verlengers										X

1. NSAID's kunnen de antihypertensieve werking van bètablokkers laten afnemen. Bij NSAID-gebruik langer dan twee weken wordt geadviseerd de bloeddruk extra te controleren. Ook bij hartfalen kan deze overweging gelden.
2. Bètablokkers, verapamil en diltiazem kunnen de prikkelgeleiding en de contractiekracht van het hart verminderen, waardoor bijvoorbeeld bradycardie of asystolie kan optreden. De combinatie van bètablokkers met verpamil of diltiazem wordt om deze reden ontraden. In sommige gevallen wordt de combinatie bewust toegepast vanwege het synergistisch effect en (poli)klinisch ingesteld door een specialist.

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- 3+4. Selectieve en niet-selectieve bètablokkers kunnen de ernst van een hypoglycemische periode versterken en het herstel vertragen. Selectieve bètablokkers doen dit in mindere mate, maar de selectiviteit kan bij hoge doseringen verloren gaan.
5. Bètablokkers kunnen de werking van epinefrine teniet doen, wat met name riskant is bij anafylaxie. De interactie is vooral gemeld voor niet-selectieve bètablokkers en vrijwel niet voor selectieve bètablokkers. Geadviseerd wordt om de combinatie van epinefrine met een niet-selectieve bètablokker te vermijden. De combinatie met een selectieve bètablokker wordt bij voorkeur vermeden. De 'veiligheid' van selectieve bètablokkers is relatief omdat de selectiviteit bij hoge doseringen verloren kan gaan.
6. Bètablokkers kunnen de ernst van hypoglycemische perioden versterken en het herstel vertragen. Tijdens een hypoglykemie kan kortdurend ernstige hypertensie ontstaan. Anderzijds kan de hypoglycemische werking van sulfonylureumderivaten en van repaglinide afnemen.
7. Bij de eerste gift van een alfablokker kan acute hypotensie optreden. Bij toevoeging aan een bètablokker kan dit effect worden versterkt. Het betreft vaak oude mannen met benigne prostaathyperplasie bij wie een plotselinge daling van de bloeddruk grote gevolgen kan hebben.
8. Niet-selectieve bètablokkers kunnen het bronchusverwijdend effect van bètamimetica laten afnemen. Geadviseerd wordt om de niet-selectieve bètablokker te vervangen door een selectieve bètablokker. De 'veiligheid' van selectieve bètablokkers is relatief omdat de selectiviteit bij hoge doseringen verloren kan gaan.
- 9+10. Ritonavir en tipranavir remmen het metabolisme van metoprolol. Geadviseerd wordt om de therapeutische effecten en bijwerkingen van metoprolol te controleren.
11. Door combinatie van de CYP2D6 remmers paroxetine, fluoxetine en kinidine met metoprolol kan de metoprololspiegel stijgen door remming van CYP2D6. Bij staken van de CYP2D6 remmer kan de metoprololspiegel weer dalen. Om deze reden wordt de combinatie bij voorkeur vermeden. Naast metoprolol worden tevens carvedilol, nebivolol en propranolol (gedeeltelijk) gemetaboliseerd door CYP2D6. Voor deze bètablokkers is de geneesmiddelinteractie echter niet beschreven.
12. Propafenon en metoprolol hebben beiden bètablokkerende eigenschappen waardoor additie van de bijwerkingen kan optreden. Geadviseerd wordt om indien mogelijk een alternatief te kiezen.
13. Sotalol kan het QTc-interval verlengen. In combinatie met andere QTc-interval verlengers kan dit mogelijk ernstige hartritmestoornissen tot gevolg hebben. Geadviseerd wordt om combinatie van QT-verlengers bij voorkeur te vermijden. Wanneer de combinatie toch wordt toegepast: beoordeel het ECG op QTc-interval verlenging.

Conclusie

In vergelijking met de overige bètablokkers heeft sotalol het grootste interactiepotentieel. Sotalol kan, als enige bètablokker, het QT-interval verlengen. In combinatie met andere QT-interval verlengers kan dit mogelijk ernstige hartritmestoornissen tot gevolg hebben. Bij combinatie van een CYP2D6 remmer en metoprolol kan de metoprololspiegel stijgen. Dit kan leiden tot een kleine bloeddrukdaling, maar over het algemeen is het effect van deze interactie niet klinisch relevant.

4.2.3 Belangrijke contra-indicaties

Om te bepalen of een contra-indicatie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een contra-indicatie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een contra-indicatie, en ja er moet een actie volgen, is de contra-indicatie als klinisch relevant beschouwd.

- Alle niet selectieve bètablokkers kunnen bij patiënten met astma of COPD bronchoconstrictie veroorzaken. Geadviseerd wordt om geen bètablokker voor te schrijven. Indien dit niet mogelijk is, wordt geadviseerd een selectieve bètablokker voor te schrijven. Selectieve bètablokkers kunnen in hoge doseringen echter ook bronchoconstrictie bij patiënten met astma of COPD veroorzaken.
- Propranolol kan bij patiënten met het Brugada-syndroom (een erfelijke aandoening met karakteristieke ECG afwijkingen in combinatie met een verhoogde kans op plotselinge hartdood) een afwijkend ECG veroorzaken. Dit geneesmiddel wordt daarom bij voorkeur vermeden bij patiënten met het Brugada-syndroom.
- De niet voor hartfalen geregistreerde bètablokkers atenolol, celiprolol, labetalol, pindolol, propranolol en sotalol zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met hartfalen. Bètablokkers hebben negatief chronotrope en negatief inotrope eigenschappen waardoor hartfalen kan verergeren. Bètablokkers die geregistreerd zijn voor bepaalde klassen van hartfalen zijn bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol.
- De niet selectieve bètablokkers carvedilol, labetalol, pindolol, propranolol en sotalol kunnen de concentratie van HDL-cholesterol verlagen en de triglyceridenconcentratie verhogen. Bij patiënten met hyperlipidemie wordt geadviseerd een selectieve bètablokker voor te schrijven. Wanneer dit niet mogelijk is, wordt geadviseerd het lipidenprofiel extra te controleren en de dosering van het antilipaemicum zonodig aan te passen.
- Sotalol kan verlenging van het QTc-interval en torsade de pointes veroorzaken. Sotalol is bij patiënten met een lang-QT-intervalsyndroom gecontraïndiceerd.
- Alle bètablokkers zijn gecontraïndiceerd bij myasthenie, psoriasis, Raynaud, Sjögren, Wolff-Parkinson-White-syndroom.

Conclusie

De niet selectieve bètablokkers carvedilol, labetalol, pindolol, propranolol en sotalol hebben in vergelijking met de selectieve bètablokkers atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol en nebivolol meer relevante contra-indicaties. Van de niet selectieve bètablokkers is propranolol als enige gecontraïndiceerd bij patiënten met Brugada-syndroom en sotalol bij patiënten met lang-QT-intervalsyndroom.

4.2.4 Farmacokinetiek

Eliminatiehalfwaardetijd

In vergelijking met de overige bètablokkers hebben labetalol, metoprolol, pindolol en propranolol een relatief korte eliminatiehalfwaardetijd (zie bijlage II). Deze korte eliminatiehalfwaardetijden hebben invloed

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

op de doseringsfrequentie van de geneesmiddelen (zie paragraaf 4.4). Na staken van chronische metoprolol therapie kan het effect nog vier weken aanhouden.²⁴

Voor metoprolol en propranolol zijn tevens preparaten met gereguleerde afgifte beschikbaar. Deze preparaten hebben een eliminatiehalfwaardetijd van 9 respectievelijk 12 uur en kunnen éénmaal daags gedoseerd worden.

Ouderen

In een studie van Rigby et al.²⁵ werden de farmacokinetische eigenschappen van eenmaal daags atenolol 50 mg, metoprolol 50 mg, oxprenolol 80 mg en propranolol 80 mg, gedurende acht opeenvolgende dagen, bij hypertensieve ouderen (leeftijd 66-72 jaar) onderzocht in vergelijking met jonge vrijwilligers (leeftijd 23-33 jaar). De AUC was voor alle bètablokkers bij ouderen verhoogd, maar alleen significant voor atenolol. De eliminatiehalfwaardetijden leken iets verlengd te zijn, maar konden niet met precisie worden bepaald.

In een studie van Morgan et al.²⁶ werden de farmacokinetische eigenschappen van carvedilol onderzocht bij acht jonge (leeftijd 39-47 jaar) en 21 oude (leeftijd 64-79 jaar) hypertensieve patiënten. Alle patiënten werden initieel gedurende vier weken behandeld met placebo (wash-out). Patiënten met een diastolische bloeddruk tussen de 95 en 115 mmHg werden geïnccludeerd en gedurende twee weken behandeld met carvedilol 12,5 mg per dag. Indien na twee en vier weken de diastolische bloeddruk niet onder de 95 mmHg was gezakt, werd de dosering verhoogd naar 25 mg respectievelijk 50 mg carvedilol. De auteurs concludeerden dat carvedilol niet cumuleert en de farmacokinetische eigenschappen niet significant verschillen tussen jonge en oude hypertensieve patiënten.

In een studie van Norris et al.²⁷ werden de farmacokinetische eigenschappen van celiprolol 200-600 mg bij gezonde vrijwilligers (leeftijd 60-71 jaar, gemiddelde leeftijd 65,5 jaar) onderzocht. De eliminatiehalfwaardetijd varieerde tussen de 5,00 en 7,91 uur. De auteurs concludeerden dat de farmacokinetische eigenschappen van celiprolol bij gezonde vrijwilligers met een leeftijd tussen de 60 en 71 jaar niet significant verschillend waren ten opzichte van de algemene populatie.

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert om bij ouderen de dosering van carvedilol, labetalol, nebivolol en pindolol als volgt aan te passen:

- Carvedilol (indicatie angina pectoris): doseren op geleide van de bloeddruk.
- Carvedilol (indicatie hypertensie): onderhoudsdosering van 12,5 mg carvedilol eenmaal daags, zonodig verhogen tot 50 mg per dag.
- Labetalol (indicatie hypertensie en angina pectoris): start met een zo laag mogelijke aanvangsdosering.
- Nebivolol (indicatie hypertensie): aanvankelijk 2,5 mg eenmaal daags, zonodig verhogen tot 5 mg per dag.
- Pindolol (alle indicaties): aanvangsdosering verlagen.

Verminderde nierfunctie

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van carvedilol, celiprolol, labetalol, metoprolol, nebivolol, pindolol en

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

propranolol niet noodzakelijk. Nebivolol wordt gedoseerd op geleide van bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.²⁸

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert bij een creatinineklaring van 10-30 ml/min de standaarddosering van atenolol en bisoprolol met 50% te verlagen en voor bisoprolol een maximale dagdosering van 10 mg aan te houden. Bij een creatinineklaring van 10-30 ml/min en 30-50 ml/min wordt voor sotalol een maximum dagdosering van 80 mg respectievelijk 160 mg geadviseerd.

Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan voor alle bètablokkers geen algemeen advies worden gegeven. De fabrikant van celiprolol adviseert bij een creatinineklaring < 10 ml/min een kwart van de standaarddosering voor volwassenen.

Levermetabolisme

Metoprolol, carvedilol, nebivolol en propranolol worden uitgebreid en bisoprolol, labetalol en pindolol gedeeltelijk in de lever gemetaboliseerd. Atenolol, celiprolol en sotalol worden weinig tot niet door de lever gemetaboliseerd. Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert bij een ernstige leverfunctiestoornis voor bisoprolol (bij de indicaties angina pectoris en hypertensie) een maximale dagdosering van 10 mg aan te houden. Voor labetalol wordt geadviseerd om bij patiënten met leverfunctiestoornis met een zo laag mogelijke aanvangsdosis te starten. Bij leverfunctiestoornis dient de dosering van carvedilol en propranolol zo nodig aangepast te worden en is nebivolol gecontraïndiceerd. Bij ernstige leverfunctiestoornis is carvedilol gecontraïndiceerd en wordt voorzichtigheid bij behandeling met metoprolol geadviseerd.²⁴

De bètablokkers metoprolol, carvedilol, nebivolol, propranolol en bisoprolol worden voornamelijk of deels gemetaboliseerd door enzymen van het cytochroom P450 systeem. Metoprolol, carvedilol en nebivolol worden hoofdzakelijk en propranolol wordt gedeeltelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd. Bisoprolol wordt gedeeltelijk door CYP3A4 en CYP2D6 gemetaboliseerd, maar de bijdrage van CYP2D6 is mogelijk relatief gering. De eliminatiehalfwaardetijden en plasmaconcentraties van de genoemde geneesmiddelen kunnen bij poor metabolizers verlengd respectievelijk verhoogd zijn, maar door de grote therapeutische breedte van bètablokkers zal dosisaanpassing meestal niet noodzakelijk zijn.²⁹

Conclusie

Metoprolol, carvedilol, nebivolol, propranolol en bisoprolol worden voornamelijk of deels gemetaboliseerd door enzymen van het cytochroom P450 systeem. Metoprolol geeft echter, in vergelijking met de overige bètablokkers, de meeste interacties met remmers van het CYP2D6 enzym (zie ook paragraaf 4.2.2). Voor de bètablokkers atenolol, bisoprolol en sotalol is bij een verminderde nierfunctie dosisaanpassing vereist. Bij leverfunctiestoornissen is dosisaanpassing vereist voor de bètablokkers bisoprolol en labetalol. De dosering van carvedilol en propranolol dient zo nodig aangepast te worden. Bij leverfunctiestoornissen is nebivolol gecontraïndiceerd. Bij ernstige leverfunctiestoornissen is ook carvedilol gecontraïndiceerd. De beschikbare gegevens geven echter onvoldoende handvatten om te komen tot eenduidige aanpassingen van doseringen op basis van duidelijke definities van '(ernstige) leverfunctiestoornissen'.

4.2.5 Farmacodynamiek

Bètablokkers kunnen van elkaar worden onderscheiden op basis onder andere selectiviteit, intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) en lipofiliteit (zie ook paragraaf 2.1).

Bètablokkers hebben een sympathicolytische werking op bèta₁- en bèta₂-receptoren. Selectieve bètablokkers hebben een grotere affiniteit voor bèta₁-receptoren dan voor bèta₂-receptoren waardoor minder bronchiale effecten/ bijwerkingen optreden. Bij hoge doseringen kan deze selectiviteit echter verloren gaan. Bètablokkers met ISA veroorzaken naast bètareceptorblokkade ook voor stimulering van bètareceptoren. Deze stimulering vindt alleen plaats bij een lage sympathicustonus (zoals in rust) en geeft een verlaging van de hartfrequentie en het hartminuutvolume.

Lipofiele bètablokkers passeren makkelijker de bloed-hersenbarrière dan hydrofiele bètablokkers en kunnen hierdoor in theorie meer centrale bijwerkingen geven.

In een meta-analyse van Carlberg et al.³ concludeerden de auteurs dat atenolol, als hydrofiele bètablokker, mogelijk niet geschikt is als eerstekeus antihypertensivum. Atenolol liet in vergelijking met placebo of geen behandeling grotere bloeddrukverlagingen zien. Deze grotere bloeddrukdalingen resulteerden echter niet in een gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit of myocard infarct in vergelijking met placebo of geen behandeling. Volgens Carlberg et al. worden de resultaten van de meta-analyse mogelijk verklaart doordat atenolol, als hydrofiele bètablokker, de bloed-hersenbarrière zeer beperkt passeert en hierdoor minder effect heeft op het centrale zenuwstelsel. Gezien het bijwerkingenprofiel zijn er mogelijk aanwijzingen dat bètablokkers ook affiniteit hebben voor receptoren die aanleiding geven tot anticholinerge- of orthostatische effecten.

(Zie ook paragraaf 4.2.1)

Invloed op de valneiging en motorische functies

Bètablokkers kunnen op diverse manieren de motoriek beïnvloeden. Bij gebruik van bètablokkers zijn de bijwerkingen vermoeidheid, orthostatische hypotensie, visusstoornissen, duizeligheid en spierzwakte gemeld.^{24,29} Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit verslechteren. Op theoretische gronden wordt verwacht dat door de genoemde bijwerkingen een verhoogde valneiging kan ontstaan. Er kan echter geen belangrijk verschil tussen de bètablokkers onderling worden aangetoond.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Bètablokkers kunnen vanwege blokkade van bèta₁-receptoren cardiovasculaire bijwerkingen zoals atrioventriculaire geleidingsstoornissen, bradycardie, hypotensie en vergergering van hartfalen veroorzaken.²⁴ Tevens veroorzaakt bètablokkade een verlaging van het hartminuutvolume, waardoor hartfalen kan verergeren of nieuw kan ontstaan bij patiënten die afhankelijk zijn van een hoge sympathische activiteit om voldoende hartminuutvolume te behouden.²⁴ Sotalol kan, als enige bètablokker, het QT-interval verlengen. Om deze reden heeft sotalol in vergelijking met de overige bètablokkers het meest ongunstige cardiovasculaire bijwerkingenprofiel.

Invloed op cognitie

Bètablokkers kunnen soms psychische bijwerkingen veroorzaken zoals een licht gevoel in het hoofd, slaapstoornissen, verwarring en hallucinaties.^{24,29} Deze bijwerkingen treden vooral op na langdurig

gebruik, maar zijn ook aan het begin van de behandeling of bij dosisverhoging gemeld. De bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt. Er kan geen belangrijk verschil tussen de bètablokkers onderling worden aangetoond.

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van Gengo et al.³⁰ werd de invloed van metoprolol en atenolol op de mentale conditie van 27 hypertensieve patiënten (leeftijd 55-90 jaar, gemiddelde leeftijd 63 jaar) onderzocht. Initiëel werden alle patiënten twee weken behandeld met placebo, waarna de patiënten gedurende twee weken behandeld werden met atenolol 100 mg of metoprolol 150 mg. Na een evaluatiemoment werden de patiënten uit de atenololgroep vervolgens twee weken behandeld met metoprolol en vice versa. De mentale prestaties werden gemeten aan de hand van "Trails-A maze testing". Sufheid werd subjectief gemeten aan de hand van een visuele analoge schaal en objectief gemeten met behulp van "critical fusion-frequency treshold testing". De bloeddruk was bij alle patiënten vergelijkbaar onder controle en klinisch adequaat. De Trails-A score verbeterde wanneer patiënten van placebo werden omgezet naar metoprolol, maar niet wanneer patiënten van placebo werden omgezet naar atenolol. Critical fusion-frequency treshold metingen waren lager na behandeling met de twee bètablokkers in vergelijking met placebo. Subjectief werd echter geen verschil in sufheid tussen atenolol, metoprolol en placebo geobserveerd. De auteurs concludeerden dat atenolol (100 mg per dag) en metoprolol (150 mg per dag) bij patiënten ouder dan 55 jaar geen significante sufheid produceren en de mentale conditie niet verslechteren.

In een studie van Prince et al.³¹ werden 4396 patiënten (leeftijd 65-74 jaar) geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen een behandeling met atenolol 50 mg per dag (25%), placebo (50%) of hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg per dag (25%). De cognitieve functie werd na 1, 5, 9, 21 en 54 maanden gemeten aan de hand van de "paired associate learning test" (PALT) en "trail making test part A" (TMT). Volgens de auteurs is het onwaarschijnlijk dat bètablokkers de cognitieve functie van ouderen met hypertensie negatief ofwel positief beïnvloeden.

Invloed op de voedselinname

Bètablokkers kunnen vaak de bijwerkingen misselijkheid, braken, dyspepsie, buikpijn, diarree en obstipatie veroorzaken.^{20,28} Daarnaast zijn bij het gebruik van bètablokkers ook de bijwerkingen droge mond en smaakstoornissen gemeld.^{20,28} Vanwege deze bijwerkingen hebben bètablokkers mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt. Er kan geen belangrijk verschil tussen de bètablokkers onderling worden aangetoond.

4.3 Ervaring

Bètablokkers zijn sinds de jaren 60 van de vorige eeuw op de markt.²⁰ Van de geselecteerde geneesmiddelen is propranolol het langst op de markt, namelijk sinds 1964. Het referentiegeneesmiddel metoprolol kwam later, in 1975, op de markt. De bètablokkers celiprolol en nebivolol zijn als laatste op de markt verschenen, respectievelijk in 1992 en 1995. Geconcludeerd kan worden dat met alle bètablokkers voldoende ervaring is opgedaan.

4.4 Gebruiksgemak

Angina pectoris

Carvedilol, labetalol en pindolol worden voor de indicatie angina pectoris meer dan eenmaal daags gedoseerd en zijn daarom het minst gebruiksvriendelijk. Atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol en propranolol kunnen eenmaal daags gedoseerd worden. Deze bètablokkers zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest gebruiksvriendelijk.

Persisterend en permanent atriumfibrilleren

Pindolol wordt voor de indicatie atriumfibrilleren driemaal daags gedoseerd en is daarom het minst gebruiksvriendelijk. Alle overige geregistreerde bètablokkers kunnen eenmaal daags gedoseerd worden.

Hypertensie

Labetalol wordt voor de indicatie hypertensie twee tot driemaal daags gedoseerd en is daarom het minst gebruiksvriendelijk. Alle overige geregistreerde bètablokkers kunnen eenmaal daags gedoseerd worden.

Hartfalen

Carvedilol wordt voor de indicatie hartfalen tweemaal daags gedoseerd is daarom in vergelijking met de overige geregistreerde bètablokkers het minst gebruiksvriendelijk.

Referenties

- [1] Capucci A, Botto G, Molon G, et al. The Drug And Pace Health cliNical Evaluation (DAPHNE) study: A randomized trial comparing sotalol versus β -blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with antitachycardia pacemaker. *Am Heart J* 2008; 156: 373e1-373e8.
- [2] Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-1530.
- [3] Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364:1684-1689.
- [4] Morgan TO, Anderson A, Cripps J, et al. The use of carvedilol in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: S129-133.
- [5] CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.\
- [6] Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 469-479.
- [7] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JCG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
- [8] Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
- [9] Del Sindaco D, Pulignano G, Cioffi G, et al. Safety and efficacy of carvedilol in very elderly diabetic patients with heart failure. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 675-682.
- [10] Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results from the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 631-639.
- [11] Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
- [12] Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, et al. β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart* 2011; 97: 209-214.
- [13] Dobre D, Veldhuisen DJ, Mordenti G, et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heartfailure: Data from the study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. *Am Heart J* 2007; 154: 109-115.
- [14] Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2150-2158.

Bètablokkers **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [15] Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 872-880.
- [16] de Boer RA, Doehner W, van der Horst ICC, et al. Influence of Diabetes Mellitus and Hyperglycemia on Prognosis in Patients \geq 70 Years Old With Heart Failure and Effects of Nebivolol (Data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure [SENIORS]) *Am J Cardiol* 2010; 106: 78-8
- [17] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- [18] Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK, et al. Efficacy, safety and tolerability of β -adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004; 24: 1300-1309.
- [19] Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Resp Med* 2011; 105(51): s44-s49.
- [20] Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:684-690.
- [21] Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. *JACC* 2010; 55(17): 1780-1787.
- [22] Dünge HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670-680.
- [23] Krum H, Hill J, Fruhwald F, et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: The COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 302-307.
- [24] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [25] Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, et al. A Comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327-331.
- [26] Morgan T, Anderson A, Cripps J, et al. Pharmacokinetics of carvedilol in older and younger patients. *J Human Hypertens* 1990; 4: 709-715.
- [27] Norris RJ, Lee EH, Muirhead D, et al. A Pharmacokinetic Evaluation of Celiprolol in Healthy Elderly Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 4): S91-S92.
- [28] Monografieën individuele geneesmiddelen, geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)
- [29] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [30] Gengo FM, Fagan SC, Padova A, et al. The Effect of β -Blockers on Mental Performance on Older Hypertensive Patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 779-784.

Bètablokkers ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

- [31] Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312: 801-805.

Beoordelingsmodel

Werkzaamheid/ effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymen)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

Bètablokkers [‘Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen’]

Geneesmiddel	Atenolol	Bisoprolol	Carvedilol	Celiprolol	Labetalol	Metoprolol	Nebivolol	Pindolol	Propranolol	Sotalol
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	AP: NB AF: 0 Hyp: 0	AP: NB Hyp: 0 HF: 0	AP: NB Hyp: 0 HF: 0	AP: NB Hyp: NB	AP: NB Hyp: NB	AP: NB AF: 0 Hyp: 0 HF: 0	Hyp: NB HF: 0	AP: NB AF: NB Hyp: 0	AP: NB AF: NB Hyp: NB	AF: 0
Evidence effectiviteit in algemene populatie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NNT/ NNH	NB	HF: NNT = 15* (gemiddelde leeftijd 61 jaar)	HF: NNT = 24* en 18** (gemiddelde leeftijd 63,3 jaar)	NB	NB	HF: NNT = 26* en 19*** (gemiddelde leeftijd 77 jaar)	HF: NNT = 25* en 14*** (gemiddelde leeftijd 75,2 jaar)	NB	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen	0	0	0 / -	0	0 / -	0	0	0 / -	0 / -	0 / -
Interactiepotentieel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Contra-indicaties	0	0	-	0	-	0	0	-	-	-
Halfwaardetijd	6-10 uur	10-12 uur HF: 17 uur	6 uur	5-6 uur	2,5-8 uur	3,5 uur (MGA tot 9 uur)	10 uur (actieve metabolieten 24 uur)	3-4 uur	3-6 uur (MGA 12 uur)	10-20 uur
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Ja, aanpassen dosering noodzakelijk	Ja, aanpassen dosering noodzakelijk	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja, aanpassen dosering noodzakelijk
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk
Sedatieve effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
Orthostatische effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
Valneiging/ storing in de motoriek	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk
Bloedingsrisico	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Effecten op cognitie	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk
Effecten op voedselinname	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	AP: nee AF: nee Hyp: nee	AP: nee Hyp: nee HF: ja	AP: nee Hyp: nee HF: ja	AP: nee Hyp: nee	AP: nee Hyp: nee	AP: ja AF: ja Hyp: ja HF: ja	Hyp: nee HF: ja	AP: nee AF: nee Hyp: nee	AP: nee AF: nee Hyp: nee	AF: nee
Ervaring	Voldoende 1975	Voldoende 1986	Voldoende 1992	Voldoende 1987	Voldoende 1977	Voldoende 1975	Voldoende 1995	Voldoende 1970	Voldoende 1964	Voldoende 1974
Toedieningsvorm	T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja	I, T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja T (MGA), I	T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja C (MGA) openen: ja	I, T, fijnmalen: ja
Doseringsfrequentie	1dd	1dd	AP, HF: 2dd Hyp: 1-2 dd	1dd	AP, Hyp: 2dd Ernstige Hyp: 3dd	AP: 2dd Hyp: 1-2 dd AF, HF: 2-3dd MGA: 1dd	1dd	AF, AP: 3dd Hyp < 20 mg: 1dd Hyp > 20mg: 2-3dd	2-3 dd MGA: 1dd	1-2dd

NB : Niet beschreven

T : Tablet

C : Capsule

I : Injectievloeistof

MGA : Met geregleerde afgifte

AF : Atriumfibrilleren

AP : Angina pectoris

Hyp : Hypertensie

HF : Hartfalen

- : Negatieve overweging binnen groep

0 : Neutraal binnen groep

+ : Positieve overweging binnen groep

NNT : Number needed to treat per één patiëntjaar follow-up

NNH : Number needed to harm

* : Mortaliteit door alle oorzaken

** : Mortaliteit of ziekenhuisopname door alle oorzaken

*** : Mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname vanwege verergering hartfalen

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen atenolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen atenolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met atriumfibrilleren.

Hypertensie

In een multicenter studie van Ekblom et al.¹ werden 1627 hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar) geïnccludeerd. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met metoprolol CR 100 mg, atenolol 50 mg, pindolol 5 mg, hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 25 maanden (range 6-65 maanden). Tijdens elke visite werden liggende en staande bloeddruk, hartslag en bijwerkingen vastgelegd. De vier actieve behandelgroepen lieten na twee maanden een verlaging van de staande bloeddruk (13-25/9-11 mmHg) en hartslag (1-14 slagen/ minuut) zien. Deze verlaging was in de placebogroep 7-8/4-5 mmHg respectievelijk 0-2 slagen/ minuut. Na twee maanden kreeg meer dan tweederde van de patiënten in de actieve behandelgroepen aanvullende medicatie. Toevoeging van deze medicatie resulteerde niet in een significant verschil van de bloeddruk. Het aantal responders (diastolische bloeddruk < 95 mmHg of een afname van ≥ 10 mmHg) was na twaalf maanden 84-92% en niet significant verschillend tussen de vier actieve behandelgroepen. Het aantal responders in de placebogroep was 45%. De auteurs concludeerden dat de drie onderzochte bètablokkers even effectief zijn in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk bij hypertensieve ouderen.

In een meta-analyse van Carlberg et al.² concludeerden de auteurs dat atenolol, als hydrofiele bètablokker, mogelijk niet geschikt is als eerstekeus antihypertensivum. In vier van de geïnccludeerde studies (n = 6825, gemiddelde leeftijd 70 jaar) werd atenolol vergeleken met placebo of geen behandeling. De gemiddelde follow-up periode was 4,6 jaar. Atenolol liet in vergelijking met placebo of geen behandeling grotere bloeddrukverlagingen zien. Deze grotere bloeddrukdalingen resulteerden echter niet in een gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken (RR 1,01; 95% BI 0,89-1,15), cardiovasculaire mortaliteit (RR 0,99; 95% BI 0,83-1,18) of myocard infarct (RR 0,99; 95% BI 0,83-1,19) in vergelijking met placebo of geen behandeling. Het risico op beroertes leek in de atenololgroep lager in vergelijking met placebo of geen behandeling. Dit verschil was echter niet significant (RR 0,85; 95% BI 0,72-1,01). Volgens Carlberg et al. worden de resultaten van de meta-analyse mogelijk verklaart doordat atenolol, als hydrofiele bètablokker, de bloed-hersenbarrière zeer beperkt passeert en hierdoor minder effect heeft op het centrale zenuwstelsel.

Atenolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Hartfalen

Atenolol is niet geregistreerd voor de indicatie hartfalen.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn bradycardie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, koude of cyanotische extremiteiten en vermoeidheid voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (< 1%) voorkomende bijwerkingen is slaapstoornissen en van de zelden (< 0,1%) voorkomende bijwerkingen zijn stemmingsveranderingen, nachtmerries, verwarring, psychosen, hallucinaties, depressie, angst, duizeligheid, visusstoornissen, AV-block, hartfalen, orthostatische hypotensie, droge mond en hepatische toxiciteit voor de kwetsbare oude patiënt van belang.³

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van Gengo et al.⁴ werd de invloed van metoprolol en atenolol op de mentale conditie van 27 hypertensieve patiënten (leeftijd 55-90 jaar, gemiddelde leeftijd 63 jaar) onderzocht. Initieel werden alle patiënten twee weken behandeld met placebo, waarna de patiënten gedurende twee weken behandeld werden met atenolol 100 mg of metoprolol 150 mg. Na een evaluatiemoment werden de patiënten uit de atenololgroep vervolgens twee weken behandeld met metoprolol en vice versa. De mentale prestaties werden gemeten aan de hand van “Trails-A maze testing”. Sufheid werd subjectief gemeten aan de hand van een visuele analoge schaal en objectief gemeten met behulp van “critical fusion-frequency threshold testing”. De bloeddruk was bij alle patiënten vergelijkbaar onder controle en klinisch adequaat. De Trails-A score verbeterde wanneer patiënten van placebo werden omgezet naar metoprolol, maar niet wanneer patiënten van placebo werden omgezet naar atenolol. Critical fusion-frequency threshold metingen waren lager na behandeling met de twee bètablokkers in vergelijking met placebo. Subjectief werd echter geen verschil in sufheid tussen atenolol, metoprolol en placebo geobserveerd. De auteurs concludeerden dat atenolol (100 mg

Atenolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

per dag) en metoprolol (150 mg per dag) bij patiënten ouder dan 55 jaar geen significante sufheid produceren en de mentale conditie niet verminderen.

In een studie van Prince et al.⁵ werden 4396 patiënten (leeftijd 65-74 jaar) geïncludeerd en gerandomiseerd tussen een behandeling met atenolol 50 mg per dag (25%), placebo (50%) of hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg per dag (25%). De cognitieve functie werd na 1, 5, 9, 21 en 54 maanden gemeten aan de hand van de “paired associate learning test” (PALT) en “trail making test part A” (TMT). Volgens de auteurs is het onwaarschijnlijk dat bètablokkers de cognitieve functie van ouderen met hypertensie negatief ofwel positief beïnvloeden.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/ diltiazem
- Bètablokkers selectief + insuline
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumantagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Hartfalen
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-white-syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van atenolol is 6 tot 10 uur en kan bij een creatinineklaring van 15-36 ml/min oplopen tot 17-27 uur.³

In een studie van Rigby et al.⁶ werden de farmacokinetische eigenschappen van atenolol 50 mg, metoprolol 50 mg, oxprenolol 80 mg en propranolol 80 mg eenmaal daags, gedurende acht opeenvolgende dagen, bij hypertensieve ouderen (leeftijd 66-72 jaar) onderzocht in vergelijking met jonge vrijwilligers (leeftijd 23-33 jaar). De AUC was voor alle bètablokkers bij ouderen verhoogd, maar

Atenolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

alleen significant voor atenolol. De eliminatiehalfwaardetijden leken iets verlengd te zijn, maar konden niet met precisie worden bepaald.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Atenolol wordt weinig tot niet door de lever gemetaboliseerd. Van de orale dosis wordt ongeveer 50% in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. De rest wordt voornamelijk in onveranderde vorm uitgescheiden met de feces.³

Bij een verminderde nierfunctie is de uitscheiding van atenolol vertraagd. Hierdoor kunnen de plasmaconcentratie en de eliminatiehalfwaardetijd toenemen en is het risico op bijwerkingen verhoogd.⁵ Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert bij een creatinineklaring van 10-30 ml/min de standaarddosering met 50% te verlagen. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan geen algemeen advies worden gegeven.⁷

In een review van Waldworth et al.⁸ concludeerden de auteurs dat de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met een verminderde nierfunctie is verlengd tot 14-22 uur in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Volgens de auteurs zijn de farmacokinetische eigenschappen van atenolol bij patiënten met leverfunctiestoornissen niet veranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Atenolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid, obstipatie en soms (< 1%) verwarring, hallucinaties en visusstoornissen veroorzaken.³

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Atenolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.³

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Atenolol kan zelden (< 0,1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.³

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Atenolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid en zelden (< 0,1%) visusstoornissen en orthostatische hypotensie veroorzaken.³ Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Atenolol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Atenolol kan vaak (1-10%) bradycardie en zelden (< 0,1%) AV-block, hartfalen en orthostatische hypotensie veroorzaken.³

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Atenolol kan soms (< 1%) trombocytopenie veroorzaken.³

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Atenolol kan zelden (< 0,1%) verwarring, psychosen en hallucinaties veroorzaken.³ Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Atenolol kan vaak (1-10%) misselijkheid, braken, diarree, obstipatie en zelden (< 0,1%) droge mond veroorzaken.³ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Atenolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard ‘Atriumfibrilleren’ en ‘Stabiele angina pectoris’ wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard ‘hartfalen’ en de CBO richtlijn ‘hartfalen’ worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Atenolol is sinds 1975 internationaal in de handel.³ Met atenolol is voldoende ervaring opgedaan.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 1 maal per dag

Atenolol ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Referenties

- [1] Ekbohm T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-1530.
- [2] Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
- [3] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [4] Gengo FM, Fagan SC, Padova A, et al. The Effect of β -Blockers on Mental Performance on Older Hypertensive Patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 779-784.
- [5] Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312: 801-805.
- [6] Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, et al. A Comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327-331.
- [7] Monografie atenolol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)
- [8] Waldworth AN, Murdoch D, Brogden RN. Atenolol, A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Cardiovascular Disorders. *Drugs* 1991; 42(3): 468-510.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen bisoprolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Bisoprolol is niet geregistreerd voor de indicatie atriumfibrilleren.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studie gepubliceerd tussen bisoprolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie.

Hartfalen

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen bisoprolol en het referentiegeneesmiddel metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hartfalen.

In een placebo gecontroleerde studie (CIBIS-II) werden 2647 patiënten (NYHA klasse III of IV, leeftijd 22-80 jaar) met een linker ventriculaire ejection fractie $\leq 35\%$ en reeds behandeld met diuretica en ACE-remmers gerandomiseerd tussen bisoprolol 1,25 mg per dag (n = 1327) of placebo (n = 1320).¹ De dosering bisoprolol werd getitreerd tot een maximum van 10 mg per dag. De geïncludeerde patiënten werden gemiddeld 1,3 jaar gevolgd. De CIBIS-II studie werd vroegtijdig gestopt omdat na de tweede interim-analyse voor bisoprolol, in vergelijking met placebo, een significant grotere reductie van mortaliteit werd gevonden. De uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken kwam in de bisoprololgroep significant minder vaak voor in vergelijking met placebo (11,8% vs. 17,3%, HR 0,66, 95% BI 0,54-0,81). Ook het percentage sterfgevallen vanwege plotselinge dood was in de bisoprololgroep significant lager in vergelijking met placebo (3,6% vs. 6,3%, HR 0,56, 95% BI 0,39-0,80).

In een post-hoc analyse van de CIBIS II studie werden voor verschillende patiëntengroepen, waaronder ouderen (leeftijd ≥ 71 jaar), retrospectieve subgroep analyses uitgevoerd.² Respectievelijk 21% en 20% van de patiënten in de bisoprolol- en placebogroep uit de CIBIS II studie was ouder dan 71 jaar. De auteurs concludeerden dat het relatieve risico op mortaliteit bij patiënten ouder dan 71 jaar niet significant verschillend was in vergelijking met patiënten jonger dan 71 jaar. Bisoprolol is volgens de auteurs effectief in het reduceren van mortaliteit bij zowel patiënten jonger als ouder dan 71 jaar.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar. Bij angina pectoris en ritmestoornissen kan

Bisoprolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

een preparaat met gereguleerde afgifte worden overwogen gezien het belang van een continue bloedspiegel. Bij chronisch matig tot matig-ernstig hartfalen (NYHA-klasse II-III) hebben bètablokkers als bisoprolol, carvedilol en metoprolol als aanvulling op behandeling met diuretica, ACE-remmers en eventueel digoxine een gunstig effect op harde eindpunten (reductie van het risico van mortaliteit en ziekenhuisopname). Instelling dient voorzichtig te gebeuren met een lage startdosering, onder controle en in specialistische handen.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Op basis van de resultaten van de CIBIS-II studie is voor patiënten met hartfalen (gemiddelde leeftijd 61 jaar) het number needed to treat (NNT) berekend.¹ Het NNT voor de primaire uitkomstmaat mortaliteit was 15 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. In een post-hoc analyse van de CIBIS II studie concludeerden de auteurs dat het relatieve risico op mortaliteit bij patiënten ouder dan 71 jaar niet significant verschillend was in vergelijking met patiënten jonger dan 71 jaar.²

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

De zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerking bradycardie (wanneer toegepast bij hartfalen) en de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen duizeligheid, vermoeidheid, uitputting, koude of gevoelloze extremiteiten, hypotensie, misselijkheid, braken, diarree en obstipatie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn bradycardie (wanneer toegepast bij angina pectoris en hypertensie), AV-geleidingsstoornissen, verergering van hartfalen, orthostatische hypotensie (wanneer toegepast bij hartfalen), bronchospasmen bij risicopatiënten, spierzwakte, krampen, slaapstoornissen en depressie voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Zelden (0,01-0,1%) treden de bijwerkingen gehoorstoornis, nachtmerries en hallucinaties op.³

In een studie van Düngen et al.⁴ werd de verdraagbaarheid van bisoprolol en carvedilol bij 883 ouderen met hartfalen (leeftijd > 65 jaar) onderzocht. Carvedilol en bisoprolol werden als verdraagbaar gedefinieerd wanneer na twaalf weken behandeling de streefdosering werd behaald. De streefdoseringen voor bisoprolol en carvedilol waren 10 mg eenmaal per dag respectievelijk 25 mg tweemaal per dag. In totaal werd door 24% respectievelijk 25% van de patiënten in de bisoprolol- en carvedilolgroep de primaire uitkomstmaat behaald. Dit verschil was statistisch niet significant. De behandeling met bisoprolol resulteerde in een significant grotere reductie van de hartslag (gemiddelde verschil 2,1 slagen per minuut (95% BI 0,5-3,6)) en een grotere incidentie van de dosis limiterende bijwerking bradycardie (16% vs. 11%). Pulmonaire bijwerkingen kwamen significant vaker voor in de

Bisoprolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

carvedilolgroep in vergelijking met de bisoprololgroep. Deze bijwerkingen waren echter niet dosis limiterend en hebben niet tot vroegtijdig staken van de behandeling geleid.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers selectief + insuline
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumantagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van bisoprolol is 10 tot 12 uur. Bij hartfalen (NYHA-klasse III) is dit verlengd tot ongeveer 17 uur.⁵

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Bisoprolol wordt gedeeltelijk in de lever door CYP3A4 en CYP2D6 gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. De bijdrage van CYP2D6 is mogelijk relatief gering. Ongeveer 95% wordt uitgescheiden met de urine, waarvan ongeveer 50% als onveranderd bisoprolol en de rest als inactieve metabolieten.⁵

Bij een verminderde nierfunctie neemt de eliminatiesnelheid van bisoprolol in geringe mate af. Omdat bisoprolol voor ongeveer 50% via de lever wordt omgezet in inactieve metabolieten, is de invloed van een verminderde nierfunctie op de eliminatie van bisoprolol niet groot.⁶

Bisoprolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert bij een creatinineklaring van 10-30 ml/min de standaarddosering met 50% te verlagen en een maximum dosering van 10 mg per dag aan te houden. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.⁶

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Bisoprolol kan vaak (1-10%) obstipatie veroorzaken. Zelden (0,01-1%) treedt de bijwerking hallucinaties op.³

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Bisoprolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.³

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Bisoprolol kan soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.³

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Bisoprolol kan vaak (1-10%) duizeligheid, vermoeidheid, uitputting en soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie, spierzwakte en krampen veroorzaken.³ Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Bisoprolol kan zeer vaak (>10%) bradycardie (wanneer toegepast bij hartfalen) en soms (0,1-1%) bradycardie (wanneer toegepast bij hypertensie en angina pectoris), AV-geleidingsstoornissen, verergering van hartfalen en orthostatische hypotensie (wanneer toegepast bij hartfalen) veroorzaken.³

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Bisoprolol kan zelden (0,01-0,1%) hallucinaties veroorzaken.³ Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Bisoprolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Bisoprolol kan vaak (1-10%) misselijkheid, braken, diarree en obstipatie veroorzaken.³ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Bisoprolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, hypertensie en hartfalen.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard ‘Atriumfibrilleren’ en ‘Stabiele angina pectoris’ wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard ‘Hartfalen’ en de CBO richtlijn ‘hartfalen’ worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Bisoprolol is sinds 1986 internationaal in de handel.⁵ Met bisoprolol is voldoende ervaring opgedaan.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 1 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Referenties

- [1] CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- [2] Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 469-479.
- [3] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [4] Dünge HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670-680.

Bisoprolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

- [5] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [6] Monografie bisoprolol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen carvedilol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Carvedilol is niet geregistreerd voor de indicatie atriumfibrilleren.

Hypertensie

In een review van Morgan et al.¹ zijn vier studies (n = 107) beschreven waarin de effectiviteit van carvedilol is onderzocht en de farmacokinetische eigenschappen tussen jonge en oude hypertensieve patiënten zijn vergeleken. In de eerste enkelblinde studie werd het effect van carvedilol 12,5 mg (indien nodig getitreerd tot 25-50 mg/dag) op de bloeddruk van acht jonge patiënten (leeftijd 39-47 jaar) en 21 oude patiënten (leeftijd 64-79 jaar) onderzocht. Gedurende de eerste twee weken werden alle patiënten behandeld met 12,5 mg carvedilol. In totaal lieten 28 van de 29 patiënten tijdens de eerste visite op dag 14 een significante bloeddrukverlaging zien. De verlaging van de systolische bloeddruk in liggende positie was significant groter in de groep ouderen. Aan het einde van de studieperiode was de bloeddrukverlaging significant bij zowel ouderen (van gemiddeld 185/103 mmHg naar 167/94 mmHg) als jongeren (van gemiddeld 159/100 mmHg naar 151/92 mmHg). Het verschil in bloeddrukdaling tussen beide leeftijdscategorieën was niet significant.

In de tweede studie werden patiënten (leeftijd 50-75 jaar) gerandomiseerd tussen carvedilol (n = 15, gemiddelde leeftijd 63,9 jaar) of metoprolol (n = 14, gemiddelde leeftijd 66,6 jaar). Na een placebo periode van vier weken werden patiënten met een diastolische bloeddruk in liggende positie ≥ 95 mmHg behandeld met carvedilol 25 mg of metoprolol 100 mg. Vier uur na de eerste gift werd de acute respons op de bloeddruk gemeten, waarna de patiënten met carvedilol 50 mg of metoprolol 100 mg tweemaal daags werden behandeld. Na twee en vier weken werd de respons op de behandeling opnieuw gemeten. Carvedilol en metoprolol lieten beiden na twee weken een significante bloeddrukdaling in zowel liggende (22/13 mmHg vs. 18/14 mmHg) als staande (21/14 mmHg vs. 19/13 mmHg) positie zien. Het verschil in bloeddrukdaling tussen beide geneesmiddelen was niet significant. Aan het einde van de studieperiode werd opnieuw de acute respons van carvedilol en metoprolol op de bloeddruk gemeten. Vier uur na toediening van carvedilol werd een significante bloeddrukdaling in liggende positie (11/7 mmHg) en in staande positie (22/12 mmHg) gemeten. Vier uur na toediening van metoprolol werd geen significante bloeddrukdaling in zowel liggende als staande positie gemeten. In de derde studie werd het effect van carvedilol 25 mg in vergelijking met nitrendipine 20 mg op de bloeddruk van hypertensieve ouderen onderzocht. Omdat carvedilol met de calciumantagonist nitrendipine is vergeleken, wordt deze studie in dit rapport niet verder besproken.

Carvedilol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

In de vierde studie werden 75 patiënten (leeftijd 60-84 jaar) met essentiële hypertensie gedurende twaalf weken behandeld met carvedilol (n = 36) of pindolol (n = 39). Vier patiënten in de carvedilol- en vijf patiënten in de pindololgroep werden geëxcludeerd voor verdere analyse. In de carvedilolgroep was de bloeddruk bij 29 van de 32 patiënten onder controle met 25 mg carvedilol per dag. Bij de overige drie patiënten was dosistitratie tot tweemaal daags 25 mg carvedilol noodzakelijk. In de pindololgroep werden alle patiënten behandeld met 7,5 mg pindolol en was het aantal responders vergelijkbaar met de carvedilolgroep. De bloeddrukverlaging in beide groepen was niet significant verschillend.

Op basis van de vier beschreven studies, concludeerden Morgan et al. dat carvedilol bij hypertensieve jongeren en ouderen even effectief is in het verlagen van de bloeddruk.

Hartfalen

In een RCT van Poole-Wilson et al.² (gemiddelde leeftijd 62 jaar) werd het effect van carvedilol en metoprolol op de uitkomstmaat mortaliteit vergeleken. Patiënten met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV), een ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek in de voorgeschiedenis, een ejection fractie < 0,35% en een optimale behandeling met diuretica en ACE-remmers werden geïnccludeerd. De geïnccludeerde patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met carvedilol (streefdosering 25 mg tweemaal daags, n = 1511) en metoprolol (streefdosering 50 mg tweemaal daags, n = 1518). De gemiddelde studieduur was 58 maanden. De primaire uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken kwam bij respectievelijk 34% en 40% van de patiënten in de carvedilol- en metoprololgroep voor (HR 0,83; 95% BI 0,74-0,93). De gecombineerde uitkomstmaat, mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door alle oorzaken, kwam bij 74% en 76% van de patiënten in de carvedilol- respectievelijk metoprololgroep voor (HR 0,94; 95% BI 0,86-1,02). Na subgroep analyse was de hazard ratio voor mortaliteit vergelijkbaar voor de subgroepen leeftijd < 65 jaar en leeftijd ≥ 65 jaar. De resultaten suggereren volgens de auteurs dat bij de behandeling van patiënten met hartfalen (reeds optimaal behandeld met diuretica en ACE-remmers) carvedilol, in vergelijking met metoprolol, een groter gunstig effect op de overleving heeft.

In een RCT van Packer et al.³ werden 2289 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,3 jaar) met hartfalen (linker ventrikel ejection fractie < 25%) geïnccludeerd waarvan 1133 patiënten werden behandeld met carvedilol (gemiddelde dagdosering 37 mg) en 1156 patiënten werden behandeld met placebo. De gemiddelde follow-up periode was 10,4 maanden. In de placebo- en carvedilolgroep overleden 190 respectievelijk 130 patiënten, een risicoreductie van 35% voor mortaliteit bij behandeling met carvedilol (95% BI 19-41% p = 0,0014). Wanneer werd gekeken naar het gecombineerde risico op mortaliteit of ziekenhuisopname werd een reductie van 24% gevonden bij behandeling met carvedilol (95% BI 13-33%, p < 0,001). Na subgroep analyse concludeerden de auteurs dat deze resultaten onafhankelijk waren van de leeftijd van de patiënt. Bij patiënten ≥ 65 jaar werden in vergelijking met patiënten < 65 jaar vergelijkbare hazard ratios gevonden.

In een studie van Sindaco et al.⁴ werd de veiligheid en effectiviteit van carvedilol voor de behandeling van diabetici (leeftijd ≥ 70 jaar) met hartfalen onderzocht. In totaal werden 252 patiënten met hartfalen en een linker ejection fractie ≤ 40% gevolgd. 29,7% van de patiënten hadden diabetes mellitus. Na een

Carvedilol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

follow-up periode van één jaar was de gemiddelde dagelijkse dosering carvedilol vergelijkbaar in de groep diabetici en non-diabetici (24 ± 17 vs. 23 ± 14 mg per dag). Ook de verdraagbaarheid van carvedilol was vergelijkbaar in beide groepen (93,7% vs. 92,2%). Gedurende de follow-up periode werd in de groep diabetici geen verslechtering van de nuchtere bloedglucosespiegels, geglycosyleerd hemoglobine en creatinewaarden waargenomen. Ook werden vergelijkbare verbeteringen van de NYHA-klasse en de ernst van mitralis regurgitatie bij diabetici en non-diabetici geobserveerd. De ejectiefractie liet in beide groepen een significante verbetering zien. Deze verbetering was significant groter in de groep non-diabetici (+10 vs. +7 punten; verbetering > 10 punten: 15 vs. 36%). De incidentie ziekenhuisopnames door verslechtering van hartfalen was vergelijkbaar in beide groepen (19%), maar het risico op mortaliteit door alle oorzaken was significant groter in de groep diabetici (24% vs. 12,4%). Ook de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door verslechtering van hartfalen kwam significant vaker voor in de groep diabetici (20% vs. 39%). De auteurs concludeerden dat de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit van carvedilol, voor de behandeling van ouderen met hartfalen, niet negatief wordt beïnvloedt door diabetes mellitus. Toch blijft diabetes mellitus volgens de auteurs een sterke prognostische factor voor beperkte reversibiliteit van linker ventrikel systolische dysfunctie en het effect van de behandeling op mortaliteit.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar. Bij angina pectoris en ritmestoornissen kan een preparaat met gereguleerde afgifte worden overwogen gezien het belang van een continue bloedspiegel. Bij chronisch matig tot matig-ernstig hartfalen (NYHA-klasse II-III) hebben bètablokkers als bisoprolol, carvedilol en metoprolol als aanvulling op behandeling met diuretica, ACE-remmers en eventueel digoxine een gunstig effect op harde eindpunten (reductie van het risico van mortaliteit en ziekenhuisopname). Instelling dient voorzichtig te gebeuren met een lage startdosering, onder controle en in specialistische handen.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Aan de hand van de resultaten van een RCT van Packer et al.³ is het number needed to treat (NNT) berekend voor patiënten met hartfalen (gemiddelde leeftijd 63,3 jaar). Het NNT voor de primaire uitkomstmaat mortaliteit was 24 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. Het NNT voor de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of ziekenhuisopname door alle oorzaken was 18 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, asthenie, vermoeidheid, hartfalen en hypotensie voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn bradycardie, bronchitis, pneumonie, orthostatische hypotensie, visusstoornissen, verstoring van de perifere circulatie, oedeem, hypervolemie, misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, gewichtstoename, luchtweginfecties, dyspneu, longoedeem, urineweginfecties, mictiestoornissen, hyperglykemie, hypoglykemie, anemie, depressieve stemming en nierfunctiestoornissen voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn AV-blok, angina pectoris, (pré-)syncope en slaapstoornissen belangrijk. Zelden (0,01-0,1%) wordt de bijwerking trombocytopenie en zeer zelden (< 0,01%) worden de bijwerkingen leukopenie en reversibele urine-incontinentie bij vrouwen gemeld.

In een studie van Düngen et al.⁵ werd de verdraagbaarheid van bisoprolol en carvedilol bij 883 ouderen met hartfalen (leeftijd > 65 jaar) onderzocht. Carvedilol en bisoprolol werden als verdraagbaar gedefinieerd wanneer na twaalf weken behandeling de streefdosering werd behaald. De streefdoseringen voor bisoprolol en carvedilol waren 10 mg eenmaal per dag respectievelijk 25 mg tweemaal per dag. In totaal werd door 24% respectievelijk 25% van de patiënten in de bisoprolol- en carvedilolgroep de primaire uitkomstmaat behaald. Dit verschil was statistisch niet significant. De behandeling met bisoprolol resulteerde in een significant grotere reductie van de hartslag (gemiddelde verschil 2,1 slagen per minuut (95% BI 0,5-3,6)) en een grotere incidentie van de dosis limiterende bijwerking bradycardie (16% vs. 11%). Pulmonaire bijwerkingen kwamen significant vaker voor in de carvedilolgroep in vergelijking met de bisoprololgroep. Deze bijwerkingen waren echter niet dosis limiterend en hebben niet tot vroegtijdig staken van de behandeling geleid.

In een studie van Krum et al.⁶ werden 1030 patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen geïnccludeerd (leeftijd > 70 jaar) en gedurende zes maanden met carvedilol (gemiddeld 31,2 mg) behandeld. Carvedilol werd als verdraagbaar gedefinieerd wanneer patiënten na zes maanden tenminste drie maanden werden behandeld met een dosering van $\geq 6,25$ mg tweemaal daags. Carvedilol werd bij 80% van de patiënten goed verdragen. Wanneer de patiënten in drie groepen werden verdeeld (leeftijd 70-75 jaar, leeftijd 76-80 jaar en leeftijd > 80 jaar), werd carvedilol bij respectievelijk 84,3%, 76,8% en 76,8% goed verdragen. De auteurs concludeerden dat carvedilol goed wordt verdragen bij patiënten ouder dan 70 met hartfalen.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem

Carvedilol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- Bètablokkers niet-selectief + insuline
- Bètablokkers niet-selectief + bètamimetica
- Epinifrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumentagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Hyperlipidemie
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van carvedilol is ongeveer zes uur. Bij hartfalen NYHA-klasse III en IV is de plasmaconcentratie 30-40% verhoogd ten opzichte van gezonde personen. De C_{max} is tweemaal hoger bij hartfalen NYHA klasse IV dan bij hartfalen NYHA klasse III.⁷

Bij levercirrose is de biologische beschikbaarheid vier keer en de C_{max} vijf keer groter dan bij gezonde personen. Bij ouderen is de plasmaconcentratie ongeveer 50% hoger.⁷

In een studie van Morgan et al.⁸ werden de farmacokinetische eigenschappen van carvedilol onderzocht bij acht jonge (leeftijd 39-47 jaar) en 21 oude (leeftijd 64-79 jaar) hypertensieve patiënten. Alle patiënten werden initieel gedurende vier weken behandeld met placebo (wash-out). Patiënten met een bloeddruk tussen de 95 en 115 mmHg werden geïnccludeerd en gedurende twee weken behandeld met carvedilol 12,5 mg per dag. Indien na twee en vier weken de bloeddruk niet onder de 95 mmHg was gezakt, werd de dosering verhoogd naar 25 mg respectievelijk 50 mg carvedilol. De auteurs concludeerden dat carvedilol niet cumuleert en de farmacokinetische eigenschappen niet significant verschillen tussen jonge en oude hypertensieve patiënten.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Carvedilol wordt in de lever gemetaboliseerd tot het inactieve glucuronide en door CYP2D6 tot 4-hydroxycarvedilol en 5-hydroxycarvedilol. Deze laatste twee metabolieten zijn waarschijnlijk actief. Verder wordt carvedilol door CYP2C9 en in mindere mate door CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 en CYP2E1 gemetaboliseerd. Behalve de inactieve metabolieten worden in mindere mate ook actieve metabolieten desmethylcarvedilol en de 1- en 3-hydroxycarbazoolderivaten gevormd. Ongeveer 16%

Carvedilol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

wordt in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine en ongeveer 60% wordt uitgescheiden via de gal met de feces.⁷

Bij een verminderde nierfunctie neemt de renale excretie van carvedilol en de (deels actieve) metabolieten af.⁹

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een verminderde nierfunctie aanpassing van de dosering of het doseerinterval van carvedilol niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet gegeven worden.⁹

In een studie van Kramer te al.¹⁰ werden de farmacokinetische eigenschappen van carvedilol na een enkele orale dosis carvedilol 50 mg bij 24 hypertensieve patiënten met chronisch nierfunctiestoornissen onderzocht. De patiënten werden op basis van de nierfunctie in drie verschillende groepen ingedeeld (creatinineklaring 51-90 ml/min, 26-50 ml/min en 4-25 ml/min). De eliminatiehalfwaardetijd van carvedilol bij hypertensieve patiënten met nierfunctiestoornissen, was in de verschillende groepen niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat de resultaten suggereren dat de dosering van carvedilol bij patiënten met nierfunctiestoornissen niet aangepast hoeft te worden.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Carvedilol kan vaak (1-10%) visusstoornissen en mictiestoornissen veroorzaken.¹¹

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Carvedilol kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.¹¹

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Carvedilol kan zeer vaak (>10%) duizeligheid, vaak (1-10%) orthostatische hypotensie, visusstoornissen en soms (0,1-1%) syncope veroorzaken.¹¹ Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Carvedilol kan zeer vaak (> 10%) hartfalen, hypotensie, vaak (1-10%) bradycardie, orthostatische hypotensie, soms (0,1-1%) AV-block en angina pectoris veroorzaken.¹¹

Carvedilol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Carvedilol kan zelden (0,01-0,1%) trombocytopenie veroorzaken.¹¹

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Carvedilol kan vaak (1-10%) misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie en buikpijn veroorzaken.¹¹ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Carvedilol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, hypertensie en hartfalen.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard 'Atriumfibrilleren' en 'Stabiele angina pectoris' wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard 'Hartfalen' en de CBO richtlijn 'hartfalen' worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard 'Cardiovasculair risicomanagement' wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Carvedilol is sinds 1992 internationaal in de handel.⁷ Met carvedilol is voldoende ervaring opgedaan. Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert om bij ouderen met angina pectoris te doseren op geleide van de bloeddruk. Voor de indicatie hartfalen adviseert het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP bij ouderen een onderhoudsdosering van 12,5 mg eenmaal daags, zo nodig te verhogen tot 50 mg per dag.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2 maal daags (angina pectoris, hartfalen)

Oraal: 1-2 maal daags (hypertensie)

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Referenties

- [1] Morgan TO, Anderson A, Cripps J, et al. The use of carvedilol in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: S129-133.
- [2] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JCG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
- [3] Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
- [4] Del Sindaco D, Pulignano G, Cioffi G, et al. Safety and efficacy of carvedilol in very elderly diabetic patients with heart failure. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 675-682.
- [5] Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670-680.
- [6] Krum H, Hill J, Fruhwald F, et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: The COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 302-307.
- [7] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [8] Morgan T, Anderson A, Cripps J, et al. Pharmacokinetics of carvedilol in older and younger patients. *J Human Hypertens* 1990; 4: 709-715.
- [9] Monografie carvedilol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)
- [10] Krämer BK, Ress KM, Erley CM, et al. Pharmacokinetic and blood pressure effects of carvedilol in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 85-88.
- [11] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen celiprolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Celiprolol is niet geregistreerd voor de indicatie atriumfibrilleren.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen celiprolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie.

Hartfalen

Celiprolol is niet geregistreerd voor de indicatie hartfalen.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn visuele hallucinaties, duizeligheid, misselijkheid, diarree, maagpijn, moeheid, hoofdpijn en slaapstoornissen voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (< 1%) voorkomende bijwerkingen zijn depressie, droge ogen en visusstoornissen het meest van belang. Zelden treden de bijwerkingen bradycardie, hartblock,

Celiprolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

hartfalen, hypotensie, koude cyanotische extremiteiten, hyperglykemie, hypoglycemie, bronchospasmen, dyspneu, pneumonitis en tremor op.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers selectief + insuline
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumantagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Hartfalen
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van celiprolol is vijf tot zes uur.¹

In een studie van Norris et al.² werden de farmacokinetische eigenschappen van celiprolol 200-600 mg bij gezonde vrijwilligers (leeftijd 60-71 jaar, gemiddelde leeftijd 65,5 jaar) onderzocht. De eliminatiehalfwaardetijd varieerde tussen de 5,00 en 7,91 uur. De auteurs concludeerden dat de farmacokinetische eigenschappen van celiprolol bij gezonde vrijwilligers met een leeftijd tussen de 60 en 71 jaar niet significant veranderd zijn ten opzichte van de algemene populatie.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Slechts 1-3% van celiprolol wordt gemetaboliseerd. Ongeveer 12-18% wordt met de urine uitgescheiden, de rest via de feces.¹

De renale excretie van celiprolol neemt af bij een verminderde nierfunctie. Celiprolol wordt echter in geringe mate via de nieren uitgescheiden.³ Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij

Celiprolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van celiprolol niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.³ De fabrikant adviseert bij een creatinineklaring < 10 ml/min een kwart van de standaarddosering voor volwassenen.¹

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Celiprolol kan soms (< 1%) visusstoornissen en droge ogen veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Celiprolol kan vaak (1-10%) moeheid veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Celiprolol kan soms (< 1%) hypotensie veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Celiprolol kan vaak (1-10%) duizeligheid, moeheid en soms (< 1%) visusstoornissen en hypotensie veroorzaken.¹ Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Celiprolol kan zelden bradycardie, hartblock, hartfalen en hypotensie veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Celiprolol kan vaak (1-10%) visuele hallucinaties veroorzaken. Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Celiprolol kan vaak (1-10%) misselijkheid, diarree en maagpijn veroorzaken.¹ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Celiprolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Celiprolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris en hypertensie.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard ‘Atriumfibrilleren’ en ‘Stabiele angina pectoris’ wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard ‘Hartfalen’ en de CBO richtlijn ‘hartfalen’ worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Celiprolol is sinds 1987 internationaal in de handel.¹ Met celiprolol is voldoende ervaring opgedaan.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 1 maal daags

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Referenties

- [1] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [2] Norris RJ, Lee EH, Muirhead D, et al. A Pharmacokinetic Evaluation of Celiprolol in Healthy Elderly Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 4): S91-S92.
- [3] Monografie celiprolol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen labetalol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Labetalol is niet geregistreerd voor de indicatie atriumfibrilleren.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen labetalol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie.

Hartfalen

Labetalol is niet geregistreerd voor de indicatie hartfalen.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn dyspneu, hartdecompensatie met stuwing en orthostatische hypotensie (bij te snelle toediening van hoge doses of bij rechtop zitten van de patiënt binnen drie uur naar intraveneuze toediening) voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (< 1%) voorkomende bijwerkingen zijn bronchospasmen voor de oude patiënt het meest van belang. Zelden worden de bijwerkingen bradycardie, tremor, hartblock, verergering van het fenomeen

Labetalol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

van Raynaud, hepatitis, hepatocellulaire geelzucht en levernecrose gemeld. Verder zijn de bijwerkingen depressie, slaapstoornissen, visuele hallucinaties, hoofdpijn, duizeligheid, visusstoornissen, misselijkheid, epigastrische pijn, braken, diarree, spierkramp, mictieklachten, acute urineretentie en vermoeidheid gemeld.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers niet-selectief + insuline
- Bètablokkers niet-selectief + betamimetica
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumantagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Hartfalen
- Hyperlipidemie
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van labetalol varieert tussen de 2,5 en 8 uur. Bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 10 ml/min) en bij ouderen kan de eliminatiehalfwaardetijd zijn verlengd.¹

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Van labetalol wordt 55 tot 60% voornamelijk als inactieve glucuronidemetabolieten met de urine uitgescheiden. Minder dan 5% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden en ongeveer 30% wordt met de feces uitgescheiden.¹

Labetalol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van labetalol niet noodzakelijk.² Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Labetalol kan visusstoornissen, mictieklachten, acute urineretentie en vermoeidheid veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Labetalol kan vermoeidheid veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Labetalol kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie (bij te snelle toediening van hoge doses of bij rechtop zitten van de patiënt binnen drie uur na intraveneuze toediening) veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Labetalol kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken. Verder zijn bij het gebruik van labetalol de bijwerkingen, duizeligheid, vermoeidheid en visusstoornissen gemeld.¹ Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Labetalol kan vaak (1-10%) hartdecompensatie met stuwing, orthostatische hypotensie en zelden bradycardie en hartblock veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Labetalol kan visuele hallucinaties veroorzaken.¹ Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Labetalol kan misselijkheid, epigastrische pijn, braken en diarree veroorzaken.¹ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Labetalol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Labetalol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris en hypertensie.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard ‘Atriumfibrilleren’ en ‘Stabiele angina pectoris’ wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard ‘Hartfalen’ en de CBO richtlijn ‘hartfalen’ worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Labetalol is sinds 1977 internationaal in de handel.¹ Met labetalol is voldoende ervaring opgedaan. Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert bij ouderen met een zo laag mogelijk aanvangsdosering te starten.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2 maal daags (angina pectoris, hypertensie)

Oraal: 3 maal daags (ernstige hypertensie)

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Injectievloeistof

Referenties

- [1] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [2] Monografie labetalol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen referentiegeneesmiddel metoprolol en de overige bètablokkers voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen referentiegeneesmiddel metoprolol en de overige bètablokkers voor de behandeling van kwetsbare ouderen met atriumfibrilleren.

Hypertensie

In een multicenter studie van Ekblom et al.¹ werden 1627 hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar) geïnccludeerd. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met metoprolol CR 100 mg, atenolol 50 mg, pindolol 5 mg, hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 25 maanden (range 6-65 maanden). Tijdens elke visite werden liggende en staande bloeddruk, hartslag en bijwerkingen vastgelegd. De vier actieve behandelgroepen lieten na twee maanden een verlaging van de staande bloeddruk (13-25/9-11 mmHg) en hartslag (1-14 slagen/ minuut) zien. Deze verlaging was in de placebogroep 7-8/4-5 mmHg respectievelijk 0-2 slagen/ minuut. Na twee maanden kreeg meer dan tweederde van de patiënten in de actieve behandelgroepen aanvullende medicatie. Toevoeging van deze medicatie resulteerde niet in een significant verschil van de bloeddruk. Het aantal responders (diastolische bloeddruk < 95 mmHg of een afname van ≥ 10 mmHg) was na twaalf maanden 84-92% en niet significant verschillend tussen de vier actieve behandelgroepen. Het aantal responders in de placebogroep was 45%. De auteurs concludeerden dat de drie onderzochte bètablokkers even effectief zijn in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk bij hypertensieve ouderen.

Hartfalen

In een RCT van Poole-Wilson et al.² (gemiddelde leeftijd 62 jaar) werd het effect van carvedilol en metoprolol op de uitkomstmaat mortaliteit vergeleken. Patiënten met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV), een ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek in de voorgeschiedenis, een ejection fractie < 0,35% en een optimale behandeling met diuretica en ACE-remmers werden geïnccludeerd. De geïnccludeerde patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met carvedilol (streefdosering 25 mg tweemaal daags, n = 1511) en metoprolol (streefdosering 50 mg tweemaal daags, n = 1518). De gemiddelde studieduur was 58 maanden. De primaire uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken kwam bij respectievelijk 34% en 40% van de patiënten in de carvedilol- en metoprololgroep voor (HR 0,83; 95% BI 0,74-0,93). De gecombineerde uitkomstmaat, mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door alle oorzaken, kwam bij 74% en 76% van de patiënten in de carvedilol- respectievelijk metoprololgroep voor (HR 0,94; 95% BI 0,86-1,02). Na subgroep

Metoprolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

analyse was de hazard ratio voor mortaliteit vergelijkbaar voor de subgroepen leeftijd < 65 jaar en leeftijd ≥ 65 jaar. De resultaten suggereren volgens de auteurs dat bij de behandeling van patiënten met hartfalen (reeds optimaal behandeld met diuretica en ACE-remmers) carvedilol, in vergelijking met metoprolol, een groter gunstig effect op de overleving heeft.

In een RCT van de MERIT-HF studiegroep, werden 3991 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,9 jaar) met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV, ejectiefractie < 40%) geïnccludeerd.³ In totaal was 35% van de patiënten tussen de 60 en 69 jaar oud en 32% ouder dan 70 jaar. De patiënten werden gerandomiseerd tussen metoprolol CR/XL 12,5 mg (NYHA klasse III-IV) of 25 mg metoprolol (NYHA klasse II) en placebo. De dosering metoprolol werd gedurende acht weken getitreerd naar een streefdosering van 200 mg per dag. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit door alle oorzaken en de gemiddelde follow-up periode was één jaar. De mortaliteit in de metoprololgroep was significant lager in vergelijking met de placebogroep (RR 0,66; 95% BI 0,53-0,81). Daarnaast was het aantal plotselinge sterfgevallen en het aantal sterfgevallen ten gevolge van verergering van hartfalen in de metoprololgroep significant lager in vergelijking met de placebogroep (RR 0,59; 95% BI 0,45-0,78 respectievelijk RR 0,51; 95% BI 0,33-0,79).

In een subgroep analyse van de MERIT-HF studie werd de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van metoprolol onderzocht bij 1982 patiënten van 65 jaar en ouder.⁴ In de subgroep werd het risico op mortaliteit door alle oorzaken en het aantal plotselinge sterfgevallen gereduceerd met 37% respectievelijk 43%. Het risico op mortaliteit en het risico op een ziekenhuisopname door verergering van hartfalen werd gereduceerd met 61% respectievelijk 36%. De risicoreducties waren vergelijkbaar tussen patiënten jonger dan 75 jaar en patiënten tussen de 70 en 80 jaar (n = 490). De auteurs concludeerden dat metoprolol, toegevoegd aan een behandeling met diureticum en ACE-remmer, bij patiënten tot 80 jaar met hartfalen goed werd verdragen. De data geven aan dat metoprolol bij ouderen een grote daling van mortaliteit door alle oorzaken, mortaliteit door verslechtering van hartfalen en een reductie van het aantal ziekenhuisopnames geeft.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar. Bij angina pectoris en ritmestoornissen kan een preparaat met gereguleerde afgifte worden overwogen gezien het belang van een continue bloedspiegel. Bij chronisch matig tot matig-ernstig hartfalen (NYHA-klasse II-III) hebben bètablokkers als bisoprolol, carvedilol en metoprolol als aanvulling op behandeling met diuretica, ACE-remmers en eventueel digoxine een gunstig effect op harde eindpunten (reductie van het risico van mortaliteit en ziekenhuisopname). Instelling dient voorzichtig te gebeuren met een lage startdosering, onder controle en in specialistische handen.

Metoprolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Aan de hand van de resultaten van de subgroep analyse van de MERIT-HF studie is het number needed to treat (NNT) voor patiënten met hartfalen (gemiddelde leeftijd 77 jaar) berekend.⁴ Het NNT voor de uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken in deze populatie was 26 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. Het NNT voor de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname ten gevolge van verergering van hartfalen was 19 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

De zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerking vermoeidheid en de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen duizeligheid, bradycardie, orthostatische hypotensie, palpitaties, dyspneu bij inspanning, koude extremiteiten, misselijkheid, buikpijn, diarree en obstipatie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn oedeem en precordiale pijn, verslechtering hartfalen, eerstegraads hartblok, cardiogene shock bij bestaand acuut myocardinfarct, bronchospasmen (ook bij patiënten zonder obstructieve longziekte), spierkrampen, verminderde alertheid, slaapstoornissen, depressie en gewichtstoename voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Zelden (< 0,1%) treden de bijwerkingen hartaritmieën, droge mond, visusstoornissen, angst, gestoorde leverfunctie en zeer zelden (< 0,01%) de bijwerkingen trombocytopenie, smaakstoornissen, geheugenverlies, verwardheid, depersonalisatie en hallucinaties op.

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van Gengo et al.⁵ werd de invloed van metoprolol en atenolol op de mentale conditie van 27 hypertensieve patiënten (leeftijd 55-90 jaar, gemiddelde leeftijd 63 jaar) onderzocht. Initieel werden alle patiënten twee weken behandeld met placebo, waarna de patiënten gedurende twee weken behandeld werden met atenolol 100 mg of metoprolol 150 mg. Na een evaluatiemoment werden de patiënten uit de atenololgroep vervolgens twee weken behandeld met metoprolol en vice versa. De mentale prestaties werden gemeten aan de hand van “Trails-A maze testing”. Sufheid werd subjectief gemeten aan de hand van een visuele analoge schaal en objectief gemeten met behulp van “critical fusion-frequency threshold testing”. De bloeddruk was bij alle patiënten vergelijkbaar onder controle en klinisch adequaat. De Trails-A score verbeterde wanneer patiënten van placebo werden omgezet naar metoprolol, maar niet wanneer patiënten van placebo werden omgezet naar atenolol. Critical fusion-frequency threshold metingen waren lager na behandeling met de twee bètablokkers in vergelijking met placebo. Subjectief werd echter geen verschil in sufheid tussen atenolol, metoprolol en placebo geobserveerd. De auteurs concludeerden dat atenolol (100 mg

Metoprolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

per dag) en metoprolol (150 mg per dag) bij patiënten ouder dan 55 jaar geen significante sufheid produceren en de mentale conditie niet verminderen.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Ritonavir + 'let op' middelen
- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers selectief + insuline
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Metoprolol + CYP2D6-remmers
- Metoprolol + propafenon
- Tipranavir + 'let op' middelen
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/calciumantagonisten

Metoprolol is substraat voor CYP2D6 en het metabolisme wordt geremd door de CYP2D6 remmers fluoxetine, kinidine, paroxetine, propafenon, ritonavir en tipranavir. Combinatie van metoprolol met deze geneesmiddelen wordt bij voorkeur vermeden.⁶

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol en zijn metabolieten bedraagt ongeveer 3,5 uur en is verlengd bij levercirrose. Bij poor metabolizers is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd tot ongeveer 7,6 uur. Na het stoppen van chronische therapie kan het effect nog vier weken aanhouden.⁶ De eliminatiehalfwaardetijd van het preparaat met gereguleerde afgifte is ca. 9 uur.⁹

Metoprolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

In een studie van Rigby et al.⁷ werden de farmacokinetische eigenschappen van atenolol 50 mg, metoprolol 50 mg, oxprenolol 80 mg en propranolol 80 mg eenmaal daags, gedurende acht opeenvolgende dagen, bij hypertensieve ouderen (leeftijd 66-72 jaar) onderzocht in vergelijking met jonge vrijwilligers (leeftijd 23-33 jaar). De AUC was voor alle bètablokkers bij ouderen verhoogd, maar alleen significant voor atenolol. De eliminatiehalfwaardetijden leken iets verlengd te zijn, maar konden niet met precisie worden bepaald.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Metoprolol wordt in de lever voornamelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd. De actieve S-enantiomeer wordt in mindere mate door CYP2D6 gemetaboliseerd dan de minder actieve R-enantiomeer. De metabolieten hebben geen noemenswaardige farmacologische activiteit. Ongeveer 95% van de metabolieten wordt binnen 72 uur met de urine uitgescheiden. Na orale respectievelijk intraveneuze toediening wordt minder dan 5% respectievelijk 10% in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden.⁶

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een verminderde nierfunctie aanpassing van de dosis of het doseerinterval van metoprolol niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet gegeven worden.⁸

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Metoprolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid, palpitations, obstipatie en zelden (< 0,1%) visusstoornissen en zeer zelden (< 0,01%) verwardheid en hallucinaties veroorzaken.⁹

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Metoprolol kan zeer vaak (> 10%) vermoeidheid veroorzaken.⁹

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Metoprolol kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.⁹

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Metoprolol kan zeer vaak (>10%) vermoeidheid en vaak (1-10%) duizeligheid, orthostatische hypotensie en soms (0,1-1%) spierkrampen veroorzaken.⁹ Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Metoprolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Metoprolol kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie, bradycardie, palpitaties en soms (0,1-1%) precordiale pijn, verslechtering bij hartfalen, eerstegraads hartblok, cardiogene shock bij bestaand acuut myocardinfarct en zelden (< 0,1%) hartaritmieën veroorzaken.⁹

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Metoprolol kan zeer zelden (< 0,1%) trombocytopenie veroorzaken.⁹

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Metoprolol kan zeer zelden (0,01%) geheugenverlies, verwardheid en hallucinaties veroorzaken.⁹ Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de patiënt.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Metoprolol kan zeer vaak (1-10%) misselijkheid, diarree, buikpijn, obstipatie, zelden (< 0.1%) droge mond en zeer zelden (0,01%) smaakstoornissen veroorzaken.⁹ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Metoprolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren, hypertensie en hartfalen.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard ‘Atriumfibrilleren’ en ‘Stabiele angina pectoris’ wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard ‘Hartfalen’ en de CBO richtlijn ‘hartfalen’ worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Metoprolol is sinds 1975 internationaal in de handel.⁶ Met metoprolol is voldoende ervaring opgedaan.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2 maal per dag (angina pectoris)

Oraal: 1-2 maal per dag (hypertensie)

Oraal: 2-3 maal per dag (atriumfibrilleren en hartfalen)

Oraal, met gereguleerde afgifte: 1 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Tablet met gereguleerde afgifte

Injectievloeistof

Referenties

- [1] Ekbohm T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992 ; 10 : 1525-1530.
- [2] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JCG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
- [3] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- [4] Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK, et al. Efficacy, safety and tolerability of β -adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004; 24: 1300-1309.
- [5] Gengo FM, Fagan SC, Padova A, et al. The Effect of β -Blockers on Mental Performance on Older Hypertensive Patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 779-784.
- [6] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [7] Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, et al. A Comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327-331.
- [8] Monografie metoprolol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)
- [9] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Nebivolol is niet geregistreerd voor de indicatie angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Nebivolol is niet geregistreerd voor de indicatie atriumfibrilleren.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen nebivolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie.

Hartfalen

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen nebivolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hartfalen.

In een RCT van Flather et al.¹ (SENIORS) werd het effect van nebivolol op mortaliteit en cardiovasculaire ziekenhuisopnames bij 2128 ouderen (leeftijd \geq 70 jaar, gemiddelde leeftijd 76 jaar) met een geschiedenis van hartfalen (ziekenhuisopname voor hartfalen in het afgelopen jaar of een ejectiefractie \leq 35%) onderzocht. De ouderen werden gerandomiseerd tussen nebivolol 1,25 mg per dag (n = 1067) of placebo (n = 1061). Indien verdraagbaar, werd de dosering nebivolol gedurende een titratieperiode van 16 weken via 2,5 mg en 5 mg naar maximaal 10 mg getitreerd. De follow-up periode was 21 maanden. De gemiddelde ejectiefractie was 36% (35% van de patiënten had een ejectiefractie $>$ 35%) en 68% had een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten. De gemiddelde onderhoudsdosering van nebivolol was 7,7 mg. De gecombineerde uitkomstmaat, mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek, kwam voor bij 31,1% respectievelijk 35,3% van de patiënten in de nebivolol- en placebogroep (HR 0,86; 95% BI 0,74-0,99, p = 0,039). Een absolute risicoreductie van 4,2% suggereert dat 24 patiënten gedurende 21 maanden behandeld moeten worden om één sterfgeval of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek te voorkomen. Het effect van nebivolol op de gecombineerde uitkomstmaat werd volgens de auteurs niet significant beïnvloed door de variabelen leeftijd, geslacht of ejectiefractie. De uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken kwam voor bij 15,8% respectievelijk 18,1% van de patiënten in de nebivolol- en placebogroep (HR 0,88; 95% BI 0,71-1,08, p = 0,21). De auteurs concludeerden dat nebivolol het risico op mortaliteit en cardiovasculaire ziekenhuisopnames bij ouderen met hartfalen vermindert. Volgens de auteurs is nebivolol een effectief en goed verdraagbaar geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen bij ouderen.

In een subgroep analyse van de SENIORS studie werd onderzocht of de behandeling met nebivolol additionele voordelen heeft vanwege het reduceren van cardiale ischemische gebeurtenissen bij patiënten met hartfalen of ischemische etiologie.² Van de 2128 geïncludeerde patiënten in de

Nebivolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

SENIORS studie, werden 1452 patiënten (68,2%) met een voorgeschiedenis van coronaire arteriële ziekte in de subgroep analyse geïnccludeerd. De mediane follow-up periode in de nebivolol- en placebogroep was 20,5 respectievelijk 20,1 maanden. Aan het einde van de studiekeerperiode kwam de primaire uitkomstmaat (het optreden van ischemische gebeurtenissen) bij 10,7% respectievelijk 15,9% van de patiënten in de nebivolol- en placebogroep voor (HR 0,66; 95% BI 0,50-0,88, $p = 0,0051$). Dit effect was onafhankelijk van leeftijd, geslacht en ejectionfractie.

In een studie van Dobre et al.³ werden patiënten uit de nebivololgroep van de SENIORS studie, op basis van de behaalde onderhoudsdosering aan het einde van de titratieperiode, verdeeld in vier groepen: 0 mg ($n = 74$), lage dosering (1,25-2,5 mg, $n = 142$), gemiddelde dosering (5 mg, $n = 127$) en streefdosering (10 mg, $n = 688$) en vergeleken met placebo ($n = 1030$). De auteurs concludeerden dat de gecombineerde uitkomstmaat significant minder voorkwam in de 10 mg nebivololgroep in vergelijking met placebo (HR 0,75; 95% BI 0,63-0,90). Ook in de 1,25-2,5 mg en 5 mg nebivololgroep werd een reductie van de primaire uitkomstmaat gevonden (HR 0,88; 95% BI 0,64-1,20 respectievelijk HR 0,73; 95% BI 0,52-1,02), maar deze reductie was niet significant. Bij patiënten die geen enkele dosering nebivolol verdroegen, was het risico op de gecombineerde uitkomstmaat in vergelijking met placebo verhoogd (HR 1,95; 95% BI 1,38-2,75). De auteurs concludeerden dat de gunstige effecten van nebivolol bij de behandeling van ouderen met hartfalen mogelijk gerelateerd zijn aan de behaalde onderhoudsdosering.

In een subgroep analyse van de SENIORS studie werd de invloed van de linker ventrikel ejectionfractie op de primaire uitkomstmaat onderzocht ($n = 2111$).⁴ In totaal had 64% van de patiënten een verminderde ventrikelfunctie (gemiddeld 28,7%) en 36% van de patiënten een behouden ventrikelfunctie (gemiddeld 49,2%). Gedurende de follow-up periode van 21 maanden kwam de gecombineerde uitkomstmaat bij 34,2% van de patiënten met een verminderde ejectionfractie (HR 0,86; 95% BI 0,72-1,04, $p = 0,117$) en 31,2% van de patiënten met een behouden ejectionfractie voor (HR 0,81; 95% BI 0,63-1,04, $p = 0,104$). De auteurs concludeerden dat de effectiviteit van nebivolol bij ouderen met hartfalen en een behouden ejectionfractie ofwel een verminderde ejectionfractie vergelijkbaar is.

In een post-hoc analyse van de SENIORS studie werd de effectiviteit en veiligheid van nebivolol bij ouderen met hartfalen en een verminderde nierfunctie onderzocht.⁵ De patiënten uit de nebivololgroep werden ingedeeld op basis van de eGFR. Volgens de auteurs werd het gebruik van nebivolol bij patiënten met nierfunctiestoornissen (eGFR < 60 ml/min) niet geassocieerd met grote veiligheidsproblemen en hebben nierfunctiestoornissen geen invloed op de effectiviteit van nebivolol.

In een subgroep analyse van de Boer et al.⁶ werd de associatie tussen diabetes mellitus, baseline glucose spiegels en de gecombineerde uitkomstmaat van de SENIORS studie onderzocht. Van de 2128 geïnccludeerde patiënten hadden 555 (26,1%) patiënten diabetes mellitus. De gecombineerde uitkomstmaat kwam significant minder vaak voor in de groep non-diabetici (30,8%) in vergelijking met de groep diabetici (40,2%). In de groep non-diabetici kwam de gecombineerde uitkomstmaat in de nebivololgroep significant minder vaak voor in vergelijking met de placebogroep (27,8% vs. 33,7%, HR 0,78; 95% BI 0,65-0,93, $p = 0,006$). In de groep diabetici kwam de gecombineerde uitkomstmaat in respectievelijk 40,1% en 40,3% van de patiënten in de nebivolol- en placebogroep voor (HR 1,04;

Nebivolol ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

95% BI 0,80-1,35, $p = 0,773$). De auteurs concludeerden dat diabetici ouder dan 70 jaar met hartfalen een slechtere prognose hebben in vergelijking met non-diabetici ouder dan 70 jaar met hartfalen. Nebivolol was minder effectief bij diabetici met hartfalen in vergelijking met non-diabetici met hartfalen. In een RCT van Edes et al.⁷ werd de effectiviteit van nebivolol, als add-on therapie, bij de behandeling van ouderen met hartfalen (NYHA klasse II-IV) onderzocht. De totale studieduur was twaalf maanden. De 260 geïnccludeerde ouderen werden gerandomiseerd tussen nebivolol ($n = 134$) en placebo ($n = 126$). Indien verdraagbaar, werd de dosering nebivolol, gedurende de titratieperiode van acht weken, van 1,25 mg per dag naar maximaal 10 mg per dag getitreerd. De maximale dosering nebivolol werd in 64,2% van de patiënten in de nebivololgroep verdragen. De gemiddelde dagdosering nebivolol was 7,4 mg. De primaire uitkomstmaat was de absolute verandering van de linker ventrikelfunctie na een behandeling van acht maanden. De linker ventrikelfunctie was significant meer verbeterd in de nebivololgroep ($6,51 \pm 9,15\%$) in vergelijking met de placebogroep ($3,97 \pm 9,20\%$). De relatieve verbetering in de nebivolol- en placebogroep was $35,70 \pm 57,62\%$ respectievelijk $19,19 \pm 40,96\%$. De effecten van nebivolol waren consistent in alle onderzochte subgroepen. De auteurs concludeerden dat add-on therapie met nebivolol bij ouderen (leeftijd > 65 jaar) met hartfalen en een verminderde linker ventrikelfunctie een significante verbetering van de cardiale functie geven.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

In een studie van Flather et al.¹ (SENIORS) werd het number needed to treat (NNT) voor de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname vanwege verergering van hartfalen berekend voor patiënten met een geschiedenis van hartfalen (gemiddelde leeftijd 75,2 jaar). Het NNT voor de gecombineerde uitkomstmaat was 14 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. Het NNT voor de uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken was 25 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo.

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, vermoeidheid, diarree, obstipatie, misselijkheid, dyspneu en oedeem voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (<

Nebivolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

1%) voorkomende bijwerkingen zijn depressie, verminderd zicht, bradycardie, hartfalen, vertraagde AV-geleiding, AV-block, hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens, dyspepsie, braken en jeuk voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Zelden zijn de bijwerkingen syncope en angio-oedeem gemeld.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers selectief + insuline
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers niet-selectief + bètablokkers/ calciumantagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Leverfunctiestoornis
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van nebivolol is ongeveer 10 uur en bij poor metabolizers drie tot vijfmaal verlengd. Dit is echter niet klinisch relevant voor het antihypertensieve effect en de verdraagbaarheid. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve hydroxymetabolieten is ongeveer 24 uur en bij poor metabolizers ongeveer tweemaal verlengd.⁸

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Nebivolol wordt door CYP2D6 gemetaboliseerd in actieve hydroxymetabolieten. Naast hydroxylering vindt echter ook N-dealkylering en glucuronidering van nebivolol plaats. Ongeveer 28% respectievelijk 48% van de dosering wordt uitgescheiden met de urine en de feces. Minder dan 0,5% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.⁸

Nebivolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een verminderde nierfunctie aanpassing van de dosering of het doseerinterval van nebivolol niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven. Nebivolol wordt gedoseerd op geleide van bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.⁹

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Nebivolol kan vaak (1-10%) obstipatie, vermoeidheid en soms (< 1%) verminderd zicht veroorzaken.⁸

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nebivolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.⁸

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nebivolol kan soms (<1%) hypotensie veroorzaken.⁸

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Nebivolol kan vaak (1-10%) duizeligheid, vermoeidheid, soms (< 1%) verminderd zicht en zelden syncope veroorzaken.⁸ Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Nebivolol kan soms (< 1%) bradycardie, hartfalen, vertraagde AV-geleiding, AV-block en hypotensie veroorzaken.⁸

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Nebivolol kan vaak (1-10%) diarree, obstipatie, misselijkheid, soms (< 1%) dyspepsie en braken veroorzaken.⁸ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Nebivolol is geregistreerd voor de indicaties hypertensie en hartfalen.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard 'Atriumfibrilleren' en 'Stabiele angina pectoris' wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard 'Hartfalen' en de CBO richtlijn 'hartfalen' worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard 'Cardiovasculair risicomanagement' wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Nebivolol is sinds 1995 internationaal in de handel.⁸ Met nebivolol is voldoende ervaring opgedaan. Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert bij ouderen een aanvangsdosis van 2,5 mg eenmaal daags, zonodig te verhogen tot 5 mg per dag.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 1 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Referenties

- [1] Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
- [2] Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, et al. β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart* 2011; 97: 209-214.
- [3] Dobre D, Veldhuisen DJ, Mordenti G, et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heartfailure: Data from the study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. *Am Heart J* 2007; 154: 109-115.
- [4] Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2150-2158.

Nebivolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [5] Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 872-880.
- [6] de Boer RA, Doehner W, van der Horst ICC, et al. Influence of Diabetes Mellitus and Hyperglycemia on Prognosis in Patients \geq 70 Years Old With Heart Failure and Effects of Nebivolol (Data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure [SENIORS]) *Am J Cardiol* 2010; 106: 78-86.
- [7] Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results from the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 631-639.
- [8] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [9] Monografie nebivolol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pindolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pindolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met atriumfibrilleren.

Hypertensie

In een multicenter studie van Ekblom et al.¹ werden 1627 hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar) geïnccludeerd. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met metoprolol CR 100 mg, atenolol 50 mg, pindolol 5 mg, hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 25 maanden (range 6-65 maanden). Tijdens elke visite werden liggende en staande bloeddruk, hartslag en bijwerkingen vastgelegd. De vier actieve behandelgroepen lieten na twee maanden een verlaging van de staande bloeddruk (13-25/9-11 mmHg) en hartslag (1-14 slagen/minuut) zien. Deze verlaging was in de placebogroep 7-8/4-5 mmHg respectievelijk 0-2 slagen/minuut. Na twee maanden kreeg meer dan tweederde van de patiënten in de actieve behandelgroepen aanvullende medicatie. Toevoeging van deze medicatie resulteerde niet in een significant verschil van de bloeddruk. Het aantal responders (diastolische bloeddruk < 95 mmHg of een afname van ≥ 10 mmHg) was na twaalf maanden 84-92% en niet significant verschillend tussen de vier actieve behandelgroepen. Het aantal responders in de placebogroep was 45%. De auteurs concludeerden dat de drie onderzochte bètablokkers even effectief zijn in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk bij hypertensieve ouderen.

Hartfalen

Pindolol is niet geregistreerd voor de indicatie hartfalen.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH-advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Pindolol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de gemelde bijwerkingen zijn slaapstoornissen, depressie, hallucinaties, duizeligheid, bradycardie, hartblock, hypotensie, hartfalen, koude cyanotische extremiteiten, bronchospasmen bij astmapatiënten, misselijkheid, diarree, moeheid en hoofdpijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers niet-selectief + insuline
- Bètablokkers niet-selectief + bètamimetica
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers niet-selectief + bètablokkers/ calciumantagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Hartfalen
- Hyperlipidemie
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van pindolol bedraagt drie tot vier uur.²

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Pindolol wordt voor 60-70% in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Deze metabolieten worden vervolgens met de urine en de feces uitgescheiden. Ongeveer 30-40% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden.²

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een verminderde nierfunctie aanpassing van de dosering of het doseerinterval van pindolol niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.³

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Pindolol kan moeheid veroorzaken.²

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Pindolol kan hypotensie veroorzaken.²

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Pindolol kan duizeligheid, hypotensie en moeheid veroorzaken.² Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Pindolol kan bradycardie, hartblock en hypotensie veroorzaken.²

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Pindolol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Pindolol kan hallucinaties veroorzaken.² Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Pindolol kan misselijkheid en diarree veroorzaken.² Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Pindolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard ‘Atriumfibrilleren’ en ‘Stabiele angina pectoris’ wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard ‘Hartfalen’ en de CBO richtlijn ‘hartfalen’ worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Pindolol is sinds 1970 internationaal in de handel.² Met pindolol is voldoende ervaring opgedaan. Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert om bij ouderen de aanvangsdosering van pindolol te verlagen.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 3 maal per dag (angina pectoris, atriumfibrilleren)

Oraal: 1 maal per dag (dosering < 20 mg bij hypertensie)

Oraal: 2-3 maal per dag (dosering > 20 mg bij hypertensie)

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Pindolol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Referenties

- [1] Ekbohm T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-1530.
- [2] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [3] Monografie pindolol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)

Propranolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris.

Atriumfibrilleren

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met atriumfibrilleren.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie.

Hartfalen

Propranolol is niet geregistreerd voor de indicatie hartfalen.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH advies: door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daarmee een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur in het algemeen uit naar een selectieve bètablokker. Bètablokkers lijken qua effectiviteit bij angina pectoris en hypertensie onderling vergelijkbaar. Bij angina pectoris en ritmestoornissen kan een preparaat met gereguleerde afgifte worden overwogen gezien het belang van een continue bloedspiegel.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de gemelde bijwerkingen zijn bradycardie, hartblock, hypotensie, hartfalen, koude cyanotische extremiteiten, moeheid, duizeligheid, slaapstoornissen, depressie, hallucinaties, opwindend,

Propranolol ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

verwarring, misselijkheid, diarree, bronchospasmen bij astmapatiënten, en visusstoornissen het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt.

Van de zelden gemelden bijwerkingen zijn trombocytopenie, agranulocytose en paresthesie belangrijk voor de kwetsbare oude patiënt.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Ritonavir + 'let op' middelen
- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers niet-selectief + insuline
- Bètablokkers niet-selectief + betamimetica
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumantagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Brugada
- Hartfalen
- Hyperlipidemie
- Leverfunctiestoornis
- Myasthenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van propranolol (gewoon preparaat) is drie tot zes uur.¹ De eliminatiehalfwaardetijd van een preparaat met gereguleerde afgifte is ongeveer twaalf uur. De halfwaardetijd van de S-enantiomeer (l-propranolol) is ongeveer 50% langer dan de R-enantiomeer (d-propranolol).¹

Propranolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

In een studie van Rigby et al.² werden de farmacokinetische eigenschappen van atenolol 50 mg, metoprolol 50 mg, oxprenolol 80 mg en propranolol 80 mg eenmaal daags gedurende acht opeenvolgende dagen bij hypertensieve ouderen (leeftijd 66-72 jaar) onderzocht in vergelijking met jonge vrijwilligers (leeftijd 23-33 jaar). De AUC was voor alle bètablokkers bij ouderen verhoogd, maar alleen significant voor atenolol. De eliminatiehalfwaardetijden leken iets verlengd te zijn, maar konden niet met precisie worden bepaald.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Propranolol wordt in de lever vrijwel volledig omgezet in ten minste acht metabolieten, waaronder de actieve metaboliet 4-hydroxypropranolol. Deze metaboliet heeft ongeveer dezelfde bètablokkerende eigenschappen als propranolol. Andere metabolieten kunnen een anti-aritmische werking hebben zonder bètablokkerende werking. Bij chronisch gebruik neemt het metabolisme af, doordat propranolol de doorbloeding van de lever vermindert.¹

Van de dosering wordt ongeveer één tot vier procent in onveranderde vorm met de urine en de feces uitgescheiden. Van de metabolieten wordt meer dan 90% met de urine uitgescheiden. Bij ernstige nierfunctiestoornissen neemt de excretie via de feces toe.¹

Er is geen significante verandering van de klaring van propranolol waargenomen in studies met patiënten met een verminderde nierfunctie.³

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een verminderde nierfunctie (creatinineklaring > 10 ml/min) aanpassing van de dosering of het doseerinterval van propranolol niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.³

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Bij het gebruik van propranolol zijn de bijwerkingen moeheid, hallucinaties, verwarring en visusstoornissen gemeld.¹

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Propranolol kan moeheid veroorzaken.¹

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Niet bekend

Propranolol [**'geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt'**]

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Bij het gebruik van propranolol zijn de bijwerkingen hypotensie, moeheid, duizeligheid, en visusstoornissen gemeld.¹ Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Bij het gebruik van propranolol zijn de bijwerkingen bradycardie, hartblock, hypotensie, hartfalen en koude cyanotische extremiteiten gemeld.¹

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Bij het gebruik van propranolol is zelden de bijwerking trombocytopenie gemeld.¹

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Bij het gebruik van propranolol zijn de bijwerkingen hallucinaties, opwinding en verwarring gemeld.¹ Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Bij het gebruik van propranolol zijn de bijwerkingen misselijkheid en diarree gemeld.¹ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Propranolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard 'Atriumfibrilleren' en 'Stabiele angina pectoris' wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard 'Hartfalen' en de CBO richtlijn 'hartfalen' worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard 'Cardiovasculair risicomanagement' wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Propranolol is sinds 1964 internationaal in de handel.¹ Met propranolol is voldoende ervaring opgedaan.

Propranolol **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2 tot 3 maal per dag

Oraal, met gereguleerde afgifte: 1 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Capsule (MGA), openen: ja

Referenties

- [1] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [2] Rigby JW, Scott AK, Hwaksworth GM, et al. A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327-331.
- [3] Monografie propranolol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Angina pectoris

Sotalol is niet geregistreerd voor de indicatie angina pectoris.

Atriumfibrilleren

In een studie van Capucci et al.¹ werden 135 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met brady-tachycardie syndroom geïnccludeerd. Bij alle patiënten werd een tweekamer pacemaker geïmplanteerd en werd één maand na implantatie gerandomiseerd tussen een behandeling met de bètablokkers atenolol of metoprolol of de bètablokker sotalol. De gemiddelde dagdoseringen waren respectievelijk 62 ± 26 mg, 104 ± 47 mg en 167 ± 66 mg. Na een observatieperiode van 12 maanden was het percentage patiënten vrij van atriale tachyartimieën in beide groepen 29%. In de 12 maanden na implantatie kwamen de uitkomstmaten cardioversie (CV) en cardiovasculaire ziekenhuisopnames (CH) significant minder vaak voor dan in de 12 maanden vóórdat patiënten met sotalol (CV 69,4% vs. 22,2%, CH 91,7% vs. 33,3%), atenolol of metoprolol (CV 58,5% vs 17,1%, CH 82,9% vs. 26,8%) werden behandeld. De auteurs concludeerden dat geen verschillen werden gevonden tussen sotalol en de bètablokkers atenolol en metoprolol voor de preventie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames of cardioversie.

Hypertensie

Sotalol is niet geregistreerd voor de indicatie hypertensie.

Hartfalen

Sotalol is niet geregistreerd voor de indicatie hartfalen.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

CFH advies: sotalol is voor ritmestoornissen niet beoordeeld.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet bekend

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn angst, verwarring, stemmingsveranderingen, hallucinaties, depressie, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, visusstoornissen, gehoorstoornissen, slaapstoornissen, koude ledematen, pijn op de borst, asthenie, hypotensie, verergering van hartfalen, bradycardie, pro-aritmie, hartkloppingen, ECG afwijkingen, AV-geleidingsstoornissen, (pre)syncope, oedeem, dyspneu, smaakstoornissen, misselijkheid, braken, diarree, indigestie, droge mond en vermoeidheid zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/ diltiazem
- Bètablokkers niet-selectief + insuline
- Bètablokkers niet-selectief + bètamimetica
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- QT-verlengers + QT-verlengers
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumantagonisten

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Astma/COPD
- Hartfalen
- Hyperlipidemie
- Lang-QT-intervalsyndroom
- Myastenie
- Psoriasis
- Raynaud
- Sjögren
- Sportbeoefening
- Wolff-Parkinson-White-Syndroom

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van sotalol varieert van 10 tot 20 uur.²

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Sotalol wordt niet gemetaboliseerd. In totaal wordt 80-90% van de dosis in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. De rest wordt met de feces uitgescheiden.²

Bij een verminderde nierfunctie neemt de renale eliminatie van sotalol af. Hierdoor is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en stijgt de plasmaspiegel. Het risico op bijwerkingen is daardoor verhoogd.³ Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert bij een creatinineklaring van 30-50 ml/min een maximum dagdosering van 160 mg. Bij een creatinineklaring van 10-30 ml/min wordt een maximum dagdosering van 80 mg geadviseerd. Een algemeen advies kan bij een creatinineklaring < 10 ml/min niet gegeven worden.³

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Sotalol kan vaak (1-10%) verwarring, hallucinaties, visusstoornissen en een droge mond veroorzaken.²

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Sotalol kan vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.²

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Sotalol kan vaak (1-10%) hypotensie en licht gevoel in het hoofd veroorzaken.²

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Sotalol kan vaak (1-10%) duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, visusstoornissen, hypotensie, asthenie en vermoeidheid veroorzaken.² Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Sotalol kan vaak (1-10%) hypotensie, verergering van hartfalen, bradycardie, pro-arritmie, hartkloppingen, ECG afwijkingen en AV-geleidingsstoornissen veroorzaken.²

Sotalol **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Bij het gebruik van sotalol is de bijwerking trombocytopenie gemeld.²

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Sotalol kan vaak (1-10%) verwarring en hallucinaties veroorzaken.² Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Sotalol kan vaak (1-10%) smaakstoornissen, misselijkheid, braken, diarree, indigestie en droge mond veroorzaken.² Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Sotalol is alleen geregistreerd voor de indicatie atriumfibrilleren.

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

In de NHG-Standaard ‘Atriumfibrilleren’ en ‘Stabiele angina pectoris’ wordt metoprolol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. In de NHG-Standaard ‘Hartfalen’ en de CBO richtlijn ‘hartfalen’ worden bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol genoemd.

In de NHG-Standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ wordt geen voorkeur voor een specifieke bètablokker beschreven.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Sotalol is sinds 1974 internationaal in de handel.² Met sotalol is voldoende ervaring opgedaan.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 1-2 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet, fijnmalen: ja

Injectievloeistof

Referenties

- [1] Capucci A, Botto G, Molon G, et al. The Drug And Pace Health cliNical Evaluation (DAPHNE) study: A randomized trial comparing sotalol versus β -blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with antitachycardia pacemaker. *Am Heart J* 2008; 156: 373e1-373e8.
- [2] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [3] Monografie sotalol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl> (27 december 2012)