

Indicatie

- Oedeem ten gevolge van decompensatio cordis;
- Acuut longoedeem;

Bovenstaande indicaties worden besproken in deze monografie.

Bumetanide is ook geregistreerd voor: oedeem ten gevolge van levercirrose, nefrotisch syndroom, geforceerde diurese bij geneesmiddelintoxicaties (zoals salicylaten of barbituraten) en diurese bij chronische nierinsufficiëntie. Deze indicaties worden hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Bumetanide wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van oedeem ten gevolge van decompensatio cordis wegens bewijs van effectiviteit, uitgebreide praktijkervaring en farmacokinetisch onderzoek bij ouderen. De biologische beschikbaarheid van bumetanide is hoger en voorspelbaarder dan die van furosemide. Voorzichtigheid bij ouderen is geboden in verband met een groot interactiepotentieel, risico op verhoogde plasmaspiegels en verminderd diuretisch effect bij ouderen.

Dosering:

Gebruikelijke dosering 0,5 tot 1 mg in de ochtend. Indien nodig kan een 2^e gift gegeven worden na 6-8 uur. Zelden is het nodig om meer dan 4 mg per dag toe te dienen. (1) Bij ouderen neemt, door een gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek, het diuretisch effect af terwijl de kans op bijwerkingen toeneemt. De dosering dient daarom te worden aangepast op basis van het effect en de bijwerkingen bij ouderen.

Gebruiksgemak:

Tablet van 1 mg, 2 mg en 5 mg, mag gedeeld (breukstreep) of uiteen laten vallen in water (kan enkele minuten duren).

Injectievormen: 2 mg/4 ml. Injectie langzaam (in 1-2 minuten) i.v. toedienen. (1, 2) Kan ook oraal of intramusculair gegeven worden.

Stoppen van de medicatie:

Bumetanide hoeft niet te worden afgebouwd.

Ervaring:

In een cohortstudie is bumetanide bestudeerd bij meer dan 750 ouderen. (3)

Effectiviteit:Oedeem ten gevolge van decompensatio cordis

Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies beschreven van bumetanide bij ouderen. Wel is er een aantal actief gecontroleerde studies waarin bumetanide werd vergeleken met andere lisdiuretica. Deze studies doen suggereren dat de effectiviteit van bumetanide vergelijkbaar is aan die van furosemide. (3-5)

Acuut longoedeem

Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd naar de effectiviteit van bumetanide bij acuut longoedeem bij ouderen.

Bijwerkingen:

De belangrijkste bijwerkingen (tot 10%) zijn hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypovolemie. (6)

Ook komen andere elektrolytstoornissen (waaronder hypochloremie, hypomagnesiëmie en hyperkaliëmie) vaak (1-10%) voor. Duizeligheid, (orthostatische) hypotensie, lethargie, somnolentie en misselijkheid komen ook vaak (1-10%) voor. (1, 2, 7, 8)

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel van bumetanide is groot met 10-20 interacties met geneesmiddelen(groepen). (1, 2, 7, 8)

Farmacokinetiek: In een single dose farmacokinetiek studie is de farmacokinetiek van bumetanide onderzocht in ouderen (n=10) in vergelijking met jongere volwassenen (n=10). De totale en de renale klaring van bumetanide waren significant lager bij ouderen ten opzichte van de controlegroep, met hogere plasmaspiegels bij de oudere patiënten tot gevolg. (9)

Uitgebreidere tekst

Dosis

Bij oedeem ten gevolge van hartfalen is de gebruikelijke dosering 0,5 tot 1 mg in de ochtend. Indien nodig kan een 2^e gift gegeven worden na 6-8 uur. Bij gedecompenseerd hartfalen kan de dosering tijdelijk worden verhoogd. (1) Indien orale toediening niet mogelijk is, of als snelle werking noodzakelijk is: parenterale toediening van 0,5 tot 1 mg i.m. of i.v., zo nodig te herhalen na 20 minuten.(2) Zelden is het nodig om meer dan 4 mg per dag toe te dienen. (1)

Bij acuut longoedeem kan tot een keerdosis van 2 mg i.v. gegeven worden, zo nodig 2 tot 3 keer te herhalen met tussenpozen van 20 minuten.(2)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Ja, door een gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek bij ouderen, neemt het diuretische effect af terwijl de kans op bijwerkingen toeneemt. Daarom dient de dosering te worden aangepast op geleide van effect en bijwerkingen.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

De renale klaring van bumetanide is lineair gerelateerd aan de creatinine klaring; wanneer de nierfunctie daalt (zoals bij veel ouderen het geval is), dan neemt het diuretisch effect van bumetanide af. Bij een verminderde nierfunctie kan het daarom nodig zijn om de dosering te verhogen. Echter, de bumetanide plasmaspiegel zal dan stijgen, waardoor er een hoger risico is op het optreden van bijwerkingen. (9)

Dosisaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bumetanide (1 mg p.o. en 1 mg i.v.) is onderzocht in een groep patiënten met chronische leverinsufficiëntie (n=8; leeftijd 65±3 jaar). Er is vergeleken met een controle studiepopulatie zonder lever- of nierinsufficiëntie (n=8, leeftijd 22-36 jaar). De serumconcentraties en terminale halfwaardetijden van bumetanide waren hoger in de leverinsufficiëntie groep (p<0.001). Vergeleken met de nierinsufficiëntie groep was de serum bumetanide concentratie en de terminale halfwaardetijd hoger in de leverinsufficiëntie groep (p<0.001). (10)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tablet van 1 mg, 2 mg en 5 mg, mag gedeeld (breukstreep) of uiteen laten vallen in water (kan enkele minuten duren). (1) Vieze smaak kan worden verminderd door in te nemen met bijvoorbeeld limonade of appelmoes.

Injectievormen: 2 mg/4 ml. Bolus injectie langzaam i.v. toedienen (1-2 minuten).⁵ Kan ook intramusculair worden toegediend. Ook kan de injectievloeistof oraal worden gegeven.

Kortlopend infuus: verdund in infuusvloeistof tot concentratie van maximaal 1 mg/ml, de toedieningssnelheid is maximaal 4 mg/minuut.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Er is geen informatie beschikbaar specifiek voor bumetanide. Literatuur m.b.t. het staken van diuretica (geen subanalyses verricht voor alleen bumetanide gebruikers) bij ouderen wijst erop dat bumetanide succesvol gestaakt kan worden bij een aanzienlijk deel van de ouderen, maar dat bij een deel van de ouderen congestief hartfalen optreedt en een verhoging van de bloeddruk. Daarom wordt geadviseerd om de patiënt bij wie een stoppoging gedaan wordt dit goed te monitoren. Stoppen kan namelijk leiden tot symptomen van hartfalen en verhoging van de bloeddruk. (11)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: geen

>75 jaar: geen

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2021)

65-70 jaar: 10.216 mannen en 8.409 vrouwen

≥75 jaar: 25.884 mannen en 31.741 vrouwen

Bumetanide is sinds 1972 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Oedeem ten gevolge van hartfalen

Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies beschreven van bumetanide bij ouderen. Wel is er een aantal actief gecontroleerde studies waarin bumetanide werd vergeleken met andere lisdiuretica. Zoals hieronder besproken, lijkt de effectiviteit van bumetanide vergelijkbaar met die van furosemide.

In een gerandomiseerde single geblindeerde studie bij patiënten met congestief hartfalen (gemiddelde leeftijd 52-81 jaar) werd bumetanide i.m. (1 mg, n=10) vergeleken met furosemide i.m. (40 mg, n=10). Furosemide bleek een significant ($p<0.01$) hogere urine-uitscheiding te veroorzaken dan bumetanide (1416 ml en 853 ml, respectievelijk in 5 uur). (4)

In een cohort studie bij patiënten met chronisch hartfalen (leeftijd: 69 ± 12 jaar, 27% vrouw) werd bumetanide (1-2 mg/dag, n=1215) vergeleken met furosemide (40-80 mg/dag, n= 4197) en torsemide (10-20 mg/dag, n=881). Er werd geen significant verband gevonden tussen de keuze lisdiureticum en all-cause mortality na correctie voor confounders en dosering (bumetanide vs. furosemide, HR 1.03, 95% CI 0.93–1.14, $p=0.53$; bumetanide vs. torsemide, HR0.98, 95% CI 0.78–1.24, $p=0.89$). (3)

Acuut longoedeem

Niet onderzocht bij ouderen.

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

De NNT is niet te bepalen (geen placebo-gecontroleerde trials bij ouderen voor de indicaties oedeem ten gevolge van hartfalen en acuut longoedeem).

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

De diurese begint 30 minuten na orale toediening, het maximale effect wordt na 1 tot 2 uur bereikt. Het diuretisch effect is volledig binnen 4-6 uur. Na intraveneuze toediening begint de diurese binnen enkele minuten en is deze doorgaans voltooid binnen ongeveer 2 uur. (2)

In een PK/PD studie werd het diuretisch effect van bumetanide bij ouderen (n=10, leeftijd 68 ± 1 jaar) vergeleken met jongere volwassenen (n=10, leeftijd 28 ± 1 jaar). Na orale toediening begon de diurese zowel bij ouderen als jongere patiënten 30 min na inname. Het maximale effect werd bij beide bij 1-2 uur na toediening bereikt. Bij iv toediening begon in beide gevallen de diurese binnen enkele minuten. De maximale urine flow snelheid werd bij ouderen gezien na 2 uur en bij jongere volwassenen 1–1.5 uur na toediening. (9)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

De renale klaring van bumetanide is lineair gerelateerd aan de creatinine klaring. Wanneer de nierfunctie bij ouderen daalt (zoals bij veel ouderen het geval is), neemt het diuretisch effect van bumetanide af.

In een PK/PD studie werd het diuretisch effect van bumetanide bij ouderen onderzocht. Het diuretisch en natriuretisch effect was verminderd bij ouderen (n=10, leeftijd 68±1 jaar) in vergelijking tot de jongere groep (n=10, leeftijd 28±1 jaar). Zo was het cumulatieve urine volume 21.9±3.7 ml/kg/7h bij ouderen, terwijl dit 44.0±6.3 ml/kg/7h was bij jongeren (p<0.01). Dit verminderde diuretisch effect bij ouderen is toe te schrijven aan een fysiologische, leeftijdsafhankelijke vermindering van de nierfunctie. Opvallend hierbij was, dat er geen significant verschil gezien werd in cumulatieve kalium excretie tussen de ouderen en jongere volwassenen. (9)

Bijwerkingen en veiligheid

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

Een placebogecontroleerde RCT liet zien dat bumetanide (2 mg/dag gedurende 1 jaar) bij gezonde vrouwen met osteopenie (n=87, gemiddelde leeftijd 66 (range 55-78) jaar) de bot mineraal dichtheid (BMD) verlaagde. (11)

In een epidemiologisch onderzoek (n=44001, leeftijd 67±15 jaar, 65% vrouw) werd gevonden dat gebruik van een lisdiureticum geassocieerd was met een 51% (OR 1.51; 95% CI 1.48–1.55) verhoogd risico op een fractuur. Het risico op een fractuur was significant hoger bij furosemide dan bumetanide (p=0.05). (12)

De belangrijkste bijwerkingen bij ouderen zijn: hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypovolemie.(1, 6)

Vaak (1-10%): elektrolytstoornissen (waaronder hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie, hypomagnesiëmie en hyperkaliëmie). Duizeligheid, (orthostatische) hypotensie, lethargie, somnolentie, hoofdpijn. Buikpijn, misselijkheid. Spierspasmen, (spier)pijn. Mictiestoornis. Vermoeidheid (asthenie, malaise).(1, 2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Nee.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland? Nee.

Anticholinerge effecten: geen bekend. Wel treden op: mictiestoornis (1-10%), soms obstipatie (0,1-1%), en droge mond. Dit berust niet op anticholinerge effecten.

Delier: Nee.

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: duizeligheid (waaronder orthostatische hypotensie en vertigo) kan vaak (1-10%) optreden. Syncope kan soms (0,1-1%) optreden. Het valrisico kan derhalve worden vergoot.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) lethargie, slaperigheid en vermoeidheid (asthenie, malaise).

Invloed op voedselinname: misselijkheid kan vaak (1-10%) optreden. Bij patiënten met een zoutarm dieet kan een hyponatriëmie ontstaan. Bij inadequate voedselinname dient tevens rekening te worden gehouden met het risico op het ontstaan van hypokaliëmie.(1)

Cardiovasculaire bijwerkingen: pijn en ongemak op de borst kan soms (0,1-1%) optreden. Brady- en tachycardie is gemeld.

Cognitie: Bij overdosering kan verwardheid optreden (2)

Invloed op rijvaardigheid: Wanneer hypovolemie optreedt, kan dit leiden tot duizeligheid en verminderd gezichtsvermogen, waardoor deelname aan verkeer theoretisch nadelig beïnvloed kan worden. (1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Acetazolamide

Hypokaliëmie kan optreden; bij voorkeur wordt bij gelijktijdig gebruik van deze middelen ook een kaliumsparend diureticum of een kaliumzout toegevoegd. (7)

Aminoglycosides

De oto- en nefrotoxiciteit van bijvoorbeeld aminoglycosiden kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van bumetanide. De optredende gehoorstoornissen kunnen irreversibel zijn.(1, 2)

Antiaritmica

Gelijktijdig gebruik van bumetanide en klasse III anti aritmica (remmers van de kaliumuitstroom, zoals amiodaron en sotalol) kan een verhoogd risico op elektrolytstoornissen met zich meebrengen, en daardoor het risico op cardiotoxiciteit (QT-verlenging, torsade de pointes, hartstilstand). De elektrolytspiegels en eventuele aanwezigheid van aritmie dienen gecontroleerd te worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van bumetanide en QT-tijd verlengende medicatie. (7)

Carbamazepine of oxcarbazepine

Hyponatriëmie kan optreden. (7)

Cisplatine

Risico op nefro- en ototoxiciteit kan verhoogd worden. (7)

Corticosteroiden en andere kaliumuitdrijvende middelen

Het kaliumverlies door bumetanide kan worden versterkt door corticosteroiden en andere kaliumuitdrijvende middelen (zoals thiazides). (1, 2)

Digoxine

Een verhoogde kaliumexcretie door bumetanide kan leiden tot toegenomen toxiciteit van digoxine (misselijkheid, braken en aritmie). Controle van de kaliumspiegels en controle op tekenen van digitalis toxiciteit zijn vereist. Kaliumsuppletie en dosisverlaging van digoxine kan nodig zijn. (1)

Ketanserine

Er kunnen ernstige hartritmestoornissen optreden, het risico hierop is verhoogd bij hypokaliëmie. (7)

Lithium

Bumetanide vermindert de klaring van lithium, wat leidt tot hoge serumspiegels van lithium. Daarom dienen de lithiumspiegels gecontroleerd te worden. (1, 2, 7)

Niet-depolariserende spierrelaxantia

Hypokaliëmie verhoogt de gevoeligheid voor niet-depolariserende spierrelaxantia (zoals rocuronium). (1)

NSAIDs

Gelijktijdig gebruik van bumetanide voor decompensatio cordis en NSAIDs kan het ziektebeeld verergeren. Ook kan deze combinatie acute nierinsufficiëntie veroorzaken. (2)

Probenecide

Probenecide remt de renale tubulaire secretie van bumetanide, wat leidt tot een verminderde natriuresis. (1)

RAAS remmers

De werking van antihypertensiva en andere middelen die de orthostatische hypotensie veroorzaken kan worden versterkt. Wanneer een RAAS remmer wordt toegevoegd aan een lis-diureticum, dient de startdosering van de RAAS remmer te worden verlaagd. (2, 7)

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel van bumetanide is groot met 10-20 interacties met geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, met anurie, hepatisch coma, jicht, diabetes, nierfalen als gevolg van nefro- en hepatotoxische geneesmiddelen en status van ernstige elektrolyt depletie. (1, 2, 8)

Bij levercirrose met ascites dient instelling op bumetanide voorzichtig en langzaam te gebeuren onder zorgvuldige klinische controle.

Farmacokinetiek

Bumetanide is een lisdiureticum met voornamelijk effect op het proximale deel van de lis van Henle. Het heeft een snelle en korte werking. De diuresis begint 30 minuten na orale toediening, het maximale effect wordt na 1 tot 2 uur bereikt. Het diuretisch effect is praktisch voltooid binnen 4-6 uur. Na intraveneuze toediening begint de diuresis binnen enkele minuten en houdt doorgaans na ongeveer 2 uur op.

De biologische beschikbaarheid van bumetanide na orale toediening is 80-95%. Het wordt voor ongeveer 50% door de nier en ongeveer 50% door de lever geklaard. Bij lever- of nierziekte neemt de eliminatiehalfwaardetijd toe. De terminale halfwaardetijd na orale toediening varieert tussen 40-150 minuten. (1) De bumetanide klaring bij

ouderen is verlaagd, van 2.8 ml/min/kg naar 1.8 ml/min/kg. (9) Er zijn geen actieve metabolieten.

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

In een cross-sectionele studie met oudere patiënten (n=10, leeftijd 68 ±1 jaar) is de PKPD bestudeerd na p.o. en i.v. toediening van 0,5 mg single dose. De totale en de renale klaring van bumetanide waren significant lager ten opzichte van de controlegroep (n=10, leeftijd 28±1 jaar), met hogere plasmaspiegels bij de oudere patiënten tot gevolg. De non-renale klaring, biologische beschikbaarheid en het distributievolume waren niet significant verschillend. De diuretische en natriuretische effecten van bumetanide waren verlaagd bij oudere patiënten. (9)

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 in de lever?

Nee, de biologische beschikbaarheid is 80-95% en wordt voor 50% in de lever omgezet in inactieve metabolieten. (1)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Ja, controle van mineralen (met name natrium, magnesium en kalium) bij langdurig gebruik of een hoge dosering, en controle van nier- en leverfuncties. (1)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ja, namelijk: "Bij ouderen en bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen kan een afname van het vochtafdrijvende effect optreden met een verhoogde kans op bijwerkingen. Daarom zal de dosering aangepast worden op basis van het effect van de behandeling en van mogelijke ongewenste reacties."

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter bumetanide. [Internet] Available from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h23140_smpc.pdf [Accessed 15th April 2021]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddelttekst bumetanide. [Internet] Available from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/bumetani> de [Accessed 29th April 2021]
3. Tager T, Frohlich H, Grundtvig M, et al. Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure - A multicenter propensity score matched analysis. *Int J Cardiol.* 2019;289:83-90.

4. Abrams J. Intramuscular Bumetanide and Furosemide in Congestive Heart-Failure. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(11-1):673-9.
5. Konecke LL. Clinical-Trial of Bumetanide Versus Furosemide in Patients with Congestive Heart-Failure. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(11-1):688-90.
6. Flamenbaum W. Diuretic Use in the Elderly - Potential for Diuretic-Induced Hypokalemia. *Am J Cardiol*. 1986;57(2):A38-A43.
7. KNMP. Kennisbank. Bumetanide. [Internet] Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1560.html [Accessed 15th April 2021] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
8. Semla T. Geriatric dosing handbook. 12th ed. Hudson; Lexicomp 2006.
9. Oberbauer R, Krivanek P, Turnheim K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Diuretic Bumetanide in the Elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(1):42-51.
10. Marcantonio LA, Auld WHR, Murdoch WR, Purohit R, Skellern GG, Howes CA. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Diuretic Bumetanide in Hepatic and Renal-Disease. *Brit J Clin Pharmacol*. 1983;15(2):245-52.
11. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: Results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):163-70.
12. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med*. 2006;259(1):117-24.