

Indicatie

Angina pectoris en hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van december 2012 wordt **labetalol** door Ephor niet als bètablokker van voorkeur voor angina pectoris of hypertensie geadviseerd vanwege ontbreken van studies bij ouderen, een ongunstig bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties bij ouderen.(1)

Labetalol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris en hypertensie.(2) Labetalol is sinds 1977 internationaal in de handel.

Labetalol is een niet-selectieve bètablokker en een selectieve postsynaptische α_1 -blokker. Labetalol heeft in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties bij ouderen.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is niet bekend.

Effectiviteit:

Angina pectoris: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen labetalol en andere bètablokkers voor de behandeling van (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 een selectieve bètablokker.

Hypertensie: Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen labetalol en andere bètablokkers voor de behandeling van (kwetsbare) ouderen met hypertensie. Indien bij de behandeling van hypertensie bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

Bijwerkingen: Labetalol is een niet-selectieve bètablokker en heeft in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties. Labetalol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van ouderen negatief beïnvloeden.

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: geen farmacokinetische verschillen op basis van leeftijd.(4)

Dosering: geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Gebruiksgemak: 2x daagse dosering, bij ernstige hypertensie 3x daags. Tabletten mogen worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 1129 mannen en 1132 vrouwen

≥75 jaar: 826 mannen en 1363 vrouwen

Effectiviteit

Angina pectoris

Er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen labetalol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

Hypertensie

Er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen labetalol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend, er zijn geen placebogecontroleerde studies verricht.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen?

Van labetalol zijn geen studies ten aanzien van de veiligheid specifiek bij ouderen gevonden.

Belangrijke bijwerkingen volgens de bijsluitertekst:

Vaak (1-10%): 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)

Soms (0.1-1%): bronchospasmen

Het number needed to harm is niet bekend.

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

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

Delier

Labetalol kan visuele hallucinaties veroorzaken.

Duizeligheid

Ja.

Valneiging en/of motorische functie

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

Sedatieve effecten

Labetalol kan vermoeidheid veroorzaken.

Orthostatische effecten

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.

Invloed op voedselinname

Labetalol kan zelden (<0,1%) misselijkheid, epigastrische pijn, braken en diarree veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Hemostase

Niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen

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

Cognitie

Labetalol kan zelden (<0.1%) visuele hallucinaties veroorzaken. Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Labetalol is een niet-selectieve bètablokker. Niet-selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties.

Labetalol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare ouderen negatief beïnvloeden.

Interactiepotentieel**Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Ja, labetalol heeft interacties met:

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

- Bètablokkers niet-selectief + insuline
- Bètablokkers niet-selectief + bètamimetica
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucose verlagende middelen
- Alfablokkers (BPH) + bètablokkers/ calciumantagonisten

Het interactiepotentieel is met 5-10 geneesmiddelen(groepen) middel groot.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, met astma/COPD, hartfalen, hyperlipidemie, myasthenie, psoriasis, Raynaud, Sjögren en Wolff-Parkinson-White-syndroom.

Farmacokinetiek

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.(2)

De eliminatiehalfwaardetijd van labetalol varieert tussen de 2,5 en 8 uur.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Ja: 10 jonge (32-48 jaar) en 9 ouderen (60-68 jaar) met essentiële hypertensie werden bestudeerd na de eerste en laatste dosis labetalol over een periode van 15 dagen.(4) De jongeren kregen 2x daags 200 mg en de ouderen 1x daags 200 mg om 21 uur. Er werden geen significante verschillen in de gemiddelde (SD) schijnbare klaring na de eerste [4.8 (1.9) en 4.3 (1.2) L/hr/kg] en de laatste dosis [4.4 (2.2) en 3.4 (1.0) L/hr/kg]. Er waren geen farmacokinetische verschillen op basis van leeftijd.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

ja, zie hierboven.(4)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is 25% door een groot first-pass-effect.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Oraal: 2 maal daags (angina pectoris en hypertensie). Bij ernstige hypertensie driemaal daags. Bij oudere patiënten, in geval van verminderde leverfunctie of bij laag lichaamsgewicht, met een zo laag mogelijk aanvangsdosering starten.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee. Veranderingen in de staande bloeddruk en hartslagfrequentie waren niet verschillend tussen jongeren en ouderen patiënten met hypertensie.

3. Monografie labetalol (G-standaard verminderde nierfunctie), geraadpleegd op <http://kennisbank.knmp.nl>
4. Rocci ML, Vlasses PH, Cressman MD, Sirgo MA, Plachetka JR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of labetalol in elderly and young hypertensive patients following single and multiple doses. *Pharmacotherapy* 1990.10(2):92-9.
5. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1946-52.