

Metoprolol

C07AB02, december 2017

Indicatie

Angina pectoris, atriumfibrilleren, hartfalen en hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van december 2012 is **metoprolol** door Ephor als referentiemiddel gekozen voor vergelijking met andere bètablokkers.(1)

Metoprolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren, hartfalen en hypertensie.(2) Metoprolol is sinds 1975 internationaal in de handel.

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

Ervaring: er zijn een groot (>2000) aantal ouderen in RCTs bestudeerd

Effectiviteit:

Angina pectoris: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen metoprolol 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.

Atriumfibrilleren: indien bij de behandeling van persisterend en permanent atriumfibrilleren bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers atenolol en metoprolol.

Hartfalen: van metoprolol is bij ouderen met hartfalen een grote daling van mortaliteit door alle oorzaken, mortaliteit door verslechtering van hartfalen en een reductie van het aantal ziekenhuisopnames in vergelijking met placebo aangetoond. Metoprolol, toegevoegd aan een behandeling met diureticum en ACE-remmer, bij patiënten tot 80 jaar met hartfalen werd goed verdragen.

Indien bij de behandeling van hartfalen bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers bisoprolol, metoprolol of nebivolol.

Hypertensie: metoprolol is even effectief als atenolol en pindolol in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk bij hypertensieve ouderen. Indien bij de behandeling van hypertensie bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

Bijwerkingen: metoprolol, toegevoegd aan een diureticum en ACE-remmer, werd goed verdragen bij patiënten tot 80 jaar met hartfalen.

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

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen). In combinatie met CYP2D6 remmers kan de metoprololconcentratie stijgen.

Farmacokinetiek: geen significant verschil tussen oudere en jongere patiënten.(7)

Dosering: geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Gebruiksgemak: de voorkeur gaat uit naar de toedieningsvorm met gereguleerde afgifte. Dosering is eenmaal daags, de tabletten mogen niet worden fijnmalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: meer dan 2000.

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: 157.090 mannen en 143.250 vrouwen

≥75 jaar: 138.760 mannen en 195.740 vrouwen

Effectiviteit

Angina pectoris

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

Atriumfibrilleren

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

Hartfalen

In een RCT werd het effect van metoprolol en carvedilol op de mortaliteit vergeleken.(3) Patiënten met gemiddelde leeftijd van 62 jaar 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 1518 met metoprolol (streefdosering 50 mg 2x daags) en 1511 patiënten met carvedilol (streefdosering 25 mg 2x daags) behandeld. De gemiddelde studieduur: 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 40% en 34% van de patiënten in de carvedilol en metoprolol-groep (HR 0,83; 95% BI 0,74-0,93) en de gecombineerde uitkomstmaat bij 74% en 76% van de patiënten (HR 0,94; 95% BI 0,86-1,02). De hazardratio voor de primaire uitkomstmaat was vergelijkbaar voor de subgroepen leeftijd < 65 jaar en ≥ 65 jaar.

In een andere studie werden 3991 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,9 jaar) met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV, ejectiefractie < 40%) geïncludeerd.(4) 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 één jaar. De mortaliteit in de metoprololgroep was significant lager in vergelijking met placebo (RR 0,66; 95% BI 0,53-0,81). Het aantal plotselinge sterfgevallen en het aantal sterfgevallen ten gevolge van verergering van hartfalen in de metoprololgroep was significant lager in vergelijking met placebo (RR 0,59; 95% BI 0,45-0,78 respectievelijk RR 0,51; 95% BI 0,33-0,79).

In een subgroep analyse van deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van metoprolol onderzocht bij 1982 patiënten van 65 jaar en ouder.⁽⁵⁾ 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). Metoprolol geeft bij ouderen een daling van mortaliteit door alle oorzaken, mortaliteit door verslechtering van hartfalen en een reductie van het aantal ziekenhuisopnames.

Hypertensie

In een multicenter studie werden 1627 hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar) gerandomiseerd tussen een behandeling met metoprolol CR 100 mg, atenolol 50 mg, pindolol 5 mg, hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg of placebo.⁽⁶⁾ 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.

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

Het NNT voor de uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken voor patiënten met hartfalen (gemiddelde leeftijd 77 jaar) was 26 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo.⁽⁵⁾ 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.

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

De risicoreductie op mortaliteit en het risico op een ziekenhuisopname door verergering van hartfalen werd binnen een jaar bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee, bij hartfalen waren de resultaten van subgroepen met leeftijd < 65 jaar en ≥ 65 jaar was vergelijkbaar.

Bijwerkingen en veiligheid

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

Metoprolol, toegevoegd aan een behandeling met diureticum en ACE-remmer, bij patiënten tot 80 jaar met hartfalen werd goed verdragen.(5)

Het number needed to harm is niet bekend.

Belangrijke bijwerkingen volgens de bijsluiter tekst:

- Zeer vaak (>10%): vermoeidheid.
- Vaak (1-10%): duizeligheid, bradycardie, orthostatische hypotensie, palpitaties, dyspneu bij inspanning, koude extremiteiten, misselijkheid, buikpijn, diarree en obstipatie.
- Soms (0.1-1%): 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.

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

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

Delier

Metoprolol kan zeer zelden (< 0,01%) verwardheid en hallucinaties veroorzaken.

Duizeligheid

Ja, vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

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

Sedatieve effecten

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

Orthostatische effecten

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

Invloed op voedselinname

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

Hemostase

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

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.

Cognitie

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

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Metoprolol, toegevoegd aan een diureticum en ACE-remmer, werd goed verdragen bij patiënten tot 80 jaar met hartfalen.

Metoprolol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van ouderen negatief beïnvloeden.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, metoprolol heft belangrijke interacties met:

- Ritonavir + 'let op' middelen
- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers selectief + insulien
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- 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, hierdoor kan de metoprololspiegel stijgen. Combinatie van metoprolol met deze geneesmiddelen wordt bij voorkeur vermeden.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

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

Farmacokinetiek

De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol en zijn metabolieten bedraagt ongeveer 3,5 uur en is verlengd bij levercirrose. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol met geregleerde afgifte bedraagt ongeveer 9 uur. Na staken van chronische metoprolol therapie kan het effect nog vier weken aanhouden.

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

Ja. De farmacokinetiek van metoprolol bij ouderen verschilt niet significant van die bij jongere patiënten.(7)

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

Ja, 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.(7)

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

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is ca. 50% door groot first-pass-effect (oraal, gewone tablet, tablet met geregleerde afgifte tartraat), hoger bij gelijktijdige inname voedsel en bij levercirrose. 20-30% lager bij tablet met geregleerde afgifte succinaat.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Angina pectoris: oraal: 2 maal per dag

Hypertensie: oraal 1-2 maal per dag

Atriumfibrilleren en hartfalen: oraal: 2-3 maal per dag

Alle indicaties: met geregleerde afgifte: 1 maal per dag

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Aanpassing van de dosering of het doseerinterval van metoprolol is bij nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met levercirrose kunnen een verhoogde biologische beschikbaarheid en een verminderde totale klaring optreden. Dit is alleen klinisch relevant bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of een portocavale shunt.(2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Gereguleerde afgifte: orale tabletten, eenmaal daags. Fijnmalen niet mogelijk.

Normaal preparaat: orale tabletten, 1-3 maal daags. Fijnmalen mogelijk. Tevens injectievloeistof beschikbaar.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Metoprolol kan het beste uitsluitend in ongeveer 2 weken worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(2,8) Bij een toenemende bradycardie dient de dosering te worden verlaagd of geleidelijk te worden gestopt.(2)

Referenties

1. <http://www.ephor.nl/media/1068/bètablokkers-geneesmiddelenrapport-2012.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter metoprolol.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three betablockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992 ; 10 : 1525-1530.
7. Rigby JW, Scott AK, Hawksworth M, 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. 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.