

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 16, nr 17

9 december 1982

PLAATSBEPALING VAN LABETALOL BIJ HYPERTENSIE*

Bij de behandeling van patiënten met essentiële hypertensie nemen β -blokkerende stoffen, al dan niet te zamen met diuretica, een belangrijke plaats in. Labetalol (Trandate®) onderscheidt zich echter van eerstgenoemde stoffen doordat het een competitieve blokkering geeft zowel van α - als van β -receptoren. De gecombineerde α - en β -blokkade heeft tot doel een afname van de perifere weerstand te verkrijgen hetgeen met de meeste β -blokkerende stoffen niet het geval is. Bovendien voorkomt de β -blokkerende component de reflex tachycardie die bij alleen α -blokkade kan optreden.

De β -blokkerende eigenschappen van labetalol zijn vergelijkbaar met die van propranolol (Inderal®) dat niet-cardioselectief is en geen ISA (intrinsieke sympathicomimetische activiteit) bezit. De α -blokkerende werking komt min of meer overeen met die van prazosine (Minipress®), besproken in Geneesmiddelenbulletin 15 (1981) nr 18. Op equimolaire basis is de β -blokkerende werking 1/6 à 1/4 van die van propranolol en is de werkzaamheid op α -receptoren 1/10 à 1/6 van die van de krachtige (niet-selectieve) α -blokkerende stof fentolamine (Regitine®). Aangezien voor een 50%-blokkade van de α -receptor ongeveer driemaal zoveel labetalol nodig is als voor 50%-blokkade van de β -receptor wordt de verhouding van de α - tot de β -blokkerende eigenschappen van labetalol geschat op 1:3. Deze verhouding kan echter variëren, onder andere onder invloed van de dosis en de duur van de behandeling.

Zowel kort- als langdurige toediening van labetalol gaat gepaard met een daling van de bloeddruk, hartfrequentie en de perifere weerstand, terwijl het hartminuutvolume in het algemeen niet noemenswaardig afneemt. De hartfrequentie neemt minder sterk af dan bij de 'zuivere' β -blokkerende stoffen het geval is.

FARMACOKINETIEK

Labetalol wordt na orale toediening goed geresorbeerd; twee uur na het innemen worden de hoogste plasmaconcentraties bereikt. Er kan reeds bij de eerste passage door de lever een aanzienlijk deel aan het bloed worden onttrokken (first-pass-metabolisme). De biologische beschikbaarheid varieert daardoor sterk: van 11-86%.

Labetalol wordt voor ongeveer 50% aan eiwit gebonden. Het is niet sterk lipofiel en passeert in zeer geringe mate de bloed-liquorbarrière.

De stof wordt in sterke mate gemetaboliseerd, grotendeels tot onwerkzame metabolieten; slechts 5% van de stof wordt onveranderd in de urine teruggevonden. Bij gestoorde leverfunctie zal het first-pass-metabolisme zijn verminderd waardoor aanpassing van de orale dosering noodzakelijk is.

De plasmahalfwaardetijd varieert tussen 3,5 en 4,5 uur en is onafhankelijk van de nierfunctie. Het bloeddrukverlagende effect houdt langer aan dan men op grond van de halfwaardetijd zou verwachten, maar deze eigenschap is voor antihypertensiva vrij algemeen.

*Drs E. van der Veur, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

Orale toediening van labetalol

Uit vele onderzoeken is gebleken dat labetalol werkzaam is bij de behandeling van alle graden van (essentiële) hypertensie, zowel afzonderlijk als in combinatie met andere antihypertensiva. De doses die hierbij werden gegeven, varieerden tussen de 75 mg en 8 g per dag en lagen meestal tussen de 500 mg en 1,2 g.

Door continue registratie van de bloeddruk is aangetoond dat, met een enkele dosis, gedurende het gehele etmaal een gelijkmatige bloeddrukdaling wordt verkregen.

In een groep van 24 patiënten bij wie met de combinatie van een diureticum, een β -blokkerende stof en prazosine een bevredigende bloeddrukdaling werd verkregen bleek labetalol, in doses tussen 600 mg en 4,2 g, bij 18 patiënten even werkzaam te zijn.⁴⁷

Het effect van labetalol is verder vergeleken met dat van 1-methyldopa (Aldomet®, Sembrina®), waarbij circa 900 mg labetalol bleek overeen te komen met circa 1,7 g 1-methyldopa.⁴⁵

Aangezien uit eerdere waarnemingen was geconcludeerd dat labetalol vochtretentie geeft, wordt wel aangeraden deze stof te combineren met een diureticum. Hoewel het voorafgaande niet door andere onderzoekers is bevestigd, is wel vastgesteld dat labetalol te zamen met een diureticum een sterkere bloeddrukdaling teweegbrengt dan beide stoffen afzonderlijk.^{11 19} In een onderzoek bij 13 patiënten met ernstige hypertensie bleek labetalol (gemiddelde dosering 1,340 g) samen met een diureticum effectief te zijn bij tien patiënten.³²

In een dubbelblind onderzoek, waarbij de doses werden vastgesteld op geleide van het bloeddrukverlagend effect, is aangetoond dat labetalol even effectief is als propranolol (Inderal®), eveneens als aan beide medicaties een diureticum was toegevoegd.^{33 37} Ook voor andere β -blokkerende stoffen, zoals atenolol (Tenormin®), metoprolol (Lopresor®, Selokeen®) en pindolol (Viskeken®) is aangetoond dat zij in combinatie met een diureticum een bloeddrukdaling geven die vergelijkbaar is met die door de combinatie van labetalol met een diureticum.³⁰ Verder bleek la-

betalol met een diureticum hetzelfde resultaat te geven als de combinatie van propranolol, hydralazine (Apresoline®) en een diureticum⁵¹, gaf labetalol dezelfde bloeddrukdaling als de combinatie van pindolol en hydralazine⁵ en werd het effectiever bevonden dan oxprenolol (Trasicor®) te zamen met fentolamine.¹⁸ In al deze onderzoeken werden de gebruikelijke doseringen toegepast.

Tijdens jarenlange vervolgstudies bleek zich bij het gebruik van labetalol geen tolerantie te ontwikkelen.^{19 35}

Intraveneuze toediening van labetalol

Indien een snelle daling van de bloeddruk gewenst is, kan labetalol intraveneus worden toegediend. De behandeling kan dan met hetzelfde middel worden voortgezet. De bij intraveneuze toediening te hanteren dosering ligt tussen de 1-2 mg per kg lichaamsgewicht. Zo is labetalol met succes intraveneus toegepast bij de bestrijding van hypertensie-crisis die bijvoorbeeld kunnen ontstaan na het abrupt staken van een behandeling met clonidine (Catapresan®) en als gevolg van feochromocytoom.^{3 9}

Opgemerkt dient te worden dat ook na orale toediening reeds na 1,5 à 2 uur bloeddrukdaling wordt waargenomen.

Wellicht is enige voorzichtigheid geboden bij patiënten met gestoorde AV-geleiding, daar door intraveneuze toediening van labetalol in doses van 50 mg een duidelijke vertraging hiervan optreedt.¹⁶

BIJWERKINGEN

Sommige bijwerkingen van labetalol kunnen op grond van de farmacologische eigenschappen worden voorspeld. Het optreden ervan is in het algemeen afhankelijk van de toegepaste dosis. Bij lage doseringen (tot 400 mg per dag) lijken de bijwerkingen minder frequent en ernstig te zijn. Ook nemen ze in het algemeen bij langdurig gebruik in ernst en frequentie af.

Orthostatische hypotensie kan vóórkomen, vooral wanneer de begintosis te hoog is en wanneer doses boven 2 g per dag worden gebruikt. Over de frequentie ervan lopen de literatuurgegevens evenwel vrij sterk uiteen.

Andere bijwerkingen zijn: duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid, levendige dromen, hoofdpijn, wazig zien, lethargie, congestie van het neusslijmvlies, impotentie, ejaculatiestoornissen, huiduitslag, urineretentie, spierkrampen en lichte constipatie.

Bovendien is een niet veel voorkomende maar wel karakteristieke bijwerking beschreven, bestaande uit een prikkelende sensatie in de huid, met name in de schedelhuid.

Tijdens gebruik van labetalol zijn geen duidelijke morfologische of biochemische afwijkingen in het bloed geconstateerd.

De mate waarin bijwerkingen vóórkomen die aanleiding kunnen zijn de medicatie te staken, loopt in verschillende onderzoekingen sterk uiteen, namelijk van minimaal tot 22%.

In het algemeen kan dan ook worden gesteld dat de bijwerkingen van labetalol zich niet ongunstig onderscheiden van die van stoffen die uitsluitend een β -blokkerende werking hebben en worden gebruikt bij de behandeling van hypertensie.

VOORZORGEN

In verband met het vóórkomen van orthostatische hypotensie dient men met een lage aanvangsdosis te beginnen (zie onder 'Toepassing en dosering') en de eerste tablet het liefst voor het slapen in te nemen. Indien klachten in deze richting wijzen, dient de bloeddruk ook in staande houding te worden gemeten.

Indien labetalol wordt toegepast bij patiënten met leverbeschadiging kan cumulatie optreden, in welk geval de dosis moet worden aangepast.

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen labetalol in de gebruikelijke doseringen innemen.

Aangezien labetalol een geringe vermindering van de glucosetolerantie kan veroorzaken, dienen diabetici nauwkeurig te worden gecontroleerd.

In verband met de β -blokkerende werking van labetalol dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die lijden aan decompensatio cordis. Ditzelfde geldt voor patiënten met obstructieve luchtwegziekten, ofschoon het bronchoconstrictieve effect van

labetalol minder lijkt te zijn dan dat van propranolol.

Tot heden zijn er geen duidelijke aanwijzingen voor een schadelijk effect van labetalol in de zwangerschap.

TOEPASSING EN DOSERING

Labetalol wordt geleverd in de vorm van tabletten van 100, 200 en 400 mg. Voor intraveneuze toediening bestaan ampullen van 20 ml met 5 mg labetalol per ml.

Om klachten van orthostatische hypotensie zoveel mogelijk te beperken, wordt als aanvangsdosering geadviseerd: driemaal 100 mg per dag. Indien de gewenste bloeddrukdaling in twee weken niet is bereikt, kan de dosis worden verhoogd tot driemaal daags 200 mg. Ook wordt wel aanbevolen de behandeling met labetalol te beginnen met tweemaal daags 200 mg. Indien gewenst wordt dan elke twee weken met 200 mg verhoogd door dit eerst aan de ochtenddosis en vervolgens ook aan de avonddosis toe te voegen.

De gebruikelijke dagelijkse onderhoudsdoseringen liggen tussen de 300 mg en 2,4 g. Bij lichte hypertensie ligt de dagelijkse dosering in het algemeen tussen de 300 en 600 mg. Bij matige hypertensie tussen de 600 mg en 1,2 g en bij ernstige hypertensie tussen de 1,2 en 2,4 g.

De dosering wordt mede bepaald door de andere antihypertensieve medicatie die aan de patiënt wordt voorgeschreven. Toevoeging van labetalol aan β -blokkerende stoffen is, gezien de additie van β -blokkerende eigenschappen, zinloos en dus ongewenst.

De dosering van intraveneus toegediend labetalol werd reeds genoemd (zie onder 'intraveneuze toediening').

CONCLUSIE

Labetalol is, oraal toegediend, een effectief antihypertensivum gebleken bij alle graden van (essentiële) hypertensie. Het oefent zijn werking uit door een competitieve blokkering van de α - en β -adrenoreceptoren. Hierdoor wordt de perifere weerstand verlaagd zonder dat het hartminuutvolume noemenswaardig afneemt en ook zonder dat het hart reflectoir wordt gestimuleerd.

Labetalol komt in zijn effect in zekere zin overeen met de combinatie van een β -blokkerende stof met bijvoorbeeld prazosine of hydralazine. Ten opzichte van deze combinatie heeft labetalol het voordeel dat slechts één geneesmiddel hoeft te worden ingenomen. Dit is prettig voor de patiënt en zou de medewerking aan de therapie kunnen bevorderen. Als nadeel kan worden beschouwd dat de verhouding van de α - en β -lytische eigenschappen in het middel is gefixeerd. Als ander nadeel kan worden genoemd de - overigens vrij zelden voorkomende - orthostatische hypotensie, vooral bij doseringen boven 2 g per dag.

PLAATSBEPALING

Bij de behandeling van (essentiële) hypertensie bestaat de *eerste* stap uit zoutbeperking en controle van de bloeddruk. Indien dit niet tot de gewenste bloeddrukdaling heeft geleid zal als *tweede* stap, naast de dieetvoorschriften, de keuze kunnen vallen op een diureticum of een β -blokkerende stof. Tot heden bestaat geen duide-

lijkheid waarnaar de voorkeur hierbij moet uitgaan. Mocht monotherapie met een diureticum of een β -blokkerende stof onvoldoende effect hebben dan kan als *derde* stap worden overwogen deze stoffen te zamen te geven.

Indien vervolgens nog steeds niet de gewenste bloeddrukdaling is bereikt, zal als *vierde* stap aan de combinatie van diureticum en β -blokkerende stof een vaatverwijder kunnen worden toegevoegd, zoals hydralazine of prazosine. De plaats van labetalol in dit schema zou kunnen zijn:

- als alternatief voor de medicatie van stap vier, vooral wanneer het voorschrijven van verschillende geneesmiddelen de kans op onnauwkeurig innemen verhoogt;

- als alternatief voor stap drie, eventueel in combinatie met een diureticum; dit geldt vooral wanneer (om hier niet nader genoemde redenen) β -blokkerende stoffen (relatief) zijn gecontraïndiceerd.

Tenslotte kan in situaties waarin een snelle daling van de bloeddruk is gewenst, labetalol intraveneus worden toegediend.

Overzichtsartikelen

Brodgen, R.N. et al. Curr. Ther. (1978) 31-35

Labetalol: a combined α - and β -blocker.

Frishman, W. & S. Halprin Clin. Pharm. of the new beta-adrenergic blocking drugs 98 (1979) no. 5, part 7
Appraisal and reappraisal of cardiac therapy. New horizons in beta-adrenoreceptor blockade therapy: labetalol.

Kane, J. & I. Gregg Br. J. Clin. Pharmacol. 8 (1979) 167-170 (supp.)

A long-term study of labetalol in general practice.

Pritchard, B.N.C. & A.J. Boakes Br. J. Clin. Pharmacol. 3 (1976) 743-750 (supp.)

Labetalol in long-term treatment of hypertension.

Pritchard, B.N.C. et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 8 (1979) 171-177 (supp.)

Long-term treatment of hypertension with labetalol.

Pritchard, B.N.C. & D.A. Richards J. Cardiovasc. Pharmacol. 3 (1981) 24-30

The pharmacological basis for the use of labetalol in the treatment of hypertension.

Round-table Conference on labetalol, April 18th, 1980 Amsterdam.

Editor: prof. dr P.A. van Zwieten, Excerpta Medica, Amsterdam 1980.

Volledige literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Bij het ter perse gaan van dit artikel zijn nog nieuwe gegevens beschikbaar gekomen waardoor wijzigingen zijn te verwachten in de toepassingsmogelijkheden. Hierop zal te zijner tijd in het Geneesmiddelenbulletin, in een aanvullend artikel, worden teruggekomen

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Dr P. Siderius, Leidschendam
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
Dr J. Lubsen, Rotterdam	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage
Dr H. Mattie, Leiden	

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur