

Nefrologie/ Cardiovasculaire aandoeningen

Gebruik en veiligheid van ACE-remmers en AII-antagonisten in een oudere populatie

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten worden zeer vaak voorgeschreven, maar worden ze ook correct gebruikt? Vooral bij ouderen kan het niet naleven van de richtlijnen over de veiligheid belangrijke gevolgen hebben. We brengen verslag uit van een onderzoek in een Brussels ziekenhuis. Daarin namen we onder de loep hoe deze geneesmiddelen bij 75-plussers werden toegepast. Aan de hand van onze bevindingen formuleren we enkele aanbevelingen voor een goed en veilig voorschrijfgedrag.

S. De Breucker
F. Collart

Commentaar:
C. Swine

Indicaties voor ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten

De ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten – of AII-antagonisten – hebben hun doeltreffendheid in een aantal indicaties ruimschoots bewezen: arteriële hypertensie; myocardinfarct met linkerventrikeldisfunctie en systolisch hartfalen; diabetische en niet-diabetische nefropathie.¹⁻⁸ Figuur 1 geeft het werkingsmechanisme weer van de twee klassen van geneesmiddelen. In klinische *trials* werden ACE-remmers en AII-antagonisten in deze verschillende indicaties vooral onderzocht bij patiënten van gemiddeld 65 jaar.

Zowel huisartsen als specialisten schrijven deze medicijnen nog te weinig voor bij oudere patiënten. De voorgeschreven doses zijn bovendien vaak niet adequaat: soms worden te lage doses toegediend voor een optimale werkzaamheid, soms wordt een te hoge

dosering gebruikt bij een verminderde nierfunctie.^{9,10}

Angiotensine II heeft een vaatvernauwend effect op de efferente arterioli en handhaaft daarmee de perfusie van de glomeruli. Medicamenteuze inhibitie van angiotensine II kan dan ook leiden tot hypoperfusie van de nieren, met acuut nierfalen tot gevolg. Verschillende factoren kunnen hiertoe bijdragen. De belangrijkste zijn dehydratie en sepsis. NSAID's oefenen een vaatvernauwende activiteit uit op de afferente arterioli.¹² Tabel 1 geeft een overzicht van factoren die een acuut nierfalen bij behandeling met ACE-remmers en AII-antagonisten in de hand kunnen werken.

Bij het voorschrijven van ACE-remmers of AII-antagonisten moet eerst het serumcreatinine worden bepaald. Het serumcreatinine zelf is geen betrouwbare indicator van de nierfunctie, vooral niet bij gevorderd nierfalen. Maar deze waarde kan wor-

den gebruikt om, met de formule van Cockcroft en Gault (zie figuur 2), de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) te berekenen. Een stijging van het serumcreatinine met meer dan 30% onder behandeling kan erop wijzen dat de glomeruli nog onvoldoende bevoeid worden.¹¹

Bij een onverklaarde stijging van het serumcreatinine onder ACE-remmers of AII-antagonisten moet altijd worden gedacht aan een nierarteriestenose: in het geval dat de glomeruli door proximale stenose onvoldoende bloed krijgen, en wanneer de vasoconstrictie van de efferente arterioli dan wordt tenietgedaan door toediening van ACE-remmers of AII-antagonisten, zal de GFR dalen.

Acuut nierfalen kan een al bestaande hyperkaliëmie verergeren, temeer omdat ACE-remmers en AII-antagonisten zelf de serumconcentratie van kalium verhogen door inhibitie van de aldosteronsecretie. NSAID, aldoste-

ACE-remmers (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) – antihypertensiva (*antihypertensive agents*)
angiotensine-II-receptorantagonisten – nierarteriestenose (*renal artery obstruction*) – ouderen (*aged – aged, 80 and over*)

ronantagonisten en kaliumsparende diuretica versterken het kaliumverhogende effect van ACE-remmers en AII-antagonisten. Het serumkalium moet bij patiënten die met ACE-remmers of AII-antagonisten worden behandeld, dan ook goed worden gevolgd.

Een onderzoek naar het gebruik van ACE-remmers en AII-antagonisten

We hebben in een Brussels ziekenhuis een epidemiologisch onderzoek verricht naar het gebruik van ACE-remmers en AII-antagonisten bij oudere patiënten die daar werden opgenomen. In de dienst interne geneeskunde kwamen tijdens de periode dat ons onderzoek liep, 693 patiënten binnen. Daarvan waren er 304 ouder dan 75 jaar. Bij deze oudere populatie registreerden we de volgende gegevens: de reden van opname, de cardiovasculaire voorgeschiedenis en risicofactoren, en de cardiovasculaire medicatie die ze thuis gebruikten.

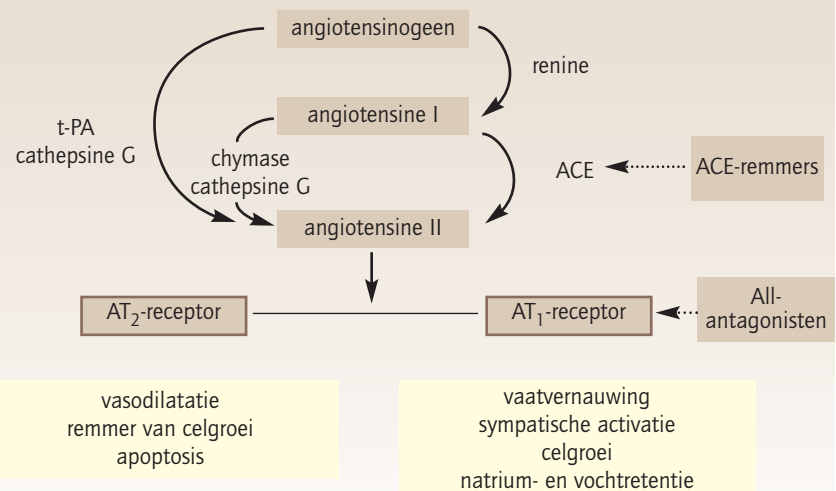
Bij de patiënten die ACE-remmers of AII-antagonisten kregen, gingen we na welk middel was voorgeschreven en in welke dosering. We berekenden de GFR met de formule van Cockcroft en Gault om na te gaan of de dosering aan de nierfunctie aangepast was volgens de aanbevelingen van de producent. De geneesmiddelenproducenten raden aan de dosis met de helft te verminderen als de creatinineklaring lager is dan 60 milliliter per minuut. Bij de patiënten behandeld met ACE-remmers of AII-antagonisten werd ook een dopplerechografie van de nierslagaders uitgevoerd om een nierarteriestenose op te sporen: een stenose wordt als significant beschouwd als het lumen van de slagader meer dan 60% nauwer is dan zijn initiële doormeter.

Van de 304 patiënten waren er 150 van het vrouwelijke geslacht (68%). Bij 220 patiënten waren er cardiovasculaire antecedenten aanwezig. Tabel 2 vat

Tabel 1
Risicofactoren voor acuut nierfalen bij patiënten onder ACE-remmers en AII-antagonisten

- nierarteriestenose
- polycystische nieren
- gedaald circulerend volume: dehydratie, actieve bloeding, ...
- NSAID-gebruik
- behandeling met tacrolimus, ciclosporine
- sepsis

Naar: Palmer BF. Current Concepts: Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. NEJM 2002;347:1256-61.



Figuur 1 – Het werkingsmechanisme van ACE-remmers en AII-antagonisten.

mannen:

$$\text{glomerulusfiltratiesnelheid (ml/min)} = \frac{(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht}}{72 \times \text{serumcreatinine}}$$

vrouwen:

$$\text{glomerulusfiltratiesnelheid (ml/min)} = \frac{(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht}}{72 \times \text{serumcreatinine}} \times 0,85$$

Figuur 2 – Formule van Cockcroft en Gault om de glomerulusfiltratiesnelheid te berekenen.

Tabel 2

2

Cardiovasculaire voorgeschiedenis van de cohorte

N = 304	
cardiovasculaire aandoening	aantal patiënten (%)
hypertensie	199 (65,5)
ischemisch hartlijden	93 (30)
hartfalen	150 (68)

Tabel 3

3

Cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met een positieve cardiovasculaire voorgeschiedenis

N = 220	
cardiovasculaire risicofactor	aantal patiënten (%)
actief roken	19 (8,6)
hypercholesterolemie	58 (26,4)
type-1-diabetes	3 (1,4)
type-2-diabetes	41 (18,6)
obesitas	60 (27,3)

Tabel 4

4

Cardiovasculaire medicatie bij patiënten met een positieve cardiovasculaire voorgeschiedenis

N = 220	
geneesmiddelen	aantal patiënten (%)
calciumantagonisten	71 (32,3)
niet-kaliumsparende diuretica	45 (20,5)
bètablokkers	45 (20,5)
aldosteronantagonisten	71 (32,3)
centraal werkende antihypertensiva	9 (4,1)

de cardiovasculaire voorgeschiedenis samen en tabel 3 geeft de cardiovasculaire risicofactoren weer. Geen enkele patiënt had een voorgeschiedenis van chronisch nierfalen of proteïnurie.

ACE-remmers of AII-antagonisten werden genomen door 106 van de 220 patiënten (48%) met een positieve cardiovasculaire voorgeschiedenis. De meest voorgeschreven ACE-remmers waren – in dalende volgorde – lisinopril, captopril en perindopril. De meest voorgeschreven AII-antagonisten waren losartan, valsartan en irbesartan. Tabel 4 toont de andere, door deze patiënten gebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen.

De gemiddelde creatinineklaring van de patiënten onder ACE-remmers of AII-antagonisten bedroeg 39,75 ml/min (normale waarde 60-120 ml/min) en als gemiddelde serumkaliumwaarde vonden we 4,15 mEq/l (normale waarde: 3,5-4,5 mEq/l). Van de 106 patiënten die met ACE-remmers of AII-antagonisten werden behandeld, kregen er 56 (55%) een te hoge dosis in verhouding tot de nierfunctie. In dezelfde groep gebruikten 13 patiënten (12%) ook NSAID's. Drie procent van de patiënten die ACE-remmers of AII-antagonisten namen, werd in het ziekenhuis opgenomen wegens een complicatie van de therapie, namelijk acuut nierfalen met of zonder hyperkaliëmie.

Een dopplerechografie van de nierarteriën, uitgevoerd door een geroutineerd arts, bracht 20 unilaterale nierarteriestenosen aan het licht, dat is goed voor 32% van de patiënten die ACE-remmers of AII-antagonisten kregen. Bilaterale stenose of een unilaterale stenose op een solitaire functionele nier werd vastgesteld bij 8 patiënten, dat is 13% van deze groep. Bij geen enkele van deze patiënten was de stenose vóór ons onderzoek al bekend.

Figuur 3 toont het verloop van de creatinineklaring volgens de leeftijd in

onze populatie, bij de patiënten met en patiënten zonder een nierarterie-stenose.

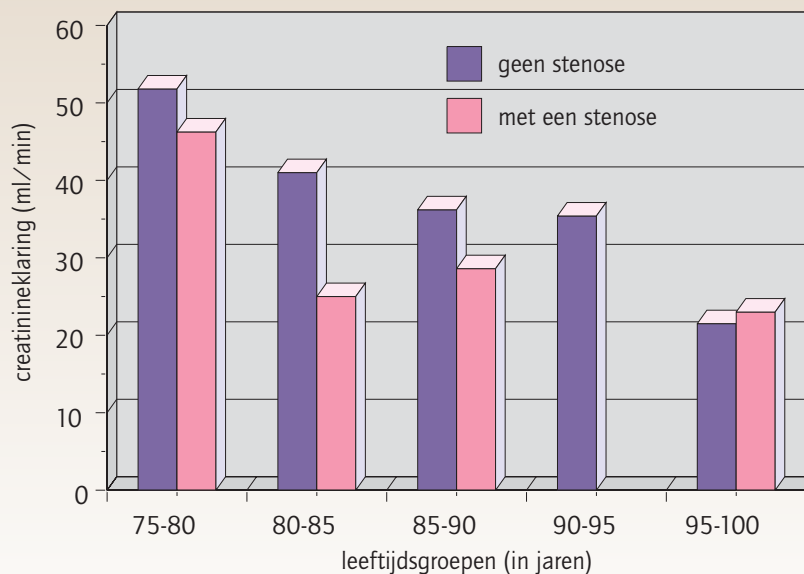
Bespreking

Onze resultaten bevestigen dat ouderen vaak getroffen worden door hart- en vaatziekten, daarbij in acht genomen dat de onderzochte groep voor twee derde uit vrouwen bestond. Het betrof hier ziekenhuispatiënten, wat het hoge percentage patiënten met hart- en vaatziekten mede kan verklaren.

Bijna de helft van de cardiovasculaire patiënten werd behandeld met ACE-remmers of AII-antagonisten. Die twee klassen van middelen worden dus frequent voorgeschreven bij oudere patiënten, vaak in combinatie met andere cardiovasculaire geneesmiddelen.

De nierfunctie lag gemiddeld laag in de onderzochte populatie, en in meer dan de helft van de gevallen werd een te hoge dosis van ACE-remmers of AII-antagonisten voorgeschreven. Vele patiënten namen tevens NSAID, die ook een ongunstig effect hebben op de nierfunctie.¹³ De drie patiënten, die werden opgenomen wegens acuut nierfalen, werden niet meegeteld bij het berekenen van de gemiddelde nierfunctie.

Er waren verschillende redenen om dopplerechografie te gebruiken voor het opsporen van een nierarterie-stenose. Dit onderzoek is goedkoop en niet-invasief, in vergelijking met de gouden standaard: arteriografie. Bij ouderen wordt invasief onderzoek in de mate van het mogelijke vermeden, temeer omdat deze patiënten vaak atherosclerose vertonen, wat een hoog risico van cholesterolembolie inhoudt. Daarenboven kunnen jodiumhoudende contraststoffen nefrotisch zijn als vóór het onderzoek niet voldoende vocht wordt toegediend.



Figuur 3 – Verloop van de creatinineklaring volgens de leeftijd in de onderzochte populatie.



De behandeling van hartfalen in de geriatrie

De literatuur geeft aan dat de doses van ACE-remmers en AII-antagonisten moeten worden aangepast aan de nierfunctie, die bij een oudere populatie vaak verminderd is. Een dopplerechografie wordt aanbevolen om nierarteriestenose op te sporen op het moment dat deze medicijnen worden voorgeschreven, of wanneer men vaststelt dat de nierfunctie onder deze behandeling achteruitgaat. Dat is een goede aanpak, maar een therapeutische test met progressieve doses van een ACE-remmer en met monitoring door laboratoriumonderzoek biedt een mogelijk alternatief.

Arteriële hypertensie en nierinsufficiëntie komen frequent voor bij geriatrische patiënten en moeten adequaat worden behandeld. De uitkomst van een PTA van nierarteriestenose is nog niet voldoende onderzocht en, voor zover ons bekend, zijn voor deze ingreep nog geen EBM-richtlijnen voorhanden. De arts zal de behandeling aan zijn patiënt aanpassen. Ook zal hij miskende of onderbehandelde gevallen van hartfalen opsporen – tamelijk frequent bij ouderen – en hier voor optimale therapie zorgen.

Wanneer patiënten met hartfalen op een 'optimale' combinatietherapie worden ingesteld – een ACE-remmer of AII-antagonist, lisdiureticum, bètablokker en spironolacton –, komt het erop aan de dosering van spironolacton laag te houden (12,5 tot 25 mg) om hyperkaliëmie te voorkomen. Hyperkaliëmie treedt vaak op bij toediening van 50 tot 100 mg spironolacton per dag (cfr. de literatuur in de bibliografie).

Bij het kiezen van de geneesmiddelen en het bepalen van de dosis kan men zich laten leiden door aanvullend onderzoek wanneer de klinische bevindingen niet volstaan. Adequaat voorschrijfgedrag betekent: niet overbehandelen om hyperkaliëmie te voorkomen – en evenmin onderbehandelen uit angst voor bijwerkingen.

C. Swine

Prof. dr. Christian Swine is diensthoofd geriatrie aan de Cliniques Universitaires UCL van Mont-Godinne.

Aanbevolen literatuur:

Van Pee D, Swine C. Elderly heart failure patients with drug-induced serious hyperkalemia. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:315-9.

Van Pee D, Swine C. Spironolactone in patients with heart failure. *N Eng J Med* 2000;342:133-4.

In tegenstelling tot bij een nierscintigrafie met captopril moet bij een dopplerechografie de toegediende ACE-remmer niet worden stopgezet vóór het onderzoek. De gevoeligheid en de specificiteit van scintigrafie en een echo-grafie zijn vergelijkbaar: de gevoeligheid bedraagt respectievelijk 78% en 83% en de specificiteit van beide onderzoeken bedraagt 81%.¹⁴ De enige beperking bij een dopplerechografie is overgewicht: de hyperechogene panniculus adiposus kan het signaal van de slagader maskeren.

Een MRI-arteriografie is een aantrekkelijke onderzoeksmethode,¹⁵ maar

deze techniek is veel minder toegankelijk. Bovendien mogen de patiënten geen metalen objecten zoals een pacemaker of een prothese in hun lichaam hebben.

We waren verrast door het hoge aantal miskende gevallen van nierarteriestenose in onze studie. Bilaterale nierarteriestenose bij patiënten die ACE-remmers of AII-antagonisten krijgen, leiden gemakkelijk tot terminaal nierfalen en hyperkaliëmie, ook wanneer er geen andere aandoeningen aanwezig zijn. Ouderen die in het ziekenhuis worden opgenomen, vertonen

bovendien meestal nog andere aandoeningen.

Conclusies

Op grond van onze bevindingen bevelen we aan een dopplerechografie van de nierarteriën uit te voeren bij ouderen die een achteruitgang van de nierfunctie vertonen na het starten van een ACE-remmer of een AII-antagonist in een dosis aangepast aan hun nierfunctie, en na uitsluiting van andere potentiële oorzaken van de achteruitgang van de nierfunctie zoals dehydratie, ernstige infectie met risico van sepsis en nefrotxische medicatie. De dopplerechografie moet worden uitgevoerd door een radioloog die veel ervaring heeft met de techniek.

We stelden in ons onderzoek bij oudere ziekenhuispatiënten vast dat ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten in deze populatie vaak worden gebruikt voor de behandeling van hart- en vaatziekten. De dosis blijkt, wanneer men de nierfunctie van deze kwetsbare patiënten berekent, evenwel dikwijls te hoog. Het bewijs: 3% van de ouderen in het ziekenhuis werd opgenomen wegens acuut nierfalen.

Dr. Sandra De Breucker deed op het moment van deze studie haar postgraduaat interne geneeskunde aan de Université Libre de Bruxelles (4e jaar).

Deze studie werd uitgevoerd onder de leiding van prof. dr. Frédéric Collart, diensthoofd interne geneeskunde van het Iris Zuid Netwerk, ziekenhuiscentrum Etterbeek-Elsene en stagemester voor interne geneeskunde aan de ULB.

Referenties:

- Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Kjeldsen SE, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*. *Hypertension* 1998;32(6):989-97.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley



AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349(9054):747-52.

3. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NET-WORK Investigators. *Eur Heart J* 1998;19(3):481-9.

4. Pitt D. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J* 1995;16 Suppl N:107-10.

5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-53.

6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.

7. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354(9176):359-64.

8. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertension* 2002, 20:125-30.

9. Forman DE, Chander RB, Lapane KL, Shah P, Stoukides J. Evaluating the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for older nursing home residents with chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(12):1550-4.

10. Gattis WA, Larsen RL, Hasselblad V, Bart BA, O'Connor CM. Is optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dosing neglected in elderly patients with heart failure? *Am Heart J* 1998;136(1):43-8.

11. Palmer BF. Current Concepts: Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *NEJM*;2002,347:1256-61.

12. Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, White AD, Shah IU. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 2001;94(10):512-4.

13. Seelig CB, Maloley PA, Campbell JR. Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAID therapy. *South Med J* 1990;83:1144-8.

14. Kaplan-Pavlovic S, Nadja C. Captopril renography and duplex Doppler sonography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(2):313-7.

15. Leung D, Hoffmann U, Pfammatter T, et al. Magnetic Resonance Angiography versus Duplex Sonography for diagnosing renovascular disease. *Hypertension* 1999;33:726-31.

Sinds 1 maart 2004 wordt **tiotropium** (Spiriva®) terugbetaald voor de behandeling van matig tot ernstig COPD – combinatie met β_2 -mimetica is mogelijk. Tiotropium blokkeert de M3-receptoren – een van de cholinerge muscarinereceptoren – in de longen en bewerkstelligt een langdurige bronchodilatatie. Tiotropium wordt toegediend met een droogpoederinhalator, één dagelijkse toediening volstaat. Tiotropium voor de behandeling van COPD-patiënten werd in verschillende trials vergeleken met placebo, maar ook met ipratropium (een kortwerkend inhalatieanticholinergicum), en salmeterol (een langwerkend β_2 -mimeticum). Tiotropium verbetert de dyspneuklachten en inspanningstolerantie; het verbetert de levenskwaliteit beter dan placebo of dan een langwerkend β_2 -mimeticum. Tiotropium als onderhoudsbehandeling vermindert het aantal exacerbaties ten opzichte van placebo, en van ipratropium. Dat heeft een kostenbesparend effect, zoals bleek uit een recente (Belgische) studie.*

COPD is één van de belangrijkste oorzaken van mortaliteit en invaliditeit. In België zouden naar schatting 10% van de personen ouder dan 50 jaar een zekere mate van COPD hebben. Bij naar schatting driekwart van de COPD-patiënten zou de aandoening niet gediagnosticeerd zijn. Nochtans zou een vroegtijdige diagnose de kosten voor ziekenhuisopname kunnen drukken. Vaak wordt ook verkeerdelijk de diagnose van astma gesteld, hoewel de behandeling van de twee aandoeningen erg verschillend is. COPD treedt vooral op bij rokers ouder dan 40 jaar. Naast roken is ook blootstelling aan sommige chemische stoffen, vaak bij de beroepsuitoefening, een risicofactor.

* Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJ; Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002 Feb;19(2):209-16.

Coruno® 42 tabletten (16 mg molsidomine met verlengde afgifte), aangewezen als profylactische behandeling en langetermijntherapie van angina pectoris, is voortaan ook beschikbaar in een kalenderverpakking van 42 niet-deelbare tabletten. Coruno® 42 tabletten wordt terugbetaald volgens categorie B.

Informatie: 02/370.46.12 of nico.wijnants@pharma.therabel.com.