

KETANSERINE, EEN ANTIHYPERTENSIVUM MET EEN NIEUW AANGRIJPINGS PUNT? *

Kortgeleden is ketanserine (Ketensin®) op de Nederlandse geneesmiddelenmarkt geïntroduceerd als een antihypertensivum, waarvan het werkingsprincipe zou afwijken van dat van de tot nu toe beschikbare bloeddrukverlagende middelen. Een bespreking van dit nieuwe middel is daarom op zijn plaats.

WERKINGSMECHANISME

Farmacologisch wordt ketanserine gekarakteriseerd als een selectieve serotonine (= 5-hydroxytryptamine (5-HT)) type 2-receptorantagonist. Serotonine (5-HT) kan zowel vasoconstrictie als vasodilatatie geven, terwijl de stof eveneens een rol speelt bij de aggregatie van trombocyten.

De bloeddrukverlagende werking van ketanserine zou tot stand komen door blokkering van de 5-HT₂-receptoren die vasoconstrictie geven. Ketanserine heeft tevens een α_1 -adrenerge blokkerende werking. Sommigen zijn van opvatting dat de werking van ketanserine, althans voor een belangrijk deel, aan de laatste kan worden toegeschreven, te meer omdat er specifieke 5-HT₂-remmers zijn die geen bloeddrukverlagende werking hebben.¹⁻¹⁵ Geheel duidelijk is de relatie met serotonine dan ook niet; ook staat nog niet vast in hoeverre serotonine is betrokken bij het ontstaan en het in stand houden van verhoogde bloeddruk en eventueel optredende, met trombose en atherosclerose verband houdende, vaatcomplicaties.

FARMACOKINETIEK

Na orale toediening ligt de biologische beschikbaarheid van ketanserine rondom 50%. De maximale plasmapijegel wordt bereikt na een half à twee uur.¹⁶⁻¹⁹ De stof is voor 95% aan plasma-eiwitten gebonden.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt \pm 13-18 uur, maar kan bij voortgezette toediening oplopen tot bijna 30 uur.¹⁷ De uitscheiding geschiedt voornamelijk via inactieve metabolieten waarvan 68% in de urine en 24% in de faeces zijn terug te vinden.²⁰ De toenemende eliminatiehalfwaardetijd bij voortgezette toediening wordt wel toegeschreven aan 'terugoxydatie' van de voornaamste metaboliet, ketanserinol, in de oorspronkelijke stof.²¹ Voorts kan bij ernstige leverfunctiestoornissen accumulatie optreden en dient de dosering niet boven tweemaal daags 20 mg uit te gaan. Verder zou bij patiënten met nierfunctiestoornissen en bij ouderen de eliminatie enigszins zijn vertraagd zodat ook bij deze categorieën dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn.

KETANSERINE ALS ANTIHYPERTENSIVUM

Zowel na intraveneuze als na orale toediening heeft ketanserine een bloeddrukverlagende werking bij patiënten met milde tot matige essentiële hypertensie. Deze werking komt tot stand door vermindering van de perifere vaatweerstand.²² De begin-dosis is tweemaal daags 20 mg, zonodig te verhogen tot tweemaal daags 40 mg. Bij voortgezette orale toediening in de gebruikelijke dosering blijkt geen reflextachycardie op te treden. Voorts zijn geen veranderingen gezien in de baroreflexfunctie, de renine-activiteit en de catecholamineconcentratie in het plasma, de glomerulaire filtratiesnelheid en de in 24 uur geproduceerde hoeveelheid urine en uitscheiding van elektrolyten.²²⁻²⁷ In het algemeen komt het bloeddrukverlagende effect geleidelijk op gang en is pas na twee à drie maanden maximaal. De parenterale toedieningsvorm, die wel toepassing vindt bij acute hypertensieve perioden tijdens en na operaties, wordt hier verder niet besproken.

In een aantal onderzoeken is ketanserine, na een twee à drie maanden durend gebruik, in het algemeen werkzamer bevonden dan placebo,²⁷⁻³³ zij het dat het effect soms voornamelijk de diastolische bloeddruk

* Met dank aan dr P.E. de Jong en dr L. Offerhaus

betreft.^{31 32} Een overzichtartikel waarin de bevindingen van een groot aantal onderzoeken zijn samengevat gaf als totaal resultaat een systolische/diastolische bloeddrukdaling van 14/12 mm Hg met ketanserine tegen 8/5 mm Hg met placebo.³⁴ Voorts leverden enkele onderzoeken (retrospectief) enige aanwijzingen voor een met de leeftijd toenemend effect;^{29 35-37} er is echter meer - en in het bijzonder prospectief - onderzoek nodig om hierover uitspraken te kunnen doen. Tachyfylixie voor het bloeddrukverlagende effect van ketanserine werd niet waargenomen,³⁸⁻⁴⁰ ook is geen 'rebound'-hypertensie gevonden na staken van een drie maanden durend gebruik.^{41 42}

Voorts zijn in een aantal vergelijkende onderzoeken geen significante verschillen gevonden ten opzichte van hydrochloorthiazide^{35 43} en metoprolol.^{35 36 38-40 44-47} Zij het dat het effect van ketanserine in een enkel onderzoek beperkt bleef tot een verlaging van de diastolische bloeddruk.⁴⁴ Ook was er in enkele onderzoeken geen verschil ten aanzien van propranolol.⁴⁸⁻⁵⁰ In één onderzoek was propranolol effectiever en had ketanserine alleen effect op de in staande houding gemeten diastolische bloeddruk.⁵¹ Verder zijn geen verschillen gevonden in effect ten opzichte van atenolol⁵² en pindolol,⁵³ alsmede van de α_1 -adrenerge blokkerende stof prazosine^{54 55} en nifedipine,^{41 56} terwijl met ketanserine een sterkere daling van de diastolische bloeddruk werd verkregen dan met methyldopa.^{42 56} Wat de incidentie van bijwerkingen betreft onderscheidde ketanserine zich in de meeste van deze onderzoeken evenmin duidelijk van de andere toegepaste bloeddrukverlagende therapie.

In sommige onderzoeken is wel,^{37 40 57} maar in andere geen significant beter effect gevonden,²⁹ indien ketanserine aan een reeds ingestelde therapie van diuretica en/of β -blokkerende stoffen werd toegevoegd of als deze medicatie bij een voordien onvoldoende werkzame behandeling met ketanserine werd gegeven. Verder werd ketanserine duidelijk minder effectief bevonden dan nifedipine, indien deze middelen waren toegevoegd aan een medicatie van een thiazidediureticum en een β -blokkerende stof.⁵⁸ Bij gelijktijdig gebruik van ketanserine en diuretica (zoals de thiazide- en lisdiuretica) moet men echter bedacht zijn op het optreden van hypokaliëmie. Dit is namelijk, in combinatie met de bij gebruik van ketanserine gesignaleerde, verlengde repolarisatietijd (QT_c-interval), in verband gebracht met een verhoogd risico van hartritmestoornissen (zie verder bij 'Bijwerkingen/Restricties').

OVERIGE TOEPASSINGSMOGELIJKHEDEN

Naast de behandeling van hypertensie zijn er nog enkele, niet-geregistreerde toepassingsmogelijkheden, waarvoor ketanserine is onderzocht.

Claudicatio intermittens

Op grond van de mogelijke rol van serotonine bij vasoconstrictie en aggregatie van bloedplaatjes is ketanserine beproefd bij patiënten met claudicatio intermittens. In de hiernaar verrichte onderzoeken heeft ketanserine op de loopafstand evenwel geen beter effect opgeleverd dan placebo.⁵⁹⁻⁶⁴

Fenomeen van Raynaud

Op grond van de mogelijke rol van serotonine in de pathogenese van het fenomeen van Raynaud is het effect van ketanserine onderzocht bij patiënten met de primaire en met de secundaire (d.w.z. op basis van sclerodermie of posttraumatisch) ontstane vorm. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat zowel intra-arterieel als intraveneus toegediend ketanserine de circulatie en de huidtemperatuur van de vingers bij patiënten met het fenomeen van Raynaud na koudeapplicatie kan verhogen.^{65 66} Onderzoeken waarin ketanserine in uiteenlopende doses oraal werd toegediend hebben echter overwegend negatieve uitkomsten opgeleverd.⁶⁷⁻⁷⁶

Coronairlijden

In dierexperimenten zijn weliswaar aanwijzingen gevonden dat serotonine een belangrijke mediator is van 'flow'-veranderingen in gestenoseerde coronaire arteriën.⁷⁷ Bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris⁷⁸ en bij patiënten met een zogenaamde Prinzmetal-angina⁷⁹ bleek het echter geen invloed te hebben op de duur, frequentie en intensiteit van de aanvallen. Aan 62 patiënten met een, angiografisch aangetoonde, ernstige coronaire stenose werd voorts - in afwachting van 'bypass'-chirurgie of angioplastiek - naast bestaande medicatie tevens acetylsalicylzuur, respectievelijk ketanserine toegediend. In de acetylsalicylzuurgroep trad bij zes van de 30 patiënten een myocardinfarct op, maar dit was bij geen van de 32 patiënten in de ketanserinegroep het geval.⁸⁰ Deze aantallen patiënten zijn echter te klein om hierover uitspraken te kunnen doen.

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

Op grond van de mogelijke rol van serotonine bij vasoconstrictie en aggregatie van bloedplaatjes is het - althans op theoretische gronden - aannemelijk dat ketanserine de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij 'high risk'-patiënten, zoals die met claudicatio intermittens, zou kunnen verlagen. De aanvankelijk gunstig lijkende bevindingen (geringer aantal cardiovasculaire complicaties bij de met ketanserine behandelde patiënten)⁶³ konden echter door een later, in verschillende centra uitgevoerd, groot (het zgn. PACK-)onderzoek niet worden bevestigd. Daarentegen werd in de met ketanserine behandelde groep een hogere mortaliteit gevonden die voornamelijk bleek voor te komen bij patiënten die tevens met hypokaliëmie inducerende diuretica werden behandeld. Dit werd in verband gebracht met de reeds vermelde verlenging van het QT_c-interval, waarbij, in aanwezigheid van hypokaliëmie, de kans op hartritmestoornissen is verhoogd. Wanneer nu patiënten die dergelijke diuretica gebruikten buiten beschouwing werden gelaten, werd deze oversterfte niet meer gevonden. Weliswaar bleken in deze subgroep wat minder cardiovasculaire complicaties te zijn opgetre-

* Voor merknamen zie eind van het artikel

den, maar op grond daarvan kunnen echter geen definitieve uitspraken worden gedaan.⁸¹

BIJWERKINGEN/RESTRICTIES

Elektrofysiologische cardiale effecten

Ketanserine kan de duur van de ventriculaire actiepotentialen enigszins verlengen. Dit komt tot uiting in een verlenging van de QT_c-tijd van het ECG.⁸² Deze verlenging bleek afhankelijk van de toegepaste dosis, maar niet van de duur van het gebruik. Het effect werd vooral waargenomen bij doseringen van tweemaal daags 40 mg en hoger. De toename van de QT_c-tijd bij tweemaal daags 40 mg is gering, in de orde van grootte van 17 msec. Nagegaan werd of deze verlenging van de QT_c-tijd tijdens gebruik van ketanserine bij patiënten met hypertensie en/of angina pectoris gepaard ging met hartritme stoornissen (24-uurs Holter-registratie). Er kon echter geen toe- of afname van aritmieën worden vastgesteld.⁸³

Wel zijn, bij verlenging van de QT_c-tijd, ritme stoornissen - zelfs het 'torsade de pointes'-type -kamertachycardie vastgesteld indien tevens hypokaliëmie of een tweede- of derdegraads AV-block aanwezig is of antiarrhythmica die de repolarisatie beïnvloeden (klasse I^a, I^c of III) worden gebruikt.^{82 84} Niet gecorrigeerde hypokaliëmie, tweede- of derdegraads AV-block en gebruik van genoemde antiarrhythmica moeten daarom veiligheidshalve als contra-indicaties worden beschouwd. Indien ketanserine te zamen met een diureticum wordt toegediend, moet er dan ook voor worden gezorgd, bijvoorbeeld door toevoeging van een kaliumretinerend diureticum, dat geen hypokaliëmie optreedt. Hetzelfde geldt voor gelijktijdig, voortgezet gebruik van corticosteroiden en laxantia. Ook is in die gevallen overschakeling op een ander antihypertensivum te overwegen.

Hormonale en overige effecten

Voortgezette orale toediening van ketanserine bleek, zoals vermeld, in het algemeen geen belangrijke effecten te hebben op de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en van het sympathisch zenuwstelsel. Wel is bij enkele patiënten orthostatische duizeligheid opgetreden,³⁶ respectievelijk orthostatische bloeddrukdaling geconstateerd. Dit laatste was bij enkele patiënten het geval nadat 40 mg⁸⁵ respectievelijk 60 mg³⁰ als begin dosis was ingenomen. Een geringe toename van het lichaamsgewicht, mogelijk op basis van water- en zoutretentie of verhoogde eetlust, werd door sommige onderzoekers wel, maar door anderen niet waargenomen.

In een aantal onderzoeken zijn voorts geen duidelijke aanwijzingen gevonden voor een invloed op de nierfunctie,^{22 27 33 37 48 50-54 56 58 72 86} alhoewel de serumcreatininespiegel in enkele onderzoeken enige stijging vertoonde en de creatinineklaring iets afnam.^{63 87} Verder zijn er, volgens de beschikbare gegevens, geen aanwijzingen dat ketanserine de suikerstofwisseling nadelig beïnvloedt,^{48 53 56} alhoewel bij één patiënt met diabetes hypoglykemie was opgetreden en de insulinedosis moest worden verlaagd.⁵⁹ Dit laatste kan uiteraard een toevalsbevinding zijn

geweest. Ten aanzien van de lipoproteïnen in het bloed is enige verschuiving ten gunste van het HDL geconstateerd.^{36 55}

Subjectieve bezwaren

Slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn en droge mond zijn, samen met de eerder genoemde gewichtstoename, de meest vóórkommende bijwerkingen van ketanserine. Incidentele, tijdens de behandeling met ketanserine waargenomen verschijnselen zijn: 'flushing', maagdarfstoornissen, wazig zien, onduidelijke spraak, jeuk en incidenteel exantheem, lethargie, depressie en prikkelbaarheid. Ook is het optreden van verschijnselen van psychische ontremming gerapporteerd,⁸⁸ maar gezien het kleine aantal (2) patiënten is het niet zeker in hoeverre dit aan het gebruik van ketanserine kan worden toegeschreven. In een bijna 700 patiënten omvattend onderzoek zijn bij 30% van de met ketanserine behandelde patiënten bijwerkingen vastgesteld die bij 6% aanleiding gaven de behandeling te staken; in de placebogroep was dit bij 22, respectievelijk 3% van de patiënten het geval.⁴⁸ In het bijna 4000 patiënten omvattende PACK-onderzoek waren er dienaangaande geen duidelijke verschillen tussen de met ketanserine en placebo behandelde patiëntengroepen.⁸¹

Hoewel bij de eerste dosis een lichte mate van verminderde waakzaamheid kan optreden heeft ketanserine in de aangegeven dosering, volgens de gegevens van de fabrikant, in het algemeen geen invloed op het vermogen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Toepassing in de graviditeit

Over het gebruik van ketanserine tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan nog onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Er zijn tot dusverre geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

Ketanserine is een kortgeleden geïntroduceerd antihypertensivum. Het is een selectieve serotonine (= 5-hydroxytryptamine (5-HT)) type 2-receptorantagonist, maar de relatie tussen deze eigenschappen en de werking is nog geenszins opgehelderd. Het heeft een matig bloeddrukverlagend effect dat geleidelijk op gang komt en pas na twee à drie maanden maximaal is. Er zijn enige aanwijzingen voor een met de leeftijd wat toenemend effect, maar gericht prospectief onderzoek zal hierover meer duidelijkheid moeten geven.

Er zijn nog enkele andere toepassingsmogelijkheden beproefd, zoals claudicatio intermittens, het fenomeen van Raynaud en coronairlijden, maar het hiernaar verrichte onderzoek heeft hierover weinig positieve uitkomsten opgeleverd.

Bij de behandeling met ketanserine dient men bedacht te zijn op een aantal bijwerkingen, waarvan slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn en droge mond het meest op de voorgrond staan. Volgens het tot nu toe verrichte onderzoek is geen nadelige werking op het lipidenpatroon vastgesteld. Wel moet men er rekening mee houden dat bij aanwezigheid van hypokaliëmie, tweede- of derdegraads AV-block of gebruik van sommige (zgn. klasse I^a, I^c en III) antiarrhythmica het risico van hartritme stoornissen is verhoogd. Bij gelijktijdig gebruik van diuretica die het ontstaan van hypokaliëmie kunnen bevorderen, dient ervoor te worden gezorgd, bijvoorbeeld door toevoeging van een kaliumretinerend diureticum, dat geen hypokaliëmie optreedt.

De plaats van ketanserine ten opzichte van andere middelen ter verlaging van licht tot matig verhoogde bloeddruk is, op grond van bovenstaande, nog niet goed vast te stellen. Overigens is verlaging van verhoogde bloeddruk geen op zich zelf staand gegeven, maar heeft deze tot doel cardio- en cerebrovasculaire complicaties terug te dringen; tot dusver zijn daarvoor met ketanserine nog geen duidelijke aanwijzingen verkregen.

Trefwoorden: ketanserine; - bij verhoogde bloeddruk; hartritme stoornissen, eventueel gevolg van - en hypokaliëmie

Stofnaam	Merknaam®
acetylsalicylzuur	Diverse preparaten (o.a. Aspirine)
atenolol	Tenormin
hydrochloorthiazide	Dichlotride, Esidrex, Hydrochloorthiazide (div.fabr.)
methyldopa (L)	Aldomet, Methyldopa (L) (div.fabr.), Sembrina
methyldopa (DL)	Mulfasin
metoprolol	Lopresor, Selokeen
nifedipine	Adalat
pindolol	Pindolol (div.fabr.), Viskeen
prazosine	Minipress, Prazosine (div.fabr.)
propranolol	Inderal, Prandol Retard, Propranolol (div.fabr.)

Literatuurreferenties op aanvraag verkrijgbaar

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P. C. M. van den Berg, Amsterdam; dr J. R. B. J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, Nijkerk; prof. dr F. W. J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C. J. de Groot, Amsterdam; dr J. V. T. H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A. L. M. Kerremans, Helmond; dr J. F. F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Leiden; prof. dr M. F. Michel, Rotterdam; prof. dr A. S. J. P. A. M. van Miert, Utrecht; dr I. L. D. Nauta, Nijmegen; Mw. dr B. C. P. Polak, Rotterdam; prof. dr F. Schwarz, Bilthoven; R. W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie:

prof. dr E. van der Does (voorzitter); prof. dr M. N. G. Dukés (adv. lid). Kopenhagen: Mw. L. T. W. de Jong-van den Berg, Groningen; prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; prof. dr J. P. Nater, Groningen; Mw. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf-/secretariaat:

Mw. H. H. Kortland-Brinkman/Mw. M. Klopper,
Mw. J. J. Doorschodt-van der Steenhoven
Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070) 3407007/06

Distributie

Wegener-Tijl Tijdschriften Groep
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020) 51 82 828
Abonnementen 06-0224222
Adreswijziging aan bovenstaand adres.

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.