

Nierfunctie: losartan

1738

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Dickson TZ ea. Pharmacokinetics, safety, and antihypertensive efficacy of losartan in combination with hydrochlorothiazide in hypertensive patients with renal impairment. J Clin Pharmacol 2003;43:591-603.	4	Studie A: AUC losartan, E-3174 (= actieve metaboliet van losartan) en hydrochloorthiazide hoger bij 12 patiënten met Clcr 30-73 ml/min, vergeleken met 14 patiënten met normale nierfunctie na 1x per dag losartan 50 mg/hydrochloorthiazide 12.5 mg oraal gedurende 7 dagen. Vermindering in bloeddruk verschilde niet tussen de groepen. AUC losartan (ng.h/ml): van 486 naar 813. AUC E-3174 (ng.h/ml): van 1936 naar 3175. Studie B: Clcr blijft stabiel bij 28 patiënten met Clcr 30-80 ml/min/1.73m ² die gedurende 12 weken behandeld worden. De dosering werd bij 54% getitreerd naar 100/25 mg. Er was geen verandering in effect op bloeddruk of op bijwerkingen. In beide studies geen toename bijwerkingen waargenomen.	"Although increased plasma concentrations of losartan, E-3174 and hydrochlorothiazide were observed in patients with renal impairment, no increases in drug-related adverse experiences were seen, and there were no differences in blood pressure reduction compared with patients with normal renal function. In addition, in patients with mild to moderate renal impairment, adjustment of the initial dose of losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg is not necessary."
ref. 2 Sica DA ea. The pharmacokinetics of losartan in renal insufficiency J Hypertens 1995;13 (Suppl 1):S49-52.	4	Afname renale klaring, maar Cmax, tmax en t _{1/2} en AUC ₀₋₂₄ van losartan zijn niet significant verschillend voor 3 groepen patiënten (6 met Clcr ≥ 75 ml/min, 6 met Clcr 30-74 ml/min en 6 met Clcr 10-29 ml/min) in studie met 100 mg losartan/dag gedurende 7 dagen. De AUC ₀₋₂₄ van de metaboliet is redelijk constant bij alle groepen.	"initial dosage adjustment for losartan in the presence of renal insufficiency will not be required."
Risicogroep			

Opmerkingen:

- Registratiedossier deel IB Cozaar 9-11-2004: de aanvangsdosering hoeft niet te worden aangepast voor oudere patiënten of patiënten met een nierfunctiestoornis. Als gevolg van de remming van het renine-angiotensinesysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie gemeld; deze veranderingen in de nierfunctie kunnen na stoppen van de therapie verdwijnen. Gezien de hemodynamische effecten van angiotensine II bij patiënten met een bilaterale stenose van de arteriae renales of een stenose van de arterie naar één enkele nier, zou toepassing van angiotensine II-receptorantagonisten bij deze patiënten het plasma-ureum en het creatinine kunnen verhogen. Soortgelijke effecten zijn gemeld met Cozaar; deze veranderingen in nierfunctie kunnen na stoppen van de therapie verdwijnen. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie moet met een acute achteruitgang van de nierfunctie rekening worden gehouden. Bij dergelijke patiënten wordt aangeraden de nierfunctie na het instellen van de behandeling te blijven controleren.
- Wiersma T. NHG-Standaard CVRM: bijstelling op enkele punten nog in 2006 aanstaande. Huisarts Wet 2006;49(6):312. Bepaling van creatinine en kalium is geïndiceerd bij iedereen die in aanmerking komt voor behandeling met een antihypertensivum.

Clcr < 10 ml/min:

- Pedro AA ea. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Clin Pharmacol 2000;40:389-95. Waarden voor AUC₀₋₂₄ en t_{1/2} van losartan en de metaboliet E-3174 na een week 1 maal daags 100 mg losartan oraal bij 8 personen met CAPD zijn vergelijkbaar met waarden gevonden bij mensen met een normale nierfunctie. Losartan wordt goed verdragen.

- Sica DA ea. Pharmacokinetics and blood pressure response of losartan in end-stage renal disease. Clin Pharmacokinet 2000;38:519-26. De farmacokinetiek van zowel losartan als de metaboliet E-3174 is niet klinisch significant anders bij hemodialysepatiënten en een aanpassing van de dosering is niet nodig.

Bijwerkingen:

- Toto R ea. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. Collaborative Group. Hypertension. 1998 Feb;31(2):684-91. 112 hypertensieve (diastolische bloeddruk 90-115 mm Hg) patiënten met chronisch verminderde nierfunctie (51 personen met Clcr 30-60 ml/min/1.73 m², 33 met Clcr 10-29 ml/min/1.73 m² en 28 hemodialysepatiënten gedurende 12 weken behandeld met 50-100 mg eenmaal daags. Clcr, GFR en 'effective renal plasma flow' waren stabiel. Bij 6 personen gestopt wegens ongunstige klinische waarnemingen of laboratoriumwaarden. Conclusie: effectief en goed verdragen bij deze patiënten.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Nee	-	26 september 2006
Raadpleegtekst	Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 26-09-2006: bij creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van losartan niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. In een studie met patiënten met verminderde nierfunctie die losartan gedurende 7 dagen gebruikten nam de AUC toe, maar veranderingen in effect en bijwerkingen werden niet gezien. In een andere studie nam de renale klaring af, maar de overige farmacokinetische parameters verschilden niet significant. Overige opmerkingen: Door remming van het RAAS is enige achteruitgang van de nierfunctie mogelijk. Anderzijds hebben AT-2-antagonisten een gunstig effect op de nierfunctie door vermindering van proteïnurie en toename van de urinaire nitraat/nitriet uitscheiding. Literatuur: - Dickson TZ ea. Pharmacokinetics, safety, and antihypertensive efficacy of losartan in combination with hydrochlorothiazide in hypertensive patients with renal impairment. J Clin Pharmacol 2003;43:591-603. - Sica DA ea. The pharmacokinetics of losartan in renal insufficiency. J Hypertens 1995;13 (Suppl 1):S49-52.			