

Valsartan

C09CA03, mei 2025

Indicatie

- Behandeling van essentiële hypertensie
- Behandeling van klinisch stabiele volwassen patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische systolische disfunctie van de linkerventrikel na een recent (12 uur – 10 dagen) myocardinfarct
- Behandeling van symptomatisch hartfalen wanneer ACE-remmers niet worden verdragen of bij patiënten die intolerant zijn voor bètablokkers als add-on therapie bij ACE-remmers wanneer mineralocorticoïd receptorantagonisten niet ingenomen kunnen worden

•

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: verhoogde albuminurie, eerder myocardinfarct/coronairlijden, hartfalen, atriumfibrilleren, diabetes mellitus.(3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Valsartan wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van hypertensie en hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF), 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 (80, 160 en 320 mg)

80 mg eenmaal daags, indien nodig (na 2-4 weken) verhogen tot 160-320 mg eenmaal daags. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.(1)

Recent myocardinfarct (40, 80 en 160 mg)

Startdosis: tweemaal daags 20 mg, waarna optitreren naar tweemaal daags 40 mg, 80 mg en 160 mg in de daaropvolgende weken. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.(1)

Hartfalen (40, 80 en 160 mg)

Startdosering: tweemaal daags 40 mg. Het titreren tot tweemaal daags 80 mg en 160 mg moet plaatsvinden met telkens een interval van minimaal twee weken, tot de hoogste dosis die door de patiënt wordt verdragen. Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.(1)

Gebruiksgemak:

Film omhulde tabletten van 40, 80, 160 en 320 mg éénmaal daags, te vermalen. Er is een drank (3 mg/mL) beschikbaar.

Stoppen van de medicatie:

Bij een gering geschatte resterende levensverwachting kan overwogen worden om te stoppen met bloeddrukverlagende medicatie. Een bloeddruk van maximaal 190 mmHg wordt bij een levensverwachting van <2 jaar acceptabel geacht. Bouw stapsgewijs af onder monitoring van de bloeddruk en tekenen van hartfalen.(4)

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

Effectiviteit:*Actief gecontroleerde studies hartfalen en/of disfunctie van de linkerventrikel*

Ten opzichte van enalapril verbeterde valsartan de grootte van de linker ventrikel en functie ($p < 0,001$ resp. 0,048). De resultaten met de 6 minuten looptest waren vergelijkbaar voor valsartan en enalapril. Er was geen verschil tussen <65 jaar en > 65 jaar.(5)

Ten opzichte van placebo had valsartan bij HFrEF geen significant effect op sterfte en morbiditeit tussen ouderen ≥ 65 jaar en <65 jaar ($p > 0,05$). Alleen het risico op ziekenhuisopname voor hartfalen was significant verlaagd in ouderen ≥ 65 jaar (RR 0,713; $p < 0,001$) en <65 jaar (RR 0,736; $p = 0,012$). In beide leeftijdsgroepen had valsartan een significant effect op de grootte van de linker ventrikel (LV; resp. $p = 0,017$ en $p = 0,035$), Brain natriuretic peptide (BNP; $p < 0,01$), aldosteron ($p < 0,01$) en kwaliteit van leven (resp. $p = 0,029$ en $p = 0,036$). (18)

Er was geen verschil in behandelingsresultaat voor overall sterfte en gecombineerd eindpunt (cardiovasculaire sterfte, heropname voor hartfalen, terugkerend infarct, beroerte reanimatie na hartstilstand) tussen valsartan, captopril of een combinatie van beiden.(6)

Actief gecontroleerde studies hypertensie

Valsartan was effectiever in het verlagen van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk ten opzichte van placebo ($P < 0,001$). (17) Valsartan was effectiever in het verlagen van geïsoleerde systolische bloeddruk dan enalapril ($p < 0,01$) (9) en net zo effectief als amlodipine.(8) De combinatie valsartan/hydrochloorthiazide had na 4 weken een significant sterker bloeddruk verlagend effect dan de enkele componenten. Na 16 weken was dit vergelijkbaar voor valsartan met of zonder hydrochloorthiazide.(12) Valsartan was even effectief in het verlagen van de bloeddruk als lisinopril.(7).

Bijwerkingen:

Er zijn geen zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen. Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn er alleen bij de indicatie hartfalen: (orthostatische) hypotensie, (orthostatische) duizeligheid. Gestoorde nierfunctie, gestoorde leverfunctie.

De kans op ziekenhuisopname wegens hyponatriëmie was verhoogd voor nieuw gestarte behandeling met valsartan, maar niet voor chronisch gebruik.(14). Valsartan heeft een gunstiger bijwerkingen profiel dan lisinopril (7), enalapril (5) en amlodipine (8, 13). Valsartan had een gunstig effect op de cognitieve functie (9). Bij ouderen 75-85 jaar werd vaker nierinsufficiëntie gemeld voor valsartan dan voor captopril (6).

Duizeligheid was de meest gemelde bijwerking en werd vaker gerapporteerd bij valsartan dan bij placebo (zowel ≥ 65 jaar als <65 jaar). Het risico op hyperkaliëmie, nierfalen en hypotensie was groter bij valsartan t.o.v. placebo; de incidentie van zowel

boezemfibrilleren als achteruitgang van congestief hartfalen werd in beide subgroepen verminderd met valsartan t.o.v. placebo.(18)

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen), gelijk aan andere RAAS remmers.

Farmacokinetiek:

De gemiddelde systemische blootstelling was significant hoger in ouderen in vergelijking met jongeren (AUC +52-70%). De variabiliteit bij ouderen was groot, m.n. bij zeer oude vrouwen (AUC 2x hoger dan jongere volwassenen en mannen. Eliminatiehalfwaardetijd voor ouderen, m.n. oudere vrouwen (7,7 uur) was verlengd ten opzichte van jongere volwassenen (5,1 uur).(15, 16)
De bloeddrukverlagende werking begint binnen 2 uur, is maximaal na 4-6 uur en houdt meer dan 24 uur aan. Het bloeddrukverlagend effect is maximaal na ongeveer 4 weken.

Uitgebreide tekst

Dosis

Primaire hypertensie (80, 160 en 320 mg)

De aanbevolen startdosis is eenmaal daags 80 mg, indien de bloeddruk niet adequaat onder controle is, kan worden verhoogd naar 160 mg en tot een maximum van 320 mg. Het bloeddrukverlagende effect is binnen 2 weken substantieel aanwezig, en het maximale effect wordt binnen 4 weken bereikt.(1)

Recent myocardinfarct (40, 80 en 160 mg)

Startdosis: tweemaal daags 20 mg, waarna optitreren naar tweemaal daags 40 mg, 80 mg en (maximale streefdosis) tweemaal daags 160 mg in de daaropvolgende weken. Indien symptomatische hypotensie of achteruitgang van de nierfunctie optreedt, moet een dosisverlaging worden overwogen.

Hartfalen (40, 80 en 160 mg)

Startdosis: tweemaal daags 40 mg. Het titreren tot tweemaal daags 80 mg en 160 mg moet plaatsvinden met telkens een interval van minimaal twee weken, tot de hoogste dosis die door de patiënt wordt verdragen.(1)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Gewoonlijk is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een creatinineklaring > 10 ml/min.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C), biliaire cirrose en bij patiënten met cholestase. Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child Pugh A en B) is het advies de startdosering te halveren en op te hogen tot maximaal 80 mg per dag.(19)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Film omhulde tabletten van 40, 80, 160 en 320 mg éénmaal daags, bij indicatie hartfalen/na myocardinfarct tweemaal daags. De tabletten van 40 mg hebben een breukgleuf om gehalveerd te worden, zodat een startdosis van 20 mg gegeven kan worden. De andere sterktes hebben ook breukstrepen, echter bij Diovan en Sandoz is de breukstreep enkel om inname te vergemakkelijken (niet om in gelijke helften te splitsen). De tabletten zijn te vermalen en disperseerbaar in water.

Er is een drank (3 mg/mL) beschikbaar.

Valsartan kan onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen en moet met water worden ingenomen.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

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(4), 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. (21)

Bouw stapsgewijs af onder monitoring van de bloeddruk en tekenen van hartfalen.(4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

>65 jaar: 4929 mannen en 3496 vrouwen

Praktijkervaring

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

65-75 jaar: 9132 mannen en 8284 vrouwen.

≥75 jaar: 8212 mannen en 11162 vrouwen.

Valsartan 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 en/of disfunctie van de linkerventrikel

In een RCT werden patiënten met licht/matig hartfalen en een linker ventrikel ejectie fractie <45% gedurende 12 weken behandeld met valsartan (160 mg 1dd; n=70; 51-90 jaar; 70% man) of enalapril (10 mg tweemaal daags; n=71; 46-89 jaar; 79% man). Het primaire eindpunt, een verandering in de 6 minuten looptest was vergelijkbaar voor beide groepen. Tevens werd gemeld dat er geen verschil was in effectiviteit in de leeftijd <65 jaar in vergelijking met de leeftijd ≥65 jaar. De grootte van de linker ventrikel (-4,1 mm/m²; 95% CI -2,17- -5,98; p<0,001) en functie (p=0.048) verbeterden alleen significant voor valsartan.(5)

In een post-hoc subgroep analyse van de Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trial, werd het effect van valsartan (40-160 mg) bij ziekenhuisopname door hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF; EF <40%) in ouderen ≥65 jaar (n=2350; 21% vrouw) vergeleken met <65 jaar (n=2669; 19% vrouw).(18)

De totale incidentie van sterfte door alle oorzaken of door hartfalen was hoger in de oudere populatie dan in de jongere groep. Ook de morbiditeit (hartstilstand met reanimatie, ziekenhuisopname voor hartfalen, of toediening van intraveneuze inotrope of vasodilatator medicijnen gedurende vier uur of langer zonder ziekenhuisopname) was hoger.

In beide leeftijdsgroepen was valsartan geassocieerd met niet-significant lager risico op morbiditeit (-12% ≥65 jaar en -15% <65 jaar), het verschil was echter niet significant (p=0,07 resp. p=0,09). In vergelijking met placebo had valsartan geen effect op sterfte in beide leeftijdsgroepen (≥65 jaar p=0,6 en <65 jaar p=0,9). Alleen het risico op ziekenhuisopname voor hartfalen was significant verlaagd in ouderen ≥65 jaar (RR 0,713; p<0,001) en <65 jaar (RR 0,736; p=0,012).

In beide leeftijdsgroepen had valsartan een significant effect op de grootte van de linker ventrikel (LV; resp. p=0,017 en p=0,035), Brain natriuretic peptide (BNP; p<0,01), aldosteron (p<0,01) en kwaliteit van leven (resp. p=0,029 en p=0,036).

In een RCT genaamd VALsartan In Acute myocardial iNfarction Trial (VALIANT) werd bij oudere patiënten met klinisch/radiologisch aanwijzingen voor hartfalen en/of een ejectiefractie <40% valsartan (220-256 mg tweemaal daags) vergeleken met captopril (108-120 mg tweemaal daags) of een combinatie van beiden (valsartan 115 mg tweemaal daags; captopril 108 mg tweemaal daags). Overall sterfte en een samengesteld eindpunt voor cardiovasculaire sterfte, heropname voor hartfalen, terugkerend infarct, beroerte reanimatie na hartstilstand werden vergeleken voor de leeftijdsgroepen <65 jaar (n=6988; 55±7 jaar; 20% vrouw), 65-74 jaar (n=4555; 70±3 jaar; 36% vrouw), 75-84 jaar (n=2777; 79±3 jaar; 46% vrouw) en ≥85 jaar (n=383; 88±2 jaar; 60% vrouw). Met toenemende leeftijd verviervoudigde de 3-jaarssterfte (resp. 13, 26, 36 en 52%). Het samengestelde eindpunt was meer dan verdubbeld bij ouderen ≥85 jaar ten opzichte van <65 jaar (resp. 25, 41, 52 en 67%). Ziekenhuis opname voor hartfalen was bijna verdrievoudigd voor ouderen ≥85 jaar ten opzichte van <65 jaar (resp. 12, 23, 31 en 35%). De uitkomsten verschilden niet tussen de 3 verschillende behandelarmen.(6)

Actief gecontroleerde studies hypertensie

In een RCT werd bij oudere patiënten met essentiële hypertensie (DBP 96-110 mmHg; gemiddelde leeftijd 72 5,4 jaar; 55% vrouw) valsartan (40 mg eenmaal daags; n=334) gedurende 52 weken vergeleken met lisinopril (2,5 mg eenmaal daags; n=167). Na 2 weken werd afhankelijk van de reactie opgetitreerd tot resp. 80 mg valsartan en 20 mg

lisinopril, desgewenst werd hydrochloorthiazide toegevoegd. Eindpunt was DBP <90 mmHg of een verlaging van ≥ 10 mmHg.

Na 12 en 52 weken waren valsartan en lisinopril beiden effectief in het verlagen van de DBP, resp. -14,6 / -15,1 mmHg ($p=0,925$) en -14,4 / -15,4 mmHg ($p=0,131$). De SBP was in beide groepen verlaagd met gemiddeld -20 mmHg ($p=0,358$ en $0,961$). (7)

In een RCT werd bij oudere patiënten (73 ± 7 jaar) met systolische hypertensie ($SBP \geq 160$ mmHg), met of zonder diastolische hypertensie, na een ongeblindeerde run-in periode van 2-4 weken, valsartan (80-160 mg; $n=73$; 30% >75 jaar; 63% vrouw) gedurende 8 weken vergeleken met placebo ($n=73$; 19% >75 jaar; 38% vrouw). Valsartan gaf een significant hogere systolische bloeddrukdaling (-19 mmHg) dan placebo (-9 mmHg; $p<0,001$), evenals diastolische bloeddrukdaling (-5,5 mmHg vs -1,2 mmHg; $p<0,001$). (17)

In een RCT werd bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie ($SBP 160-220$ mmHg; DBP <90 mmHg; gemiddelde leeftijd 69 jaar (60-80 jaar); 55% vrouw) valsartan (80 mg eenmaal daags; $n=208$) gedurende 24 weken vergeleken met amlodipine (5 mg eenmaal daags; $n=213$). Na 8 weken werd bij onvoldoende effect opgetitreerd tot resp 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine, desgewenst werd in week 16 hydrochloorthiazide toegevoegd. Primair eindpunt was een systolische bloeddruk <140 mmHg.

De gemiddelde SBP was $170 \pm 9,3$ mmHg aan het begin van de studie en 136 ± 11 aan het eind van de studie voor beide middelen, verschil $33,5 \pm 0,8$ mmHg. De gemiddelde DBP was $83,7 \pm 5$ mmHg aan het begin en $77,4 \pm 7$ mmHg aan het eind, verschil $6 \pm 0,5$ mmHg voor beide middelen. (8)

In een RCT werd bij oudere patiënten met primaire hypertensie ($SBP 150-200$ mmHg; DBP 95-110 mmHg; gemiddelde leeftijd 70 ± 6 jaar; 55% vrouw) valsartan (160 mg eenmaal daags; $n=73$) gedurende 16 weken vergeleken met enalapril (20 mg eenmaal daags; $n=71$).

De bloeddruk was na 16 weken significant gedaald voor beide middelen. De bloeddrukdaling was significant groter voor valsartan t.o.v. enalapril: gemiddelde SBP was 166 ± 7 mmHg aan het begin van de studie en na 16 weken 147 ± 7 mmHg voor valsartan en 150 ± 8 mmHg voor enalapril ($p<0,01$ t.o.v. enalapril). (9)

In een prospectieve gerandomiseerde, open-label, geblindeerde eindpunt studie genaamd VALsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension (VALISH), werd bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie ($SBP 160-199$ mmHg; gem. 76 ± 4 jaar; 62% vrouw) gedurende 3 jaar het effect onderzocht van strikte of minder strikte controle van de bloeddruk met twee verschillende doseringen valsartan ($91,2 \pm 36,9$ mg, $n=1545$ en $88,1 \pm 36,8$ mg, $n=1534$). Het gecombineerde primaire eindpunt was het voorkomen van cardiovasculaire incidenten (plotselinge dood, fataal of niet-fataal hartinfarct, myocard infarct, cardiovasculaire dood door andere oorzaak, onverwachte ziekenhuisopname ten gevolge van cardiovasculaire ziekte en nierinsufficiëntie).

Er was geen significant verschil in primair eindpunt (HR 0,89; 95% CI 0,6-1,31) voor strikte controle van de SBP en minder strikte controle van de bloeddruk.

De kans op een cardiovasculair incident was groter bij ouderen ≥ 75 jaar in vergelijking met ouderen <75 jaar (HR 3,78 vs 1,94 bij strikte controle van de SBP; HR 3,93 vs 2,61 bij minder strikte controle van de SBP). Hoewel niet significant leidde een striktere

controle van de SBP bij ouderen <75 jaar tot iets minder cardiovasculaire incidenten (1,91) ten opzichte van minder strikte controle van de SBP (2,61) (HR 0,74; 95% CI 0,35-1,56). Bij ouderen ≥75 jaar was er minder verschil tussen striktere en minder strikte regulering SBP (HR 0,95; 0,6-1,5), implicerend dat strikte controle van de SBP bij ouderen ≥75 jaar van minder groot belang is als bij ouderen <75 jaar.(10)

In een subgroep analyse van de data uit de VALISH studie werd nader onderzocht of het risico op een cardiovasculaire incident (CVI) na 3 jaar behandeling met valsartan gelinkt is aan de bereikte bloeddruk. Een indeling werd gemaakt in 3 groepen op basis van de bereikte bloeddruk: <130 mmHg (n=317), 130-144 mm Hg (n = 2025), of ≥145 mmHg (n = 693).

In vergelijking met de referentie bloeddruk van 130-145 mmHg was de kans op een CVI significant verhoogd voor een bereikte SBD <130 mmHg (HR 2,08; 95% CI 1,12-3,83) en een bereikte SBD ≥145 mmHg (HR 2,29; 95% CI 1,44-3,62). De kans op overlijden door alle oorzaken was significant verhoogd bij een SBD ≥145 mmHg (HR 2,51; 95% CI 1,35-4,66), voor een SBD <130 mmHg was de kans op overlijden door alle oorzaken niet significant verhoogd (HR 2,09; 95% CI 0,93-4,71). Diastolische bloeddruk tijdens behandeling leverde geen relaties op met CVI of sterfterisico door alle oorzaken.(11)

In een RCT werd bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie (SBP 150-200 mmHg; DBP <90 mmHg; gemiddelde leeftijd 77±4 jaar; 49% vrouw) valsartan (160 mg eenmaal daags; n=41) gedurende 16 weken vergeleken met hydrochloorthiazide (12,5 mg eenmaal daags; n=34) en de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide (160/12,5 mg eenmaal daags; n=33). Optitratie naar 320 mg valsartan en/of 25 mg hydrochloorthiazide was mogelijk in week 4, 8 en 12, indien de bloeddruk ≥140/90 mmHg was.

De gemiddelde SBP/DBP was 163/85 mmHg aan het begin van de studie en na 4 weken gedaald met resp. 6,9/4,1, 4,9/1,7 en 14,5/7,6 mmHg voor valsartan, hydrochloorthiazide en de combinatie. Na 16 weken was dit resp. 14,6/7,8, 8,4/3,4 en 15,1/7,7 mmHg. De combinatie had na 4 weken een significant sterker bloeddruk verlagend effect (p<0,01), na 16 weken was dit vergelijkbaar voor valsartan met of zonder hydrochloorthiazide.(12)

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

Niet bekend.

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

De tijd tot het bloeddrukverlagende effect is bij volwassenen 2 tot 4 weken na aanvang van de therapie.(2)

Er zijn geen aanwijzingen dat dit bij oudere patiënten anders is.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Er is geen verschil in effectiviteit.

Angiotensine receptor blokkers zijn net als ACE-remmers minder effectief in de behandeling van hypertensie bij mensen met een donkere huid dan bij mensen met een lichte huidskleur.

Bijwerkingen en veiligheid

In een RCT werd bij oudere patiënten met primaire hypertensie (DBP 96-110 mmHg; gemiddelde leeftijd 72,5 jaar; 55% vrouw) valsartan (40 mg eenmaal daags; n=334) gedurende 52 weken vergeleken met lisinopril (2,5 mg eenmaal daags; n=167). Na 2 weken werd afhankelijk van de reactie opgetitreerd tot resp. 80 mg valsartan en 20 mg lisinopril, desgewenst werd hydrochloorthiazide toegevoegd. Eindpunt was DBP <90 mmHg of een verlaging van ≥ 10 mmHg.

Het percentage patiënten dat stopte i.v.m. bijwerkingen was hoger voor lisinopril (18%) in vergelijking met valsartan (11%). Vaak was droge hoest aanleiding om te stoppen, dit kwam vaker voor bij lisinopril (17,4%) dan bij valsartan (7,5%). Diarree, hoofdpijn en orthostatische hypotensie werden vaker gemeld voor valsartan in vergelijking met lisinopril (resp. 3,6, 1,8 en 1,5% en 4,5, 3,0 en 0,6%).

In een RCT werden patiënten met licht/matig hartfalen en een linker ventrikel ejectie fractie <45% gedurende 12 weken behandeld met valsartan (160 mg 1dd; n=70; 51-90 jaar; 70% man) of enalapril (10 mg tweemaal daags; n=71; 46-89 jaar; 79% man).

Het percentage patiënten dat te maken kreeg met een serieuze bijwerking (inclusief dood) was 9% voor valsartan en 16% voor enalapril. Minder patiënten ondervonden bijwerkingen in de valsartan groep (50%) dan in de enalapril groep (63%), hoewel statistisch niet significant. Veel voorkomende bijwerkingen waren: verergering van hartfalen (4% voor valsartan en 1% voor enalapril), hoofdpijn (resp. 4% en 1%), diarree (resp. 3 en 2%) en duizeligheid (resp. 3 en 6%).(5)

In een RCT werd bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie (SBP 160-220 mmHg; DBP <90 mmHg; gemiddelde leeftijd 69 jaar (60-80 jaar); 55% vrouw) valsartan (80 mg eenmaal daags; n=208) gedurende 24 weken vergeleken met amlodipine (5 mg eenmaal daags; n=213). Na 8 weken werd bij onvoldoende effect opgetitreerd tot resp. 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine, desgewenst werd in week 16 hydrochloorthiazide toegevoegd.

Het percentage patiënten dat stopte i.v.m. bijwerkingen was hoger voor amlodipine (6,6% in vergelijking met valsartan 5,3%). Perifeer oedeem werd relatief vaker gemeld voor amlodipine (27%) in vergelijking met valsartan (5%). Hoofdpijn, diarree en duizeligheid werden vaker gemeld voor valsartan in vergelijking met amlodipine (resp. 5,3, 2,9 en 2,4% t.o.v. 1,9, 0,5 en 1,9%).(8)

In een RCT werd bij oudere patiënten met primaire hypertensie (SBP 150-200 mmHg; DBP 95-110 mmHg; gemiddelde leeftijd 70 ± 6 jaar; 55% vrouw) valsartan (160 mg eenmaal daags; n=73) gedurende 16 weken vergeleken met enalapril (20 mg eenmaal daags; n=71). Cognitieve functies werden getest bij start en na 16 weken m.b.v. de verbale vloeiendheid, de Boston benoemingstest en het herinneren van woorden na 1,5 en 10 minuten.

Enalapril had geen significant effect op een van de cognitieve functie scores. Valsartan gaf een significante verbetering van de woordherinnering (recall) na resp 1,5 en 10 minuten (resp. +11,8 en +18,7%; beide $p < 0,05$ t.o.v. start en $p < 0,01$ t.o.v. enalapril).(9)

In een post-hoc subgroep analyse van de Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trial, werd het effect van valsartan (40-160 mg) bij ziekenhuisopname door hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF; EF <40%) in ouderen ≥ 65 jaar (n=2350; 21% vrouw) vergeleken met <65 jaar (n=2669; 19% vrouw).(18)

Hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie kwam vaker voor bij ouderen ≥ 65 jaar dan < 65 jaar, die hadden ook een slechtere nierfunctie bij de start van het onderzoek (serumcreatinine 1,4 versus 1,2 mg/dL of 124 versus 106 $\mu\text{mol/L}$). Er was ook een grotere incidentie van boezemfibrilleren, hypotensie en verergerd congestief hartfalen bij ouderen in

zowel de valsartan- als de placebogroep vergeleken met de niet-ouderen. Duizeligheid (exclusief misselijkheid) was de meest gemelde bijwerking en was hoger in de met valsartan behandelde groep bij zowel ≥ 65 jaar als < 65 jaar. De kans op hyperkaliëmie, nierfalen en hypotensie was groter bij valsartan t.o.v. placebo; de incidentie van zowel boezemfibrilleren als achteruitgang van congestief hartfalen werd in beide subgroepen verminderd met valsartan t.o.v. placebo.

In een RCT genaamd VALsartan In Acute myocardial iNfarction Trial (VALIANT) werd bij oudere patiënten met hartfalen en/of een ejectiefractie $< 40\%$ valsartan (220-256 mg tweemaal daags) vergeleken met captopril (108-120 mg tweemaal daags) of een combinatie van beiden (valsartan 115 mg tweemaal daags; captopril 108 mg tweemaal daags). Bijwerkingen geassocieerd met valsartan die een reden waren om de dosering te verlagen waren met name hypotensie (15-17%), hyperkaliëmie (2,2%), hoest (1,5-2,3%), huiduitslag (0,3-0,9%) en angio-oedeem (0,3%). Nierinsufficiëntie bij aanvang was 0,8% voor < 65 jarigen oplopend tot 5,5% voor ≥ 85 jarigen. Nierinsufficiëntie was bij 2% van de < 65 jarigen reden om de dosering te verlagen t.o.v. 11% van de ≥ 85 jarigen. Valsartan leidde in de 75-85 jarigen frequenter tot dosisaanpassing i.v.m. nierinsufficiëntie (10,4%) dan captopril (5,6%).(6)

In een RCT werd bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie (SBP 150-200 mmHg; DBP < 90 mmHg; gemiddelde leeftijd 77 ± 4 jaar; 49% vrouw) valsartan (160 mg eenmaal daags; $n=41$) gedurende 16 weken vergeleken met hydrochloorthiazide (HCT; 12,5 mg eenmaal daags; $n=34$) en de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide (160/12,5 mg eenmaal daags; $n=33$). Optitratie naar 320 mg valsartan en/of 25 mg hydrochloorthiazide was mogelijk in week 4, 8 en 12, indien de bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg was.

Duizeligheid werd vaker gerapporteerd in week 4 voor valsartan en hydrochloorthiazide (beide 3%) in vergelijking met de combinatie (0,8%). In week 16 was dit resp. 7, 6,3 en 3,9%. Hypotensie resp. 0,8, 0 en 0,8% (week 4) en 2,3, 0,8 en 1,6% (week 16) en orthostatische hypotensie werd tijdens de gehele studie niet gemeld bij valsartan, maar wel bij HCT en de combinatie (beiden 0,8% in week 4 en resp 1,6 en 0,8% in week 16). Duizeligheid kwam in week 4 alleen voor bij de combinatie (1,6%). In week 16 werd duizeligheid gemeld bij resp. 0,8, 0,8 en 1,6%.(12)

In een RCT werd bij oudere patiënten met hypertensie (SBB ≥ 140 ; DSB ≥ 90 mmHg) gedurende 18 maanden het effect van valsartan (80 mg eenmaal daags; $n=140$; 79 ± 1 jaar; 8% vrouw) op de trombocytenaggregatie en het optreden van cardio-cerebrale trombotische events (herseneninfarct, myocardininfarct) vergeleken met amlodipine (5 mg eenmaal daags; $n=70$; 80 ± 1 jaar; 10% vrouw).

De snelheid van trombocytenaggregatie was lager na behandeling met valsartan in vergelijking met amlodipine ($11,49 \pm 0,69\%$ vs. $18,71 \pm 2,47\%$, $p < 0,001$). Valsartan was tevens geassocieerd met een significant lager percentage trombotische events ten opzichte van amlodipine (14,3% vs. 32,8%, $p=0,002$). (13)

In een populatie gebaseerde case-control studie werd de associatie tussen antihypertensiva (oa. losartan) en ziekenhuisopname ten gevolge van hyponatriëmie bestudeerd.(14) 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 ARB's was niet geassocieerd met een toename van de kans op ziekenhuisopname met hyponatriëmie.

Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen:
Zeer vaak (> 10%): geen

Vaak (1-10%): (bij indicatie hartfalen) (orthostatische) hypotensie, (orthostatische) duizeligheid. Gestoorde nierfunctie, gestoorde leverfunctie. (2)

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

Bijwerkingen Eudragilance (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:

duizeligheid, droge mond, loopstoornis, lopen onmogelijk, afgenomen gezichtsvermogen, bloeddrukfluctuatie, bewustzijnsverlies, presyncope, angina pectoris, aritmie, hartkloppingen, arteriële occlusieve ziekte, sinusknopdisfunctie, bundeltakblok, cardiogene shock, mitralisklepinsufficiëntie, tricuspidalklepinsufficiëntie, ventriculaire extrasystole, ventriculaire hypokinesie, hart- en vaataandoening, varices.

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

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Nee

Anticholinerge effecten: geen

Delier: Nee.

Duizeligheid: vaak (1-10%)

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) bij hypertensieve diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie én proteïnurie ook: orthostatische hypotensie en spierpijn.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%): vermoeidheid

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie (bij hypertensieve diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie én proteïnurie).(1,2)

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) misselijkheid, soms (0,1-1%): diarree, dyspepsie, zuurbranden, geelzucht.

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

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) tachycardie.

Cognitie: geen

Invloed op rijvaardigheid: nee

Intoleranties en/of allergieën: overgevoelighedsreacties (huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, anafylactische reactie, anafylactische shock) zijn gemeld, maar de frequentie is niet bekend.

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

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verhoging van het bijwerkingenpotentieel van valsartan

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, wordt geadviseerd 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 valsartan in combinatie met de renineremmer 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 er meer kans op achteruitgang van de nierfunctie en op een hyperkaliëmie.

Kaliumzouten en kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), heparine en andere plasma kaliumverhogende 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 valsartan verminderen.

Toename concentratie

Bij combinatie met lithium zijn reversibele verhogingen van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld; als combinatie noodzakelijk is, de lithiumwaarden nauwkeurig bewaken.

Valsartan is een substraat voor transporteiwitten zoals OATP1B1/OATP1B3 en MRP-2; combinatie met uptake-transportremmers (rifampicine, ciclosporine) of efflux-transportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Gestoorde leverfunctie, biliaire cirrose en cholestase.

Vooraf 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).

Primair hyperaldosteronisme zorgt voor een verminderde werkzaamheid van valsartan.(2)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Angiotensine receptorblokker (ARB) die de effecten van angiotensine II op de bloeddruk, de bloeddoorstroming in de nieren, de proliferatie van gladde spiercellen en aldosteron afgifte antagoneert. Dit leidt onder andere tot vasodilatatie en een verminderde aldosteron secretie. Valsartan verschilt van de ACE-remmers omdat het geen remming geeft van het ACE (=kininase II), het enzym dat bradykinine afbreekt.(2) De biologische beschikbaarheid is 23%, T_{max} is 2-4 uur, het verdelingsvolume is 0,24 l/kg. Valsartan wordt 94-97% gebonden aan eiwit, ca. 20% wordt omgezet in metabolieten, <10% in een inactieve hydroxy metaboliet. De eliminatie is bi-exponentieel, vnl. onveranderd via feces (83%) en 13% via urine. Valsartan kan niet door hemodialyse worden verwijderd. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is 6 uur.(2) Bij oudere vrouwen is dit iets hoger, zie hieronder.

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

De farmacokinetiek van één orale dosis valsartan (80 mg) werd onderzocht in gezonde oudere personen >65 jaar (n=6; gem 76 jaar) en vergeleken met jongere volwassenen (n=6; gem 23 jaar). De gemiddelde systemische blootstelling was significant hoger in ouderen in vergelijking met jongeren (AUC +52-70%). De variabiliteit was groter voor ouderen dan voor jongeren. Dit verschil werd veroorzaakt door 5 individuen (1 man en

4 vrouwen) waarbij de AUC 2x hoger was dan de rest van de groep. De hoogste AUC waarden werden gemeten in de 3 oudste deelnemers (88-89 jaar). The eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2}$) was 45% groter in ouderen (7,4 uur) dan in jonger volwassenen (5,1 uur). Deze verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd in ouderen was sterker bij oudere vrouwen ($T_{1/2}$ 7,7 uur) in vergelijking met oudere mannen ($T_{1/2}$ 6,3 uur).(15)

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

De steady-state farmacokinetiek van valsartan (40, 80 en 160 mg BDD) werd gedurende 21 dagen bestudeerd in patiënten met hartfalen (n=18; 22% vrouw; gem. 63 ±10 jaar). Een vergelijking werd gemaakt tussen ouderen (n=9; >65 jaar) en jongere volwassenen (n=9; ≤65 jaar). Voor alle doseringen werd steady-state bereikt na 7 dagen. Bij ouderen was er sprake van toename van de AUC(0-12) van >30% en een afname van de klaring van 10-20% in vergelijking met jongere volwassenen. Het verschil was echter niet significant en de variabiliteit was groot.(16)

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

Accumulatie lijkt beperkt.(15, 16)

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 valsartan wordt gecombineerd met kaliumsparende diuretica, kalium supplementen, kalium bevattende zoutvervangers en andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen: monitoring van de serum kaliumconcentratie.(1)

Bij patiënten met hartfalen en patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken.(1)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee

Referenties

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter valsartan tabletten. [Internet] Available from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h102556_smpc.pdf and <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/bijsluiters/h102556.pdf> Valsartan drank. [Internet] Available from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h107481_smpc.pdf en bijsluiter: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/bijsluiters/h107481.pdf> [Accessed 25th August 2022]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst losartan. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/v/valsartan> [Accessed 25th August 2022]

3. Nederlands huisartsen genootschap, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der pharmacie (KNMP) Apothekersorganisatie, Expertisecentrum pharmacotherapie bij ouderen (EPHOR). STOP START NL criteria. [internet] available from:
https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20START%20NL%20criteria.pdf [Accessed 21th March 2022]
4. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Kennisdocument bloeddrukverlagende middelen. [internet] available from:
https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf [Accessed 26th August 2022]
5. Willenheimer R, Helmers C, Pantev et al. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. *Int. J. of Cardiol.* 2002; 85: 261–270
6. White HD, Aylward PEG. Huang Z et al. Mortality and Morbidity Remain High Despite Captopril and/or Valsartan Therapy in Elderly Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, Heart Failure, or Both After Acute Myocardial Infarction Results From the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005;112:3391-3399
7. Bremner AD, Baur M, Oddou-Stock P en Bodin F. Valsartan: long term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertension* 1997; 19(8): 1263-1285
8. Malacco E, Vari N, Capuano V et al. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Comparison of Valsartan and Amlodipine in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients: The Val-Syst Study. *Clin. Therapeutics* 2003;25(11):2765-2780
9. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863–868
10. Ogiwara T, Saruta T, Rakugi H et. al. Target Blood Pressure for Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010; 56: 196-202
11. Yano Y, Rakugi H, Bakris GL et. al. On-Treatment Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Older Adults With Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* 2017; 69: 220-227
12. Duprez DA, Weintraub HS, Cushman WC et. al. Effect of valsartan, hydrochlorothiazide, and their combination on 24-h ambulatory blood pressure response in elderly patients with systolic hypertension: a ValVET substudy. *Blood Pressure Monitoring* 2011; 16: 186–196
13. Wu F, Wang HY, Wang LJ et. al. Valsartan Decreases Platelet Activity and Arterial Thrombotic Events in Elderly Patients with Hypertension. *Chin. Med. J.* 2015; 128(2): 153-158
14. 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
15. Sioufi A, Marfi F en Jaouen A et al. The Effect of Age on the Pharmacokinetics of Valsartan. *Biopharm. Drug Dispos.*1998; 19: 237–244
16. Prasad P, Yeh C, Gurrieri P, Glazer R en McLeod J Pharmacokinetics of Multiple Doses of Valsartan in Patients With Heart Failure. *J. of Cardiovasc. Pharmacol.* 2002;40:801–807

17. Neutel JM, Bedigian MP. Efficacy of valsartan in patients aged > or =65 years with systolic hypertension. Clin Ther. 2000 Aug;22(8):961-9.
18. Baruch L, Glazer RD, Aknay N, Vanhaecke J, Heywood JT, Anand I et al. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J. 2004 Dec;148(6):951-7.
19. Erasmus MC en stichting Healthbase; Geneesmiddelen bij levercirrose. [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/angiotensine-ii-antagonisten/> [Accessed 10th February 2025]
20. Pletfiches | VZA; [Internet] Available from: <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> [Accessed 21st May 2025]
21. 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.