

# Nierfunctie: isoniazide

294

Clcr = creatinineklaring, Vd = verdelingsvolume

| Bron                                                                                                                                        | Bewijs | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -                                                                                                                                           |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ref. 1</b><br>Reidenberg MM ea.<br>Elimination of isoniazid in patients with impaired renal function. Am Rev Respir Dis 1973;108:1426-8. | 3      | Geen verschil in $t_{1/2}$ en plasmaconcentraties isoniazide bij 8 patiënten met verminderde nierfunctie (Serumcreatinine 3.2-17.1 mg/dl [= Clcr 5-23 ml/min, berekend met Jelliffe II] waaronder 1 hemodialysepatiënt, bestudeerd op dag zonder dialyse; $t_{1/2}$ 1.5-4.3 uur in vergelijking met 21 gezonde personen $t_{1/2}$ 0.7-11.5 uur, na éénmalig 300 mg isoniazide oraal.                                             | 'There is no special modification of isoniazid dosage required for patients with poor renal function.'<br><br>Half-times of INH are bimodally distributed. Appr. $\frac{1}{2}$ of an American population are rapid acetylators, $\frac{1}{2}$ are slow metabolizers. For genetic slow acetylators, excretion of unmetabolized drug can be an important pathway of elimination. The fact that patients with more severe renal disease seemed to have longer half-times than most normal subjects or patients with less severe renal disease might have been due to this combination of slow excretion with genetic slow metabolism, or it may have been fortuitous.' |
| <b>ref. 2</b><br>Gold CH ea. Isoniazid pharmacokinetics in patients in chronic renal failure. Clin Nephrol 1976;6:365-9.                    | 2      | Toename $t_{1/2}$ isoniazide bij 18 patiënten met Scr 4.1-14.8 mg/100 ml, gem 8.1 (berekend met Jelliffe II op basis van man 50 jaar: Clcr 18-5 ml/min, gemiddeld 9 ml/min) na éénmalig 5 mg/kg isoniazide i.v. in vergelijking met 100 gezonde personen (waarden uit literatuur). $t_{1/2}$ (min): van 118 naar 222.4. Geen correlatie tussen nierfunctie en $t_{1/2}$ . Geen verschil in Vd tussen patiënten en controlegroep. | Bij patiënten 39% snelle acetyleerders, bij controlegroep 73%.<br><br>'It would appear that acetylation appears the most important factor affecting the half life of isoniazid, even in the presence of impaired renal function.'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ref. 3</b><br>Registratiedossier (deel IB) Isoniazide tabletten Pharmachemie 13-03-1992.                                                 | 0      | Ernstige renale insufficiëntie, vooral bij langzame acetyleerders, kan aanleiding geven tot verhoogde (tot ca. 30%) plasmaspiegels van isoniazide.                                                                                                                                                                                                                                                                               | De dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft niet te worden aangepast. Pyridoxine profylaxe (10-15 mg per dag) dient te worden toegepast bij o.a. nierpatiënten. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dienen goed gecontroleerd te worden met het oog op een verhoogde kans op bijwerkingen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Risicogroep                                                                                                                                 |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Opmerkingen:

- Projectgroep: neurotoxiciteit zie je bij trage acetyleerders, maar dat bepaal je niet vooraf, daarom moet je bij iedereen pyridoxineprofylaxe geven.

### Clcr < 10 ml/min

- Kim Y-G ea. Decreased acetylation of isoniazide in chronic renal failure. Clin Pharmacol Ther 1993;54:612-20. Significante toename  $t_{1/2}$  + AUC en afname Cl isoniazide bij 14 hemodialysepatiënten in vergelijking met 37 gezonde personen na éénmalig 400 mg isoniazide oraal.  $t_{1/2}$  (h): van 1.54 (snelle acetyleerders) resp. 3.68 (langzame acetyleerders) naar 2.48; AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ ): van 19.9 (S) resp. 48.2 (L) naar 32.5; Cl (ml/min): van 359.8 (S) resp. 150.2 (L) naar 205.2. Geen significant verschil Vd, tmax en Cmax. Wel

significante toename Cmax en AUC acetylisoniazide: Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ ): van 5.0 (S) resp. 2.1 (L) naar 8.8; AUC ( $\mu\text{g.ml}^{-1}\text{.h}$ ): van 49.2 (S) resp. 32.9 (L) naar 119.6. Patiënten onderzocht tijdens interdialyse periode. Veel variatie in gegevens patiënten; waarschijnlijk te wijten aan snelle en langzame acetylerders in groep (niet onderzocht). 'Careful observation would be advisable during antituberculous drug therapy in patients with chronic renal failure because of the wide intersubject variation of depression of N-acetylation in this group.'

- Wang HY ea. Encephalopathy caused by isoniazid in a patient with end stage renal disease with extrapulmonary tuberculosis. Ren Fail 2003;25:135-8. Man (61 jr) op hemodialyse raakt na 10 dagen antituberculose behandeling voor extrapulmonale tbc-infectie in semi-comateuze toestand door isoniazide. Na 7 dagen stopzetten behandeling isoniazide bewustzijn hersteld. 'The possibility of isoniazide-induced encephalopathy should also be kept in mind if immunocompromised patients are taking antituberculosis drugs.'
- Cheung WC ea. Isoniazid induced encephalopathy in dialysis patients. Tuber Lung Dis 1993;74:136-9. Ontwikkeling encefalopathie bij 3 patiënten met hemodialyse na behandeling tuberculose. Symptomen verdwenen binnen 1 week na stoppen met isoniazide. 'When dialysis patients with tuberculosis under treatment with isoniazid develop confusion, isoniazid induced encephalopathy should be considered. The recognition of such diagnosis is important because complete recovery is possible with cessation of the drug.'

|                         | Wijziging kinetiek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Actie | Clcr grens | Datum            |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|------------------|
| Beslissing projectgroep | Nee                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Nee   | -          | 13 december 2005 |
| Raadpleegtekst          | <p>Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 13-12-2005: bij creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van isoniazide niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patiënt gebruik afwegen en dosering bepalen.</p> <p>De halfwaardetijd en plasmaconcentratie van isoniazide verschillen niet tussen patiënten met een verminderde nierfunctie en gezonde personen. De waarden vertonen bij beide groepen een grote interindividuele variatie; dit wordt veroorzaakt door genetische bepaling van de snelheid van acetyleren.</p> <p>Literatuur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reidenberg MM ea. Elimination of isoniazid in patients with impaired renal function. Am Rev Respir Dis 1973;108:1426-8.</li> <li>- Gold CH ea. Isoniazid pharmacokinetics in patients in chronic renal failure. Clin Nephrol 1976;6:365-9.</li> <li>- Registratiedossier (deel IB) Isoniazide tabletten Pharmachemie.</li> </ul> |       |            |                  |