

Pindolol

C07AA03, december 2017

Indicatie

Angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie.

Standpunt Ephor

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

Pindolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie.(2) Pindolol is sinds 1970 internationaal in de handel.

Pindolol is een niet-selectieve lipofiele bètablokker met duidelijke intrinsieke sympathicomimetische activiteit en heeft in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties bij ouderen.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde patiënten is met 120 klein.

Effectiviteit:

Angina pectoris: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pindolol 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: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pindolol en andere bètablokkers voor de behandeling van kwetsbare ouderen met atriumfibrilleren. Indien bij de behandeling van atriumfibrilleren bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

Hypertensie: pindolol is even effectief als atenolol en metoprolol 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: Pindolol is een niet-selectieve bètablokker. Niet-selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties.

Pindolol kan hallucinaties geven en de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

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

Farmacokinetiek: De eliminatiehalfwaardetijd neemt bij ouderen van 3-4 uur toe tot 7-15 uur.

Dosering: de aanvangsdosis verlagen (5 mg).

Gebruiksgemak: 1-3x daagse dosering (zie dosis), tabletten mogen worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: 120.

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: 240 mannen en 285 vrouwen.

≥75 jaar: 299 mannen en 613 vrouwen

Effectiviteit

In een multicenter studie werden 1627 hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar) gerandomiseerd tussen een behandeling met pindolol 5 mg, metoprolol CR 100 mg, atenolol 50 mg, hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg of placebo.⁽³⁾ 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?

Er is geen placebo gecontroleerd onderzoek op harde eindpunten bij ouderen gevonden.

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.

Bijwerkingen en veiligheid

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

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

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.(2)

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

Hallucinaties wordt genoemd als bijwerking.

Delier

Hallucinaties wordt genoemd als bijwerking.

Duizeligheid

Pindolol kan duizeligheid veroorzaken.

Valneiging en/of motorische functie

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

Sedatieve effecten

Pindolol kan moeheid veroorzaken.

Orthostatische effecten

Pindolol kan hypotensie veroorzaken.

Invloed op voedselinname

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

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Pindolol kan bradycardie, hartblock en hypotensie veroorzaken.

Cognitie

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

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

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

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

Pindolol kan hallucinaties geven en de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, pindolol heeft belangrijke interacties met:

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

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

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

Farmacokinetiek

Pindolol wordt gedeeltelijk door de lever gemetaboliseerd. De eliminatiehalfwaardetijd van pindolol bedraagt drie tot vier uur. Bij ouderen en bij leverfunctiestoornissen is de halfwaardetijd langer.

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

Nee, wel bij patiënten ouder dan 60 jaar. Het effect van 1dd 10 mg pindolol gedurende vijf dagen werd vergeleken tussen 20 patiënten met essentiële hypertensie (WHO Stage I), 10 jonger dan 25 jaar en 10 ouder dan 60 jaar.(3) De area under the curve (AUC) van pindolol was groter bij de ouderen in vergelijking met de jongeren zowel op de eerste ($p < 0.05$) als de vijfde dag ($p < 0.01$). Het bètablokkerend effect na 24 uur was na de eerste en de vijfde dosis ongeveer 60% bij de ouderen en 17 respectievelijk 19% bij de jongeren ($p < 0.01$).

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

Nee. Zie bij single-dose PK.

De eliminatiehalfwaardetijd neemt van 3–4 uur toe tot 7–15 uur bij ouderen.

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

Er is mogelijk lichte accumulatie bij ouderen. Het bètablokkerend effect na 24 uur was na de eerste en de vijfde dosis van 10 mg ongeveer 60% bij de ouderen en 17 respectievelijk 19% bij de jongeren ($p < 0.01$).(4)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 90%.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Angina pectoris: oraal driemaal daags 5 mg.

Atriumfibrilleren: oraal driemaal daags 5-10 mg.

Hypertensie: initieel 5 mg per dag, zo nodig geleidelijk verhogen tot 20 mg.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Ja. Zie bij single-dose PK.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een creatinineklaring > 10 ml/min is aanpassing van de dosering of het doseerinterval van niet noodzakelijk.(4) Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

De eliminatiehalfwaardetijd neemt toe tot 30 uur bij gestoorde leverfunctie.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosis 1-3 maal daags. Orale tabletten. Fijnmalen toegestaan.

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?

Pindolol kan het beste uitsluitend in ongeveer 2 weken worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(2,5) Indien wordt besloten de bètablokkade voor een operatie te stoppen, dient een periode van tenminste 24 uur te worden aangehouden.(2)

Referenties

1. <http://www.ephor.nl/media/1068/bètablokkers-geneesmiddelenrapport-2012.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) pindolol:
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:2:0:SEARCH:NO:RP%2C2:P0_DOMAIN%2CP0_LANG%2CP2_QS%2CP2_AS_PROD%2CP2_AS_RVG NR%2CP2_AS_EU1%2CP2_AS_EU2%2CP2_AS_ACTSUB%2CP2_AS_INACTSUB%2CP2_AS_NOTINACT%2CP2_AS_ADDM%2CP2_AS_ARMM%2CP2_AS_APPDATE%2

CP2_AS_APPDATS%2CP2_AS_ATC%2CP2_AS_PHARM%2CP2_AS_MAH%2CP2_AS_ROUTE%2CP2_AS_AUTHS%2CP2_AS_TGTSP%2CP2_AS_INDIC%2CP2_AS_TXTF%2CP2_AS_TXTI%2CP2_AS_TXTC%2CP2_RESPAGE%2CP2_SORT%2CP2_RESPPG:H%2CNL%2C%5Cpindolol%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2CN%2CN%2CN%2C%2C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C1%2CPRDA%2C10

3. 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.
4. Gretzer I, Alván G, Dunér H, Garle M, Sjöqvist F. Beta-blocking effect and pharmacokinetics of pindolol in young and elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31(4):415-8.
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.