

Indicatie

- Behandeling van essentiële hypertensie
- Behandeling van chronisch hartfalen bij volwassen patiënten als behandeling met angiotensine convertering enzyme remmers (ACEi) ongeschikt wordt geacht op grond van een onverenigbaarheid, met name hoestklachten of een contra-indicatie. Patiënten met hartfalen die stabiel zijn ingesteld op een ACEi, hoeven niet naar losartan worden overgezet. Patiënten moeten een linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) $\leq 40\%$ hebben en onder behandeling voor chronisch hartfalen klinisch stabiel zijn.
- Vermindering van het risico op beroerte bij volwassen patiënten met hypertensie met op het ECG vastgestelde linkerventrikel hypertrofie.
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2 diabetes mellitus met proteïnurie $\geq 0,5\text{g/dag}$ als onderdeel van antihypertensieve behandeling. Deze indicatie wordt hier niet besproken.(1,2)

Start criterium: start een antihypertensivum bij herhaalde systolische bloeddruk > 150 mm Hg en diastolische bloeddruk > 70 mm Hg en indien leefstijlmaatregelen onvoldoende effect hebben. Specifieke omstandigheden die pleiten voor kiezen van een ACE-remmer of angiotensine II receptor blokker (ARB) als bloeddrukverlager: albuminurie, eerder myocardiinfarct/coronairlijden, hartfalen, atriumfibrilleren, diabetes mellitus.(3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Losartan wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van hypertensie, chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF) en vermindering van het risico op een beroerte bij volwassen patiënten met hypertensie met op het ECG vastgestelde linker ventrikel hypertrofie, wegens aangetoonde effectiviteit, gunstig bijwerkingenprofiel, gebruiksgemak en ervaring. Wel dient rekening gehouden te worden met een groot interactiepotentieel: met name i.c.m. andere middelen die de nierfunctie kunnen verminderen of het kalium kunnen verhogen of i.c.m. renaal geklaarde middelen met een smalle therapeutische breedte.

Dosering:

Primaire hypertensie

50 mg 1×/dag, indien nodig (na 3–6 weken) verhogen tot 100 mg 1×/dag 's morgens. Bij intravasculaire volumedepletie (zoals bij gebruik van hoge doses diuretica) en bij dialysepatiënten een begin dosering van 25 mg 1×/dag overwegen.(1,2)

Bij ouderen > 75 jaar kan worden overwogen om de behandeling te starten met 25 mg, deze dosisaanpassing is meestal echter niet noodzakelijk.(1)

Chronisch hartfalen met gereduceerde ($\leq 40\%$) ejectiefractie (HFrEF)

Begin dosering 12,5 mg 1×/dag. Indien de patiënt de therapie goed verdraagt daarna met wekelijkse intervallen de dosering verdubbelen tot 100 mg. Maximale dosering: 150 mg 1×/dag. Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.

Vermindering van het risico op een beroerte bij hypertensie met linkerventrikel hypertrofie
50 mg 1×/dag, indien nodig op geleide van de bloeddruk een lage dosis hydrochloorthiazide toevoegen en/of de dosis losartan verhogen tot 100 mg 1×/dag. Bij volumedepletie, zoals bij gebruik van hoge doses diuretica en bij dialysepatiënten: een begin dosering van 25 mg 1×/dag overwegen.
Bij ouderen >75 jaar kan worden overwogen om de behandeling te starten met 25 mg, deze dosisaanpassing is meestal echter niet noodzakelijk.(1)

Gebruiksgemak:

Film omhulde tabletten van 12,5, 25, 50 en 100 mg éénmaal daags.
Losartan tabletten kunnen heel ingenomen worden met een glas water; de tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.(1) De tabletten mogen fijngemalen worden en zijn niet oplosbaar in water.(22)

Stoppen van de medicatie:

Losartan kan op indicatie (bijvoorbeeld in geval van kwetsbaarheid en het optreden van bijwerkingen of een gering geschatte resterende levensverwachting) gestopt worden, bij voorkeur na stapsgewijs afbouwen tot de laagste dosering (niet meer dan 1 antihypertensivum tegelijk)(20)
Losartan stoppen bij klinisch relevante hyperkaliëmie (>5,5 mmol/l), bij gecombineerd gebruik met een aldosteron antagonist (spironolacton, eplerenon) zonder regelmatige controle van de kaliumconcentratie en bij combinatie van ACE-remmer en angiotensine II-antagonist.(3)

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is groot (>5000).

Effectiviteit:

Actief gecontroleerde studies hartfalen met gereduceerde ($\leq 40\%$) ejectiefractie (HFrEF)
Ten opzichte van captopril gaf losartan gedurende 48 weken een risicoreductie op overlijden en/of ziekenhuisopname door hartfalen van 32% ($p=0,075$).(6) Gedurende 79 weken was het verschil tussen losartan en captopril op overlijden niet significant.(7)
In een sub-analyse verbeterde de kwaliteit van leven: in vergelijking met captopril was er een trend naar een sterkere verbetering van de mobiliteit; communicatie en lichaamsverzorging scoorden significant slechter voor losartan ten opzichte van captopril.(8)

Actief gecontroleerde studie hypertensie

Losartan was even effectief in het verlagen van de bloeddruk als atenolol. Alleen het risico op niet-fatale hartaanval was significant lager bij gebruik van losartan t.o.v. atenolol.(9) Uit multivariate analyse bleek dat na 4 jaar behandeling losartan de hypertrofie meer reduceerde dan atenolol. Leeftijd had hierop geen significant effect. Bij ouderen was vaker sprake van resthypertrofie.(10) Het gunstige effect van losartan op het gecombineerde MACE eindpunt (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA) was in de groep >67 jaar groter dan in de groep ≤ 67 jaar.(11)

Cohortstudies, case-control studies

Uit een Zweedse retrospectieve registry studie bleek dat na 1 en 5 jaar het risico op overlijden significant hoger was voor losartan in vergelijking met candesartan.(12) Deze observatie werd echter niet gezien in een prospectieve Deense nationale registry studie,

die liet zien dat het mortaliteitsrisico voor losartan en candesartan vergelijkbaar was bij patiënten met hartfalen.(24) Uit een observationele retrospectieve studie bleek dat losartan minder effectief was dan amlodipine in het verlagen van de bloeddruk.(13)

Bijwerkingen:

Vaak (1–10%) gemelde bijwerkingen (1,2): (orthostatistische) hypotensie. Duizeligheid, vertigo. Anemie. Hyperkaliëmie, toename bloedureum-, serumcreatinineconcentratie, hypoglykemie. Vermoeidheid, asthenie. Nierfunctiestoornis, nierfalen. Er zijn geen zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen)

In een case-control studie werd de kans op ziekenhuisopname wegens hyponatriëmie onderzocht bij bloeddrukverlagende medicatie. De kans op ziekenhuisopname wegens hyponatriëmie was verhoogd voor nieuw gestarte behandeling met losartan, maar niet voor chronisch losartan gebruik.(15)

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel is groot zoals bij andere RAAS-remmende middelen: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen).

Farmacokinetiek:

Plasmaconcentraties in ouderen waren vergelijkbaar met jongere volwassen mannen. De concentratie van E-317 (de potente, actieve metaboliet) was ten minste 30% hoger in ouderen, en onafhankelijk van de bloeddruk. Concentraties losartan in vrouwen waren 2x hoger dan in mannen.(18)

Uitgebreide tekst

Dosis

Primaire hypertensie

50 mg 1×/dag, indien nodig (na 3–6 weken) verhogen tot 100 mg 1×/dag 's morgens. Bij intravasculaire volumedepletie (zoals bij gebruik van hoge doses diuretica) en bij dialysepatiënten een begin dosering van 25 mg 1×/dag overwegen.(1,2)
Bij ouderen >75 jaar kan worden overwogen om de behandeling te starten met 25 mg, deze dosisaanpassing is meestal echter niet noodzakelijk.(1)

Chronisch hartfalen met gereduceerde ($\leq 40\%$) ejectiefractie (HFrEF)

Begin dosering 12,5 mg 1×/dag. Indien de patiënt de therapie goed verdraagt daarna met wekelijkse intervallen de dosering verdubbelen tot 100 mg. Maximale dosering 150 mg 1×/dag. Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.

Vermindering van het risico op een beroerte bij hypertensie met linkerventrikel hypertrofie

50 mg 1×/dag, indien nodig op geleide van de bloeddruk een lage dosis hydrochloorthiazide toevoegen en/of de dosis losartan verhogen tot 100 mg 1×/dag. Bij volumedepletie, zoals bij gebruik van hoge doses diuretica en bij dialysepatiënten: een begin dosering van 25 mg 1×/dag overwegen.
Bij ouderen >75 jaar kan worden overwogen om de behandeling te starten met 25 mg, deze dosisaanpassing is meestal echter niet noodzakelijk.(1)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Bij ouderen >75 jaar kan worden overwogen om de behandeling te starten met 25 mg, deze dosisaanpassing is meestal echter niet noodzakelijk.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Geen.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Start bij licht tot matig ernstig gestoorde leverfunctie met een lagere dosis; toepassing bij ernstig gestoorde leverfunctie (Child-Pugh C) is gecontra-indiceerd.(23)

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie en toediening**

Er bestaan film omhulde tabletten van 12,5, 25, 50 en 100 mg. Dosering eenmaal daags. Losartan tabletten kunnen heel ingenomen worden met een glas water; De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.(1) De tabletten mogen worden fijngemalen, ze zijn niet oplosbaar in water.(22)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie**Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Losartan kan op indicatie (kwetsbaarheid, bijwerkingen, gering geschatte resterende levensverwachting, systolische bloeddruk <130 en gebruik van >2 bloeddrukverlagers, diastolische bloeddruk <70) afgebouwd en gestopt worden.

Bij een gering geschatte resterende levensverwachting kan overwogen worden om te stoppen met bloeddrukverlagende medicatie. Een systolische bloeddruk van 160-190 mmHg zonder klachten lijkt bij een korte levensverwachting van <2 jaar acceptabel(20), hoewel er aanwijzingen zijn dat in patiënten in het verpleeghuis met een dementie het staken van anti-hypertensieve therapie geassocieerd is met slechtere uitkomsten dan het continueren ervan.(26)

Bouw stapsgewijs af onder monitoring van de bloeddruk en tekenen van hartfalen.(20)

Losartan stoppen bij klinisch relevante hyperkaliëmie (>5,5 mmol/l), bij gecombineerd gebruik met een aldosteron antagonist (spironolacton, eplerenon) zonder regelmatige controle van de kaliumconcentratie en bij combinatie van ACE-remmer en angiotensine II-antagonist.(3)

In een RCT bij patiënten met hypertensie (gem. leeftijd 71 jaar; 65-95 jaar; 61% vrouw) werd onderzocht welke invloed gemiste doses en tijdelijk staken (drug holiday van 2 dagen) van losartan hebben op de gemiddelde 24-uurs bloeddruk bij chronisch gebruik (6-12 weken 50-100 mg losartan per dag; n=106). Na een 2-daagse onderbreking van het chronische gebruik steeg de bloeddruk bij (voormalig) losartan gebruikers met

3±2/2±1 mmHg (minder uitgesproken dan de stijging (6±2/2±1 mmHg) die gezien werd bij (voormalig) amlodipine gebruikers).(4)

In een RCT bij ouderen ≥75 jaar met cognitieve stoornissen maar zonder hart- en vaatziekten en met een systolische bloeddruk ≤160 mmHg werd het staken van antihypertensieve medicatie bestudeerd. De interventie bestond uit het in zes weken verminderen (of helemaal stoppen) van de antihypertensiva tot de systolische bloeddruk met 20 mmHg was gestegen. De gebruikte antihypertensieve medicatie werd niet tot in detail gespecificeerd; in de interventiegroep (n=86; 80 jaar; 77-84 jaar; 43% man) gebruikte 34% een angiotensine receptor blokker (ARB) en in de continueringsgroep (n=76; 82 jaar; 78-85 jaar; 43% man) gebruikte 29% een ARB. Zestien weken na randomisatie was de bloeddruk significant hoger na staken (SBP gemiddeld verschil 7 mmHg 95%CI 3-12; DBP gemiddeld verschil 3 mmHg 95%CI 0,3-5). Er was geen verschil in de kwaliteit van leven (Cantril Ladder; gemiddeld verschil -0,09; 95%CI -0,34-0,16), cognitief functioneren (cognitie component score gemiddeld verschil 0,02; 95%CI -0,19-0,23) en functionele status (Groningen Activity Restriction Scale; gemiddeld verschil -0,72; 95%CI -1,52-0,09).(5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

65-75 jaar: >4000

>75 jaar: >1300

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2020)

65-75 jaar: 51469 mannen en 50995 vrouwen.

≥75 jaar: 45877 mannen en 70761 vrouwen.

Losartan is sinds 1995 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

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

Actief gecontroleerde studies hartfalen met gereduceerde (≤40%) ejectief fractie (HFrEF)

In een RCT (ELITE studie) werd bij patiënten met een myocardinfarct (NYHA klasse II-IV, LVEF ≤ 40%; gemiddelde leeftijd 73±7 jaar; 34% vrouw) losartan (n=352; 12,5 mg 1dd, opgetitreerd tot 25-50 mg 1dd) gedurende 48 weken vergeleken met captopril (n=370; 6,25-50 mg 3dd).

In de losartan groep was overlijden en/of ziekenhuisopname door hartfalen 9% (33/352), in de captopril-groep was dit 13% (49/370), dit verschil was niet significant. De all-cause mortality bij gebruik van losartan was 4,8% (17/352) ten opzichte van 8,7% voor captopril (32/370); de absolute risico reductie voor all-cause mortality was 3,9%. Het risico op ziekenhuisopname door hartfalen was vergelijkbaar in beide groepen (5,7%), evenals de verbetering in NYHA-classificatie.(6)

In de vervolgstudie (ELITE II) werd bij patiënten met hartfalen (NYHA klasse II-IV en LVEF ≤40%; gem. leeftijd 71±7; 30% vrouw) het effect van losartan (n=1578; 12,5 mg

1dd, opgetitreerd tot 25-50 mg 1dd) op overleving gedurende gemiddeld 79 weken vergeleken met captopril (n=1574; 50 mg 2-3 maal daags). Het gemiddelde jaarlijkse overlijdenspercentage was niet significant verschillend voor losartan (12%) en captopril (10%); (HR 1,13; 0,95-1,35; p=0,16). Het jaarlijks risico op plotse hartdood was niet significant verschillend voor losartan (8%) ten opzichte van captopril (6%). HR 1,3 (0,98-1,60; p=0,16).(7)

Gedurende de ELITE studie werd in een subgroep de kwaliteit van leven gedurende 48 weken onderzocht met behulp van een hartfalen-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst (LihFE) en een meer algemene vragenlijst (SIP). Zowel losartan (n=147; 12,5 mg 1dd, opgetitreerd tot 25-50 mg 1dd; 74±6 jaar; 67% vrouw) als captopril (n=153; 50 mg 2-3 maal daags; 74±7 jaar; 20% vrouw) lieten een significante verbetering in zowel fysiek als emotioneel welbevinden zien. Significante minder losartan gebruikers dan captopril gebruikers beëindigden de studie voortijdig (11% vs 20%; p=0,038). Significante verschillen in het nadeel van losartan ten opzichte van captopril werden gezien op het gebied van communicatie (p=0,011) en lichaamsverzorging en beweging (p=0,026). Losartan gebruik verbeterde de mobiliteit meer dan captopril gebruik, maar dit verschil was niet-significant.(8)

Actief gecontroleerde studies hypertensie

In de 'losartan intervention for endpoint reduction in hypertension' (LIFE) studie (9) werd het effect van losartan op gerandomiseerde, dubbelblinde wijze vergeleken met atenolol. Patiënten met hypertensie (160-200 mmHg systolisch en/of 95-115 mmHg diastolisch) en linker ventrikel hypertrofie (LVH) werden gedurende 4,8 jaar behandeld met losartan (n=4605; 70±7 jaar; 54% vrouw) of atenolol (n=4588; 70±7 jaar; 54% vrouw). De startdosering was 50 mg losartan of atenolol. Indien noodzakelijk kon de dosering worden verhoogd naar 100 mg.

In beide groepen was de systolische bloeddruk na 6 maanden afgenomen met gemiddeld 20 mmHg en de diastolische druk met 10 mmHg. Van de verschillende eindpunten trad alleen een niet-fataal myocardinfarct significant minder frequent op bij gebruik van losartan ten opzichte van atenololgebruik (resp. 5% vs. 7%; HR 0,74; 0,63-0,88; p=0,001). Ook was losartan gebruik geassocieerd met minder nieuwe diabetes gevallen (6%) tegen 8% voor atenolol (adjusted hazard ratio (aHR) 0,75; 0,63-0,88; p=0,001). Andere eindpunten waren niet significant verschillend: cardiovasculaire dood: 4% voor losartan en 10,6% voor atenolol (AHR 0,89; 0,73-1,07; p=0,206), niet-fataal myocardinfarct: 4% voor losartan en 4% voor atenolol. Totale mortaliteit: 8% voor losartan en 9% voor atenolol. Wanneer cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA samen werden genomen was er een significant verschil ten gunste van losartan (11% losartan vs. 13% atenolol; aHR 0,87; 0,77-0,98; p=0,021).

In de LIFE studie werd een subgroep analyse uitgevoerd van patiënten >67 jaar en ≤67 jaar (11). Het gunstige effect van losartan op het gecombineerde eindpunt (cardiovasculaire dood, niet-fatale hartaanval en niet-fataal myocardinfarct) was groter in de groep >67 jaar (HR 0,79; 0,69-0,91; p=0,001) dan in de groep ≤67 jaar (HR 1,03; 0,82-1,28; p=0,809), interactie p=0,045.

In een subgroep analyse van de LIFE studie werd gedurende de behandeling van hypertensie, de invloed van leeftijd op de linker ventriculaire (LV) massa en geometrie

bestudeerd. Er werd een vergelijking gemaakt tussen ouderen (n=291; 71±4 jaar; 46% vrouw) en middelbare leeftijd (n=276; 59±3 jaar; 37% vrouw). Ouderen hadden bij aanvang van de behandeling gemiddeld een hogere polsdruk (78 vs 69 mmHg), een grotere LV massa (234 vs 224 g) en concentrische hypertrofie kwam vaker voor (28 vs 16%). Na 4 jaar behandeling met losartan of atenolol was de afname in LV massa en de gemiddelde bloeddruk vergelijkbaar in beide groepen. Uit een multivariate analyse bleek dat losartan behandeling gedurende 4 jaar was geassocieerd met een grotere afname in de hypertrofie in vergelijking met atenolol. Leeftijd had hierop geen significant effect. Bij ouderen was vaker sprake van rest-hypertrofie (31 vs 15%; p<0,001) en een excentrische geometrie, dit had te maken met de hogere aanvangswaarde.(10)

Cohortstudies, case-control studie overleving patiënten met hartfalen

In een Zweedse retrospectieve cohortstudie (de Zweedse hartfalen registry) werd de associatie onderzocht tussen losartan en candesartan gebruik met overleven na een hartaanval.

Overleving was na 1 jaar 83% (95% CI 81-84%) voor losartan (n=2500; 75±10 jaar; 41% vrouw) en 90% (95% CI 89-91%) voor candesartan (n=2639; 72±11 jaar; 38% vrouw). De 5-jaars overleving was 44% (95% CI 41-48%) voor losartan en 61% (95% CI 54-68%) voor candesartan (p<0,001). Het risico op overlijden was significant hoger voor losartan ten opzichte van candesartan: 1,43 (95% CI 1,23-1,65; p<0,001).(12) Deze observatie werd echter niet teruggezien in een prospectieve Deense nationale registry studie van betere kwaliteit, die liet zien dat bij volwassen patiënten met hartfalen 45 jaar of ouder het all-cause mortaliteitsrisico voor losartan (n=4397; 73±10 jaar; 45% vrouw) en candesartan (n=2082; 72±11 jaar; 46% vrouw) vergelijkbaar was (adjusted HR 1.10; 95% CI, 0.96-1.25). Ook voor cardiovasculaire mortaliteit werd dit gezien (adjusted HR 1.14; 95% CI, 0.96-1.36). Wel leek er een dosisafhankelijkheid te zijn: lage (12,5 mg) of middelhoge (50 mg) doseringen losartan waren geassocieerd met een hoger all-cause mortaliteitsrisico vergeleken met hoge dosis candesartan (HR 2.79; 95% CI, 2.19-3.55 en HR 1.39; 95% CI, 1.11-1.73, respectievelijk), terwijl hoge dosis losartan (100 mg) een vergelijkbaar mortaliteitsrisico toonde (HR 0.71; 95% CI, 0.50-1.00).(24)

In een retrospectieve, observationele studie werd het effect van losartan (n=71; 68±11 jaar; 60%>65 jaar; 44% vrouw) vergeleken met amlodipine (n=275; 70±10 jaar; 70%>65 jaar; 48% vrouw) in patiënten die niet eerder behandeld waren voor hypertensie. Exclusiecriteria waren congestief hartfalen of gebruik van andere antihypertensiva anders dan diuretica of bètablokkers. Bij aanvang van de studie was de bloeddruk resp. 158±16/86±11 mmHg en 164±19/88±12 mmHg. Zes maanden na de start van de medicatie was de bloeddruk resp. 148±20/82±10 mmHg en 144±19/79±11 mmHg. Losartan was geassocieerd met een bloeddrukdaling van 11/4 mmHg en amlodipine met een daling van 20/8 mmHg (p<0,05) (significant verschil).(13)

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

Gedurende de eerste 2 jaar van behandeling: NNT/gewonnen jaar = 81 voor cardiovasculaire dood, niet fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct (het aantal personen dat behandeld moet worden om 1 jaar vrij te zijn van een event). Het 5-jaars NNT was 16 per jaar.(21)

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De tijd tot het maximale bloeddrukverlagende effect is bij volwassenen 3 tot 6 weken na aanvang van de therapie.(2)

In de losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) studie (9) werd het effect van losartan op gerandomiseerde, dubbelblinde wijze vergeleken met atenolol. Patiënten met hypertensie (160-200 mmHg systolisch en/of 95-115 mmHg diastolisch) en linker ventrikel hypertrofie (LVH) werden gedurende 4,8 jaar behandeld met losartan (n=4605; 70±7 jaar; 54% vrouw) of atenolol (n=4588; 70±7 jaar; 54% vrouw). De startdoserings was 50 mg losartan of atenolol. Indien noodzakelijk kon de dosering worden verhoogd naar 100 mg. In beide groepen bereikte de afname van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) na 6 maanden een plateau. Er zijn geen aanwijzingen dat dit bij oudere patiënten anders is.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Losartan is even effectief in het verlagen van de bloeddruk en verminderen van LVH bij ouderen als bij jongere volwassenen. Bij een deel van de ouderen kan wel sprake zijn van een grotere resthypertrofie van de linker ventrikel, dit heeft te maken met een hogere waarde bij aanvang van de behandeling.(10)

Bijwerkingen en veiligheid

In een RCT (ELITE II) werd bij patiënten met HFrEF (NYHA klasse II-IV en LVEF ≤ 40%; gem. leeftijd 71±7; 30% vrouw) het effect van losartan (n=1578; 12,5 mg d.d., opgetitreerd tot 25-50 mg daags) op overleving gedurende gemiddeld 79 weken vergeleken met captopril (n=1574; 50 mg 2-3 maal daags). Het percentage dat stopte met de behandeling ten gevolge van bijwerkingen was significant lager voor losartan dan voor captopril (9,7% vs 14,7%, p<0,001), voor hoesten was dit 0,3% voor losartan ten opzichte van 2,7% voor captopril (p<0,001), hypotensie met losartan was 2,3% (n=8) en met captopril 1,4% (n=5); hypotensie bij aanvang van de behandeling was lager voor losartan (1,1%; n=4) dan voor captopril (1,9%; n=4).(7)

In een RCT werd gedurende 1 jaar het effect van losartan (25-50 mg daags; n=39; gemiddelde leeftijd 77±5 jaar; 70% vrouw) op loopsnelheid en -afstand vergeleken met placebo (n=102; gemiddelde leeftijd 77±5 jaar; 48% vrouw), visolie (0,7 g/capsule; n=122; gemiddelde leeftijd 78±6 jaar; 48% vrouw) en een combinatie van losartan en visolie (n=26; gemiddelde leeftijd 77±6 jaar; 46% vrouw). Er was geen effect van losartan en/of visolie op de loopsnelheid.(14)

In een populatie gebaseerde case-control studie werd de associatie tussen bloeddrukverlagende medicatie (o.a. losartan) en ziekenhuisopname ten gevolge van hyponatriëmie bestudeerd.(15) Ziekenhuisopname met als primaire diagnose hyponatriëmie (n=11213; gemiddelde leeftijd 76 jaar; 18-103; 65% vrouw) werd vergeleken met een vergelijkbare controle groep (n=44801). Voor nieuw gestarte losartan (n=314) was de odds ratio (OR) 2,1 (95% CI 1,58-2,67; p<0,001) en langdurig losartan gebruik (n= 3123) was de OR 1,0 (95% CI 0,87-1,36; p=0,99). Ook het starten met andere angiotensine receptor blokkers (ARBs) was geassocieerd met een hogere odds ratio: candesartan OR 2,44 (95% CI 1,73-3,45; p<0,001; n=176) en valsartan OR 4,23 (95% CI 1,16-20,36; p<0,05; n=15). Alleen voor starten met irbesartan was de odds ratio voor ziekenhuisopname met hyponatriëmie : 0,57 (95% CI 0,16-1,73; p=0,34;

n=19). Voortgezet gebruik van ARBs was niet geassocieerd met een toename van de kans op ziekenhuisopname met hyponatriëmie.

In een prospectieve, enkelvoudig geblindeerde RCT waarbij binnen 24 uur na ziekenhuisopname in verband met een acuut myocardinfarct in aanvulling op het plaatsen van een stent, werd behandeld met 12,5-25 mg losartan (n=159; 65±10 jaar; 31% vrouw) of 6,25-12,5 mg captopril (n=161; 65±10 jaar; 33% vrouw). De afname van de SBP/DBP was resp. 21±11/12±9 voor losartan en 28±13/19±10 voor captopril. De maximale bloeddrukafname trad bij losartan na 3,5 uur op en bij captopril na 1 uur. De incidentie van asymptomatische hypotensie was 24% voor losartan en 38% voor captopril (p<0,001).(16)

Het effect van de AT1 receptor antagonist losartan op de cognitieve functie in oudere patiënten met hypertensie werd vergeleken met de bètablokker atenolol. De gemiddelde bloeddruk was 164±14/ 97±5. Na een wash-out periode van 4 weken, werd gedurende 24 weken behandeld met 50 mg losartan (n=57; gemiddelde leeftijd 84±4 jaar; 56% vrouw) of 50 mg atenolol (n=54; gemiddelde leeftijd 83±4 jaar; 56% vrouw). De systolische bloeddruk was verlaagd in beide behandelarmen, resp. -23 en -22 mmHg (p<0,01 ten opzichte van baseline) en diastolische bloeddruk werd verlaagd met resp. 10 en 11 mmHg, p<0,01). Twee geheugentesten waren significant beter met losartan: het woordgeheugen (word list memory test +2,2; p<0,05 ten opzichte van baseline), en de woordenlijst uitgestelde recall (word recall test +2,1; p<0,05 ten opzichte van baseline). Met atenolol was er geen significante verandering in de woord geheugentesten. Vloeiendheid van taalgebruik verschilde niet tussen losartan en atenolol gebruikers.(17)

Vaak (1–10%) gemelde bijwerkingen (1,2): (orthostatische) hypotensie. Duizeligheid, vertigo. Anemie. Hyperkaliëmie, toename bloedureum-, serumcreatinineconcentratie, hypoglykemie. Vermoeidheid, asthenie. Nierfunctiestoornis, nierfalen.

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen EudraVigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):

Gemelde bijwerkingen bij ouderen vanaf 75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) > 1,5 (puntschatter) versus mensen <75, ondergrens betrouwbaarheidsinterval > 1 en minimaal aantal meldingen van 10:

Circulatoire collaps, duizeligheid, presyncope, hypotensie, orthostatische hypotensie, hartkloppingen

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: geen

Delier: Nee.

Duizeligheid: vaak (1-10%)

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) asthenie, orthostatische hypotensie.

Sedatieve effecten: soms (0,1-1%) slaperigheid, slaapstoornissen; zelden (0,01-0,1%) syncope.

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.(1,2)

Invloed op voedselinname: soms (0,1-1%) buikpijn, braken, misselijkheid, diarree. Ook is smaakstoornis en pancreatitis gemeld (frequentie onbekend).

Hemostase: trombocytopenie is gemeld, maar de frequentie is niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) hypotensie; soms (0,1-1%) palpaties, angina pectoris; zelden (0,01-0,1%) vasculitis, atriumfibrilleren, CVA, angio-oedeem.

Cognitie: geen

Invloed op rijvaardigheid: nee

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verhoging van het bijwerkingenpotentieel van losartan

Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer verhoogt de kans op hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen). Als dubbele RAAS blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht dit alleen toepassen onder supervisie van een gespecialiseerde arts bij afzonderlijk gedefinieerde patiënten (zonder diabetische nefropathie) bij wie de nierfunctie, bloeddruk en het elektrolytengehalte regelmatig worden gecontroleerd.

Bij diabetespatiënten of een verminderde nierfunctie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) is het gebruik van losartan in combinatie met aliskiren gecontra-indiceerd. Bij andere patiënten wordt de combinatie ontraden. Indien de combinatie toch toegepast dient te worden, is periodieke bepaling van de nierfunctie, bloeddruk en serumelektrolyten aanbevolen.

Bij gecombineerd gebruik met NSAID's is de kans op achteruitgang van de nierfunctie en op hyperkaliëmie verhoogd.

Andere antihypertensiva en geneesmiddelen die hypotensie kunnen veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen) kunnen het bloeddrukverlagend effect versterken. Overmatige bloeddrukdaling kan bij coronaire hartziekten en cerebrovasculaire ziekten een myocardiinfarct of CVA induceren.

Kaliumzouten en kalium sparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), heparine en andere plasmakalium-verhogende geneesmiddelen (bv. trimethoprim, tacrolimus, ciclosporine) kunnen het effect op het serumkaliumgehalte versterken en leiden tot hyperkaliëmie, met name bij gestoorde nierfunctie en hartfalen. Volgens de STOP NL criteria is controle van de serum kalium concentratie minimaal 1x per halfjaar gewenst.(3)

Vermindering van het effect van losartan

Gecombineerd gebruik met NSAID's kan het antihypertensief effect van losartan verminderen.

Toename concentratie lithium

Bij combinatie met lithium kan door de stijging van de lithiumconcentratie in het bloed de toxische grens eerder bereikt worden. Derhalve voorzichtig instellen en de lithiumconcentratie controleren.

Afname concentratie losartan

Fluconazol (CYP2C9-remmer) en rifampicine kunnen de concentratie van de actieve metaboliet van losartan met 40-50% verminderen. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk.

Het interactiepotentieel is groot zoals bij andere RAAS-remmende middelen: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen (-groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ernstig gestoorde leverfunctie (gecontra-indiceerd bij Child Pugh C).

Voorzichtigheid is geboden bij voorgeschiedenis van angio-oedeem, bij aortaklepstenose, mitralisklep stenose en obstructieve hypertrofische cardiomyopathie in verband met onvoldoende ervaring.

Vooral bij volume- en/of natriumdepletie en bij hartfalen is er meer kans op een hypotensieve reactie.

Meer kans op hyperkaliëmie bij een leeftijd >70 jaar, diabetes mellitus, een gestoorde of plotseling achteruitgaande nierfunctie, dehydratie, metabole acidose, acuut hartfalen en celafbraak (ischemie, trauma, rhabdomyolyse).(2)

Werkinsmechanisme en Farmacokinetiek

Losartan is een angiotensine receptorblokker (ARB), ook wel selectieve type 1 angiotensine II-receptor-(AT1-) antagonist, die effecten van angiotensine II op de bloeddruk, de renale doorbloeding, de proliferatie van gladde spiercellen en aldosteron afgifte antagoneert. Dit leidt o.a. tot vasodilatatie en een verminderde aldosteron secretie. De bloeddrukverlagende werking is maximaal na 5-6 uur; na 24 uur is het effect nog 70-80% van het maximum. Het maximaal bloeddrukverlagende effect wordt na 3-6 weken bereikt.(25)

Losartan wordt na opname gemetaboliseerd in de lever (CYP2C9), waarbij een actieve metaboliet (carboxylzuur metaboliet, 14%, 40x zo potent als losartan) en inactieve metabolieten worden gevormd. T_{max} is 1 uur voor losartan en 3-4 uur voor de actieve metaboliet. Het verdeelvolumen is 0,49 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd is 2 uur voor losartan en 6-9 uur voor de actieve metaboliet.(18, 25)

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

Enkele orale en intraveneuze doses van losartan zijn onderzocht in oudere personen >65 jaar met hypertensie. Plasmaconcentraties waren vergelijkbaar met concentraties in jonge gezonde volwassen mannen. De concentratie van E-317 (de actieve metaboliet) was ten minste 30% hoger in ouderen. De concentratie was vergelijkbaar in jonge en oude mannen en in vrouwen met hypertensie. De concentraties van losartan in vrouwen waren 2x hoger dan in mannen.(18)

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

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.(18)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

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

Indien losartan wordt gecombineerd met een aldosteron antagonist (spironolacton, eplerenon): monitoring van de serum kaliumconcentratie.(3)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

De arts kan een lagere dosis adviseren, vooral als de behandeling wordt begonnen bij bepaalde patiënten, zoals patiënten die met sterke plaspillen worden behandeld, patiënten met een slecht werkende lever of patiënten die ouder zijn dan 75 jaar.

Referenties

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter losartan. [Internet] Available from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h26791_smpc.pdf [Accessed 21th March 2022]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst losartan. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/losartan> [Accessed 21th March 2022]
3. EPHOR, KNMP en NHG STOP START NL criteria. [internet] available from: https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20START%20NL%20criteria.pdf [Accessed 21th March 2022]
4. De Leeuw PW, Fagard R and Kroon AA. The effects of missed doses of amlodipine and losartan on blood pressure in older hypertensive patients. Hypertension Research 2017; 40: 568-572

5. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning--the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(10):1622-30.
6. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52
7. Pitt B, Poole-Wilson A, Segal R et al Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587
8. Cowley AJ, Wiens BL, Segal R, et al. Randomised comparison of losartan vs. captopril on quality of life in elderly patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure ELITE quality of life substudy. *Qual Life Res.* 2000;9(4):377-84.
9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S et. al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
10. Gerds E, Roman MJ, Palmieri V et al. Impact of age on left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment with losartan or atenolol (the LIFE study). *J of Hum Hypertension* 2004; 18: 417-422
11. Ruwald ACH, Westergaard B, Sehestedt T, Kjeldsen SE et al Losartan versus atenolol-based antihypertensive treatment reduces cardiovascular events especially well in elderly patients: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J. of Hypertension* 2012; 30: 1252-1259
12. Eklind-Cervenka M, Benson L, Dahlstrom U et al. Association of Candesartan vs Losartan With All-Cause Mortality in Patients With Heart Failure. *JAMA.* 2011; 305(2): 175-182
13. Putman D, Griffis D, McLaughlin TP et al. Impact of Therapy Initiation with Amlodipine or Losartan on Hemodynamic Endpoints and JNC-VI Blood Pressure Stage. *Am. J. of Therapeutics* 2006; 13: 94-100
14. Pahor M, Anton SD, Beavers DP, Cauley JA et. al. Effect of Losartan and Fish Oil on Plasma IL-6 and Mobility in Older Persons. The ENRGISE Pilot Randomized Clinical Trial. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019; 74(10): 1612-1619
15. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J et. al. Associations Between antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. *Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105(10):e3696-e3705
16. Spinar J, Vitovec J, Pluhacek L, Fischerova B en Toman J. First dose hypotension after angiotensin converting enzyme inhibitor captopril and angiotensin II blocker losartan in patients with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2000; 75: 197-204
17. Fogari R, Mugelline A, Zoppi A et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 781-785
18. McIntyre M, Caffè SE, Michalak RA en Reid JL. Losartan, an Orally Active Angiotensin (AT1) Receptor Antagonist: A Review of Its Efficacy and Safety in Essential Hypertension. *Pharmacol Ther* 1997; 74(2): 181-194.
19. Lo M-W, Goldberg MR, McCrea JB et.al. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol. Ther.* 1995; 58:641-649

20. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) [Kennisdokument
bloeddrukverlagende middelen](https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdokument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf). [internet] available from:
https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdokument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf [Accessed 7th April 2022]
21. Mengozzi A, Trico D en Natali A. A novel method for interpreting survival analysis data: description and test on three major clinical trials on cardiovascular prevention. *Trials* 2020; 21:578
22. Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers. Bibliotheek [fijnmalen medicatie](https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches) [internet] Available from: <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> [Accessed 10th February 2025]
23. Erasmus MC en stichting Healthbase; Geneesmiddelen bij levercirrose. [Internet] Available from:
<https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/angiotensine-ii-antagonisten/> [Accessed 10th February 2025]
24. Svanström, H, Pasternak, B, & Hviid, A.. Association of treatment with losartan vs candesartan and mortality among patients with heart failure. *JAMA* 2012; 307(14), 1506-1512.
25. KNMP Kennisbank. [[Losartan | KNMP Kennisbank](https://kennisbank.knmp.nl/Losartan)] <https://kennisbank.knmp.nl/> Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
26. Bogaerts JMK et al. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2024 Jul 2;53(7):afae133.