

Indicatie

Hartfalen en hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van december 2012 is **nebivolol** door Ephor beoordeeld als middel vergelijkbaar met de andere selectieve bètablokkers bisoprolol en metoprolol voor hartfalen en bisoprolol, celiprolol en metoprolol voor hypertensie.(1)

Nebivolol is geregistreerd voor essentiële hypertensie en behandeling van stabiel mild en matig chronisch hartfalen, als aanvulling op standaard- behandelingen bij patiënten \geq 70 jaar.(2) Nebivolol is sinds 1995 internationaal in de handel.

Nebivolol is een selectieve lipofiele 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: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is met >1100 groot.

Effectiviteit:

Hartfalen: voor nebivolol is in vergelijking met placebo bij de behandeling van ouderen met hartfalen een gunstig effect gevonden op de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek (HR 0,86; 95% BI 0,74-0,99, $p=0,039$).(3) Vooral een dosis van 10 mg was effectief.(4) De effectiviteit van nebivolol bij ouderen met hartfalen met een behouden ejectiefractie is vergelijkbaar is met een verminderde ejectiefractie.(5) Het optreden van ischemische gebeurtenissen wordt gereduceerd door nebivolol.(6)

Hypertensie: Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen nebivolol en metoprolol 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.(1)

Bijwerkingen: Nebivolol werd goed verdraagbaar bij de behandeling van hartfalen bij ouderen.(3) Nebivolol kan de motoriek, valrisico en voedselinname van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

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

Farmacokinetiek: er zijn geen studies bij ouderen verricht.

Dosering: de aanvangsdosis bij hypertensie bij ouderen is 2,5 mg eenmaal daags, zo nodig te verhogen tot 5 mg per dag. Bij hartfalen is de aanvangsdosis 1,25 mg geleidelijk te verhogen tot maximaal 10 mg..

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering, tabletten mogen worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: 1101.

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: 7963 mannen en 6395 vrouwen.

≥75 jaar: 7527 mannen en 9165 vrouwen.

Effectiviteit

Het effect van nebivolol op mortaliteit en cardiovasculaire ziekenhuisopnames werd bij 2128 ouderen (leeftijd ≥ 70 jaar, gemiddelde leeftijd 76 jaar) met hartfalen (ziekenhuisopname voor hartfalen in het afgelopen jaar of een ejectiefractie ≤ 35%) onderzocht.⁽³⁾ 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%). 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).

De gecombineerde uitkomstmaat kwam significant minder voor in de 10 mg nebivololgroep in vergelijking met placebo (HR 0,75; 95% BI 0,63-0,90).⁽³⁾ 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.

Het effect van nebivolol op de gecombineerde uitkomstmaat werd niet significant beïnvloed door leeftijd, geslacht of ejectiefractie.⁽³⁾ 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).⁽³⁾

Ook de invloed van de linker ventrikel ejectiefractie op de primaire uitkomstmaat onderzocht (n = 2111).⁽⁵⁾ 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 ejectiefractie (HR 0,86; 95% BI 0,72-1,04, p=0,117) en 31,2% van de patiënten met een behouden ejectiefractie 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 ejectiefractie ofwel een verminderde ejectiefractie vergelijkbaar is.

In een subgroep analyse werd onderzocht of de behandeling met nebivolol additionele voordelen heeft vanwege het reduceren van cardiale ischemische gebeurtenissen bij patiënten met hartfalen of ischemische etiologie.⁽⁶⁾ 1452 patiënten (68,2%) met een voorgeschiedenis van coronaire arteriële ziekte werden geïncludeerd. Na 20 maanden kwam 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).

Een andere studie toonde 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 de nebivololgroep ($6,51 \pm 9,15\%$) in vergelijking met de placebogroep ($3,97 \pm 9,20\%$).⁽⁷⁾

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

Een absolute risicoreductie van 4,2% betekent dat 24 patiënten gedurende 21 maanden behandeld moeten worden om één sterfgeval of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek te voorkomen.

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

21 maanden.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee. Het effect van nebivolol op de gecombineerde uitkomstmaat werd niet significant beïnvloed door de variabelen leeftijd of geslacht.⁽³⁾

Bijwerkingen en veiligheid

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

Nebivolol werd goed verdraagbaar bij de behandeling van hartfalen bij ouderen.⁽²⁾ De maximale dosering van 10 mg nebivolol werd in 64,2% van de patiënten in de nebivololgroep verdragen.⁽⁷⁾

Belangrijke bijwerkingen gemeld bij kwetsbare ouderen:

- Vaak (1-10%): duizeligheid, vermoeidheid, diarree, obstipatie, misselijkheid, dyspneu en oedeem.
- Soms (0.1-1%): depressie, verminderd zicht, bradycardie, hartfalen, vertraagde AV-geleiding, AV-block, hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens, dyspepsie, braken en jeuk.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

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

Delier

Nee.

Duizeligheid

Ja, vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

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

Sedatieve effecten

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

Orthostatische effecten

Nebivolol kan soms (<1%) hypotensie veroorzaken.

Invloed op voedselinname

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

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

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

Cognitie

Nee.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Nebivolol werd goed verdraagbaar bij de behandeling van hartfalen bij ouderen.(3)
Nebivolol kan de motoriek, valrisico en voedselinname van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, nebivolol heft belangrijke interacties met:

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers selectief + insuline
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucose verlagers
- Alfablokkers (BPH) + 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.

Nebivolol was minder effectief bij diabetici met hartfalen in vergelijking met non-diabetici met hartfalen.(8)

Farmacokinetiek

Nebivolol wordt door CYP2D6 gemetaboliseerd in actieve hydroxymetabolieten. 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.

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

Nee.

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

Nee.

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

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is bij de meeste patiënten ('ultrarapid metabolizers', CYP2D6) laag en variabel, gem. 12%.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Dosis eenmaal daags.

Hypertensie: aanvangsdosis 2,5 mg eenmaal daags, zo nodig verhogen tot 5 mg per dag.

Hartfalen: aanvangsdosis 1,25 mg eenmaal daags, na 1 - 2 weken verhoogd tot 2,5 mg per dag, dan tot 5 mg per dag, en ten slotte tot 10 mg per dag.(2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Het gebruik van nebivolol bij patiënten met nierfunctiestoornissen (eGFR < 60 ml/min) is niet geassocieerd met grote veiligheidsproblemen. Nierfunctiestoornissen hebben geen invloed op de effectiviteit van nebivolol.(9)

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

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij leverfunctiestoornissen is nebivolol gecontra-indiceerd.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosis eenmaal 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?

Ouderen moeten bij hypertensie beginnen met 2.5 mg per dag.

Nebivolol wordt ook gebruikt voor de behandeling van mild en matig chronisch hartfalen bij patiënten van 70 jaar en ouder, als aanvulling op standaardbehandelingen.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nebivolol kan het beste uitsluitend in ongeveer 2 weken worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(2,10) Als beta-blokkade onderbroken wordt als voorbereiding op een heelkundige ingreep, dan moet de behandeling met de bèta-adrenerge antagonist minstens 24 uur van tevoren worden stopgezet.(2)

Referenties

1. <http://www.ephor.nl/media/1068/bètablokkers-geneesmiddelenrapport-2012.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter nebivolol: https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,C07AB12
3. 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.
4. Dobre D, Veldhuisen DJ, Mordenti G, et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: 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.
5. 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.
6. 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.
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. 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.

9. 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.
10. 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.