

Geneesmiddelenbrief

Formul R info

Uitgave van de Werkgroep RVT Formularium
Jaargang 16 • nr 1 • februari 2009

Afgiftekantoor Gent X
P 408505
verschijnt 5 x per jaar (februari, april, juni, september, november)

Ouderen en nierfunctie

Inleiding

Het opzet van deze Geneesmiddelenbrief is tweërlei: enerzijds het verduidelijken van de (fysiologische) veranderingen die zich met het verouderen in de nierfunctie voordoen, anderzijds het bespreken van de negatieve en positieve invloeden van geneesmiddelen op de nierfunctie en de gevolgen hiervan op hun gebruik en dosering. Nierinsufficiëntie en de aanpak ervan als dusdanig komt hier niet aan bod maar het zal duidelijk worden dat een normaal verouderingsproces vaak gepaard gaat met een dergelijke afname van de nierfunctie dat er volgens de geldende definities sprake is van nierinsufficiëntie.

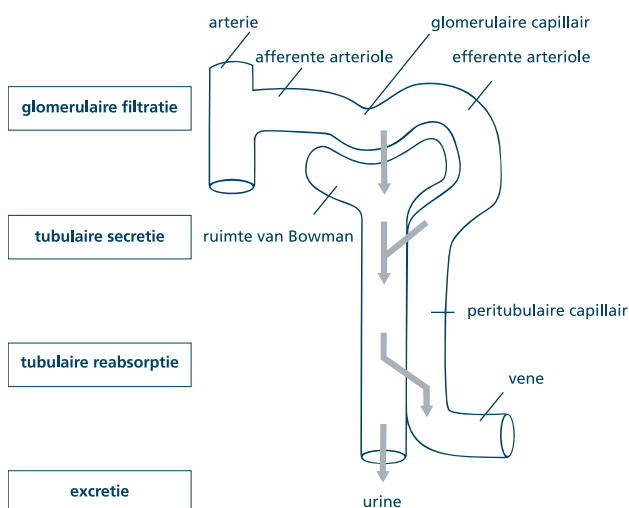
Inhoudsopgave

1. Fysiologie van de nier.....	1
2. Veranderingen in de nierfunctie bij het verouderen.....	2
3. Gevolgen van de verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van geneesmiddelen.....	3
4. Praktische implicaties van de verminderde nierfunctie bij het voorschrijven van geneesmiddelen.....	4
5. Invloed van medicatiegebruik op de nierfunctie.....	5

1. Fysiologie van de nier

De nier speelt een rol in volgende processen:

- **Eliminatie** van eindproducten van het metabolisme, via een systeem van glomerulaire filtratie, tubulaire secretie, tubulaire reabsorptie en tenslotte excretie; (zie fig. 1)
- De **water- en ionenhuishouding**: regeling van volume, osmolaliteit (en ionaire samenstelling van het extracellulaire milieu).
- **Endocrinologische** functies: productie van renine, angiotensine II (ATII), erythropoïetine (EPO), vitamine D-hydroxylatie, ... Deze endocrinologische rol van de nierfunctie is aldus belangrijk voor de bloeddrukregeling via het renine-angiotensinesysteem, aanmaak van rode bloedcellen, het omzetten van vitamine D₂ en vitamine D₃ in hun actieve metaboliet 1,25-dihydroxycholecalciferol (of calcitriol)¹.



(fig. 1)
Naar: Leybaert L.²

2. Veranderingen in de nierfunctie bij het verouderen

Bij het ouder worden vertraagt de eliminatie door de nieren: de renale doorbloeding vermindert (a rato van ongeveer 1% per jaar na de leeftijd van 50 jaar) en ook de glomerulaire filtratie neemt af³. Daarom is het inschatten van de nierfunctie bij ouderen zeer belangrijk.

De nierfunctie kan op verschillende manieren worden gemeten.

Algemeen wordt aangenomen dat de **serumcreatinineconcentratie** alleen geen goede maatstaf is voor de nierfunctie omdat de waarde niet gestandaardiseerd is en niet vergelijkbaar tussen laboratoria⁴. De serumconcentratie van creatinine is de resultante van de afbraak van creatinefosfaat in de spieren, van wat via de voeding wordt opgenomen en de eliminatie via de nieren. Bij ouderen kan het serumcreatinine ook misleidend normaal zijn, door verlaagde creatinineproductie als gevolg van de verminderde spiermassa⁵ of ook ten gevolge van malnutritie⁶.

De **nierklaring of clearance** (een maat voor het fractioneel verlies van een opgeloste stof per tijdseenheid of die hoeveelheid plasma waaruit per tijdseenheid een opgeloste stof volledig verdwenen is) daalt met ouder worden (en is bij vrouwen lager dan bij mannen op alle leeftijden)⁷. Deze waarde is beter bruikbaar als maatstaf voor de nierfunctie dan de serumcreatinineconcentratie (zie fig. 2) en bij het bepalen van de ernst van nierinsufficiëntie³.

In praktijk gebruikt men de creatinineclearance, omdat creatinine in de nier niet gereabsorbeerd wordt en slechts in zeer geringe mate gesecreteerd. (zie Noot 1)

Normale waarden (creatinineclearance):

- 95-145 ml/min (mannen)
- 75-115 ml/min (vrouwen)

Lichte nierinsufficiëntie: 50-70 ml/min

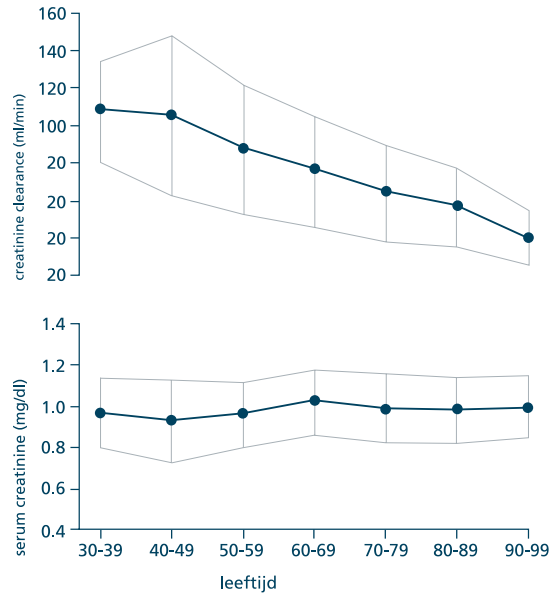
Matige nierinsufficiëntie: 25-50 ml/min

Ernstige nierinsufficiëntie: < 25 ml/min⁸

Een exacte creatinineclearance kan bepaald worden via een 24-uren urinecollectie. Dit is een omslachtige procedure en soms moeilijk uitvoerbaar.

De Cockcroft-Gault-formule (uit 1976) laat toe om een schatting van de creatinineclearance te maken op basis van serumcreatinine, leeftijd, gewicht en geslacht: (Noot 1)

Het gebruik van de Cockcroft-Gault-formule kan leiden tot een onderschatting van de nierfunctie bij de (ambulante) 60-plussers. Anderzijds zou deze formule de nierfunctie bij de 'frail elderly' in rusthuizen eerder overschatten⁹.



(fig. 2)

Naar: Mühlberg W.¹⁰

De **glomerular filtration rate (GFR) of glomerulaire filtratiesnelheid** wordt algemeen aanzien als de beste maatstaf voor de nierfunctie^{4,11,12}.

De GFR is de hoeveelheid vocht die vanuit de nierglomerulus per tijdseenheid gefilterd wordt tot in het kapsel van Bowman. Een normale waarde voor mannen is 130ml/min/1,73m² en voor vrouwen 120 ml/min/1,73m².¹² 1,73m² is de gemiddelde lichaamsoppervlakte. De GFR daalt (vanaf de leeftijd van 30 – 40 jaar) met ongeveer 8ml/min/decade¹³. De GFR kan op een betrouwbare manier geschat worden ('estimated Glomerular Filtration Rate' (eGFR)) door het gebruik van een formule (de MDRD-formule) waarbij met leeftijd, geslacht en serumcreatinine rekening wordt gehouden. (Noot 2)

De stadia van nierinsufficiëntie worden het meest in GFR uitgedrukt^{11,14-17}.

Stadium 1 of nierschade (minstens 2 opeenvolgende episodes van proteïnurie. Noot 3) met normale GFR: > 90 (ml/min/1,73m²)

Stadium 2 of Lichte nierinsufficiëntie: 60 - 89

Stadium 3 of Matige nierinsufficiëntie: 30 - 59

Stadium 4 of Ernstige nierinsufficiëntie: 15 - 29

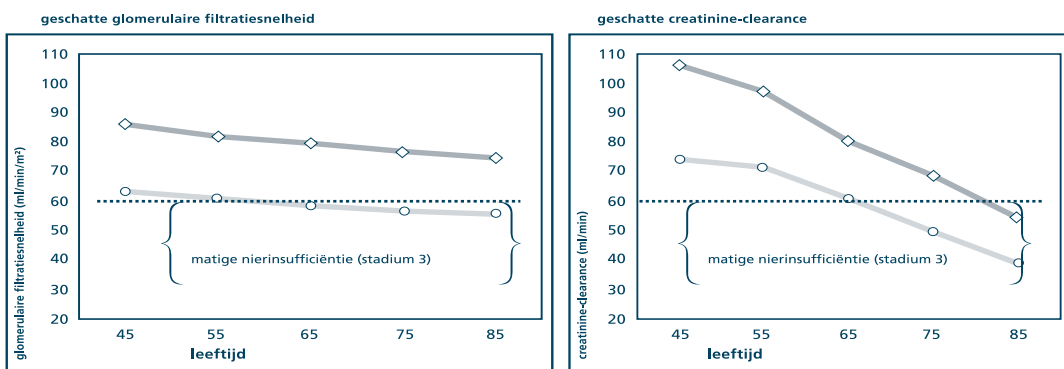
Stadium 5 of Nierfalen: < 15

De MDRD-formule geeft een meer betrouwbaar idee van de nierfunctie dan de Cockcroft-Gault-formule, vooral bij obesen en ouderen. Het verschil in uitkomst tussen beide vergelijkingen is echter doorgaans niet meer dan 10 tot 20% (voor het inschatten van de nierfunctie). Dit is zeer vermoedelijk niet relevant, zelfs niet voor middelen met een nauwe therapeutische breedte⁹. In die zin kan het bepalen van de creatinineclearance voor de courante klinische praktijk volstaan¹⁸. De klinische laboratoria geven doorgaans n.a.v. het bepalen van het serumcreatinine de GFR-waarde aan op basis van de MDRD-formule.

De FDA raadt het gebruik van de Cockcroft-Gault formule als 'surrogaat' GFR-bepaling aan, indien er aanwijzingen zijn dat de dosages van geneesmiddelen zouden moeten aangepast worden¹⁹. Een probleem met de MDRD-formule is immers dat de Cockcroft-Gault methode wel rekening houdt met het gewicht en de MDRD-formule niet. Dit heeft voor gevolg dat deze laatste methode minder geschikt is om aan de nierfunctie aangepaste doses te berekenen²⁰ en maakt het ook moeilijk een waarde bekomen door de Cockcroft-Gault formule te vergelijken

met een MDRD bepaling, waardoor beide formules niet onderling verwisselbaar zijn (zie fig. 3)²¹.

Het serumcreatinine, de creatinineclearance en de glomerulaire filtratiesnelheid kunnen een idee geven van de nierfunctie. De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en in mindere mate de creatinineclearance zijn betrouwbare parameters. Beide waarden kunnen vrij nauwkeurig worden geschat door gebruik te maken van formules. De GFR daalt vanaf de vierde levensdecade met ongeveer 8ml/min/decade.



(fig. 3) Naar: Schwartz J.³

De linker tabel toont de eGFR berekend op basis van de MDRD-formule.

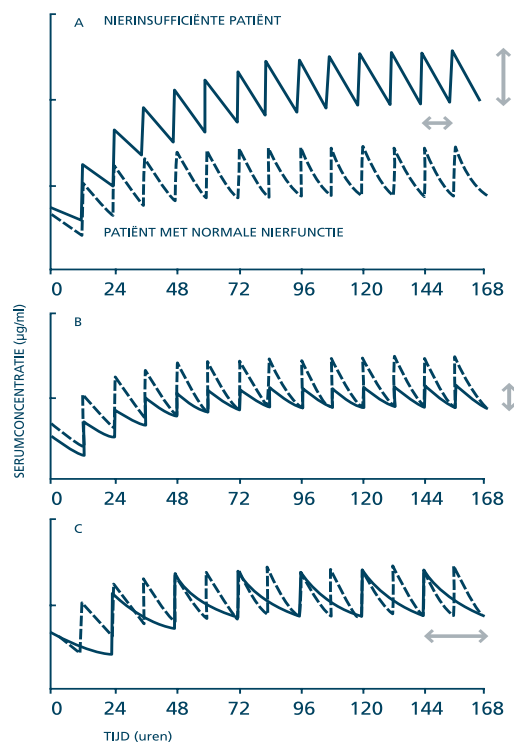
De rechter tabel toont de geschatte creatinineclearance op basis van de Cockroft en Gault methode. Deze figuur illustreert hoe de geschatte creatinineclearance de nierfunctie bij ouderen onderschat t.o.v. de eGFR. De lijn met open ruitjes bevat de waarden voor mannen, deze met de open cirkeltjes voor vrouwen.

3. Gevolgen van de verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van geneesmiddelen

Het elimineren van geneesmiddelen vermindert in samenhang met de daling van de creatinineclearance²². Naar schatting is bij de 'gemiddelde' minstens 65-jarige vrouw de GFR < 60 ml/min/1,73m². Dit is per definitie stadium 3 van chronische nierinsufficiëntie, waardoor met de dosering van medicatie moet worden rekening gehouden, omdat het halfleven ($t_{1/2}$) gaat toenemen^{17,23,24}. (zie Noot 4)

Bij een verlengd halfleven kan ofwel de dosis worden vermindert of het interval van het toedienen van het geneesmiddel worden verlengd om dezelfde serumconcentratie te bekomen. (zie fig. 4)

(fig. 4): A = toediening zonder dosisaanpassing; B = dosis per gift is vermindert; C = dosisinterval is verlengd
Naar: Wesseling H, et al.²⁵



4. Praktische implicaties van de verminderde nierfunctie bij het voorschrijven van geneesmiddelen

Onderzoek heeft aangetoond dat er te weinig dosis- of intervalaanpassingen gebeuren bij het gebruik van geneesmiddelen bij ouderen met een verminderde nierfunctie²⁶. Verschillende bronnen zoals standaardwerken of richtlijnen over farmacotherapeutische informatie (Martindale, British National Formulary, American Hospital Formulary System Drug Information, Drug Prescribing in Renal failure) geven dikwijls geen eensluidend advies aangaande het aanpassen van de dosering van geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie. Er worden zelfs geen uniforme definities gebruikt van wat verstaan wordt onder verminderde nierfunctie. Dit maakt deze bronnen voor klinisch gebruik vaak niet zeer geschikt. Ook blijven deze standaardwerken dikwijls zeer vaag over waarop hun adviezen zijn gebaseerd²⁷. De aanbevelingen inzake dosis – of intervalaanpassingen zijn gebaseerd op extrapolaties voor de ‘algemene populatie’ van studies bij een zeer beperkt aantal personen²⁸.

Algemeen wordt aanvaard dat dosisaanpassingen noodzakelijk zijn voor geneesmiddelen die hoofdzakelijk (meer dan 60%)⁷ door de nieren worden geëxcreteerd en dit van zodra de creatinineclearance lager is dan 60ml/min²⁹.

Dosisaanpassing bij verandering in de nierfunctie is vooral van belang voor geneesmiddelen met een smalle farmacotherapeutische breedte. Typische voorbeelden hiervan zijn digoxine, lithium en aminoglycosiden²⁹⁻³¹.

Andere geneesmiddelengroepen²⁰ waarvan de dosering moet worden aangepast in functie van de nierfunctie zijn o.a.

- ACE-inhibitoren²⁹, atenolol, bisoprolol, sotalol²⁹, laag-moleculair heparines
- NSAID's, opioïden, dextromethorfan
- aluminiumbevattende antacida, ranitidine
- benzodiazepines, gabapentine, natriumvalproaat
- azoolderivaten, ciprofloxacin, sulfamethoxazol (in co-trimoxazol)
- allopurinol, colchicine
- glibenclamide, glimepiride, insuline en antivirale middelen zoals aciclovir, ganciclovir, famciclovir³²...

Voor SSRI's, thiazidediuretica, kaliumsparende diuretica en bisfosfonaten wordt aangeraden de dosis te verminderen of het product te vermijden indien de creatinineclearance < 30ml/min. De thiazidediuretica hebben overigens een verminderde werkzaamheid in dit geval²⁰. De dosis van lisdifenhydramine moet worden verhoogd bij gedaalde nierfunctie³³. De in cursief vermelde middelen of geneesmiddelengroepen werden voor het RVT-Formularium geselecteerd.

Voor onderstaande middelen geselecteerd in het RVT-Formularium worden onderstaande dosisaanpassingen voorgesteld. (Creatinine Clearance = CCl)

Geneesmiddel	Gewone dosis	CCI gedaald maar >50ml/min	CCI 10-50ml /min	CCI <10ml/min	Opmerkingen
Allopurinol	Tot 300mg/dag	75%	50%	25%	Verhoogd risico van overgevoeligheid, interstitiële nefritis
Ciprofloxacin	250-500mg 2 x per dag	100%	50-75%	50%	Verhoogd risico van intoxicatie (met gastro-intestinale, centraalnerveuze of orthopedische gevolgen)
Digoxine	0,0625-0,125 mg per dag	100%	25-75% op 36 uur	10-25% op 48 uur	Verhoogd risico van intoxicatie
Metformine	Tot 2250 mg/dag	50%	25%	Te vermijden	Verhoogd risico van intoxicatie, in het bijzonder lactaatacidose
Nitrofurantoïne (bij chronisch gebruik)	100mg 3 x per dag	Te vermijden	Te vermijden	Te vermijden	Perifere neuritis t.g.v. metabolieten
Spironolacton	25 mg/dag	100%	100%	Te vermijden	Hyperkaliëmie in het bijzonder bij diabetici
Co-trimoxazol	800/160 mg 2 x per dag	100%	Zelfde dosis om de 18 uur	1 x per dag	Verhoogd risico van hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie
Alendroninezuur	10 mg per dag of 70 mg per week	aanvaardbaar	Te vermijden indien CCl<30	Te vermijden	Te grote opstapeling van dit product in het bot
Ibuprofen	Max 2,4 g per dag	100%	Te vermijden indien CCl<30	Te vermijden	Gebruik de laagste dosis bij patiënten die minder dan 50 kg wegen
Ranitidine	150-300 mg per dag	75%	150 mg per dag	75 -150 mg per dag	Opstapeling en verhoogd risico van toxiciteit

Naar: Vrataric J.³⁴ en Bédard M.³⁵

Er wordt gesteld dat metformine best helemaal wordt vermeden indien de creatinineclearance < 60ml/min³². Het risico op lactaatacidose zou namelijk verhogen. Metformine wordt ongemetaboliseerd in de urine uitgescheiden. Bij nierfalen stapelt het zich op in het plasma³⁶. Nochtans blijkt lactaatacidose toch een vrij uitzonderlijk fenomeen te zijn, tenzij bij patiënten met acuut nierfalen of ernstig chronisch nierlijden³⁷. Daarom raden sommigen²⁰ aan het middel liefst niet te gebruiken indien de creatinineclearance < 30 ml/min, maar de dosis van 1g niet te overschrijden bij een clearance tussen 30 en 60 ml/min en van 2 g bij een clearance tussen 60 en 90 ml/min. Bovenstaande tabel geeft nog een ander advies.

In de tabel zijn opioïden, ACE-inhibitoren, benzodiazepines, colchicine, laagmoleculair heparines, insuline, bisoprolol, aciclovir, SSRI's en thiazidediuretica (middelen geslecteerd voor het RVT-Formularium) niet opgenomen. Voor deze middelen wordt in de wetenschappelijke bijsluiters aangedrongen op 'voorzichtigheid bij gebruik' of moet 'de dosering worden aangepast aan de hand van de reacties' bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zonder advies over concrete doseringen.

5. Invloed van medicatiegebruik op de nierfunctie

Geneesmiddelen kunnen op verschillende manieren de nierfunctie beïnvloeden, maar niet alleen op een negatieve manier.

5.1. Geneesmiddelen en nefrotoxiciteit^{38,39}

Risicofactoren voor door geneesmiddelen uitgelokte nefrotoxiciteit zijn: leeftijd hoger dan 60 jaar, bestaande verminderde nierfunctie (creatinine clearance < 60 ml/min), intravasculaire volumedepletie (bv. bij diarree, diuretica-gebruik, ...) diabetes, hartfalen en sepsis. Het risico op acuut nierfalen wordt groter naarmate er meer risicofactoren aanwezig zijn.

Geneesmiddelen zijn verantwoordelijk voor nagenoeg 20% van de gevallen van *acuut nierfalen*.

Er zijn **prerenale** oorzaken. Naar schatting krijgen de nieren ongeveer 25% van de output van het hart. Middelen die het circulerend volume verminderen (bv. diuretica – en dan vooral de lisdiuretica) kunnen de output van het hart verminderen en belemmeren op die manier de normale nierfunctie. Ook geneesmiddelen met een negatief inotropisch effect (betablokkers, verapamil) kunnen de output van het hart verminderen. Vasodilaterende middelen (zoals minoxidil en prazosine) kunnen, vooral indien ze gecombineerd zijn met lisdiuretica, ook de output van het hart negatief beïnvloeden.

Daarnaast zijn er ook **renale** oorzaken, waarbij we het onderscheid kunnen maken tussen mechanismen die de intrarenale circulatie veranderen en middelen die parenchymbeschadiging kunnen geven.

– Veranderingen in de *intraglomerulaire hemodynamica* (normaal: 120 ml plasma per minuut gefilterd doorheen de glomerulus = GFR). Door het moduleren van de druk in de afferente en efferente arteriole (zie fig. 1) blijft deze GFR gelijk en de urineproductie constant; prostaglandines spelen hierin een belangrijke rol (vasodilatatie van de afferente arteriole), naast angiotensine II (vasoconstrictie van de efferente arteriole). Dit houdt in dat geneesmiddelen met een anti-prostaglandine-effect (zoals bv. NSAID's, ook de COX-2-selectieve)⁴⁰ of met een anti-angiotensine-II-activiteit (zoals de ACE-inhibitoren)

kunnen interfereren in het autoreguleringsysteem van de nier. Ze zorgen voor een afname van de filtratiedruk in de glomerulus, met een verminderde GFR tot gevolg.

- *Tubulaire cellen* spelen een rol in het concentreren en reabsorberen van het glomerulair filtraat. Dit stelt hen bij uitstek bloot aan hoge concentraties van geneesmiddelen. Dit kan het geval zijn bij het gebruik van bv. aminoglycosides, antiretrovirale middelen, cisplatinum, contraststoffen, zoledroninezuur.
- Geneesmiddelen kunnen een *inflammatie* uitlokken t.h.v. de glomerulus, tubulaire cellen en het interstitiële weefsel. Zo kunnen bv. lithium, NSAID's, propylthiouracil, pamidroninezuur *glomerulonefritis* veroorzaken. *Acute interstitiële nefritis* kan aanzien worden als een vorm van allergische reactie en kan worden uitgelokt door allopurinol, bèta-lactamantibiotica, chinolones, aciclovir, lis- en thiazidediuretica, NSAID's, fenytoïne, PPI's (in het bijzonder omeprazol en lansoprazol) en ranitidine. *Chronische interstitiële nefritis* wordt minder dan de acute vorm door geneesmiddelen uitgelokt. De aandoening wordt soms in verband gebracht met cyclosporine, tacrolimus, lithium en analgetica zoals aspirine, paracetamol en NSAID's ('analgetica nefropathie' bij zeer langdurig gebruik). Er is nog steeds geen duidelijkheid over de invloed van het langdurig gebruik van aspirine en paracetamol (of de combinatie van beide) op de nierfunctie⁴¹.
- Sommige geneesmiddelen kunnen *kristallen* vormen die onoplosbaar zijn in menselijke urine. Deze kristallen kunnen neerslaan, meestal t.h.v. het lumen van de distale tubulus. Hierdoor treedt een belemmering op die een interstitiële reactie kan uitlokken. Geneesmiddelen zoals antibiotica (ampicilline, ciprofloxacine), antivirale middelen (aciclovir, ganciclovir), methotrexaat, ... kunnen dit veroorzaken. Dit fenomeen is onder meer afhankelijk van de urinaire pH en van de concentratie van het geneesmiddel in de urine. Zo lopen bv. patiënten met een daling van het plasmavolume een hoger risico.
- Statines kunnen *rhabdomyolyse* veroorzaken (0,44 gevallen per 10.000 personen-jaren behandeling). Rhabdomyolyse is een beschadiging van (skeletal)spieren waarbij door lyse myoglobine en creatinekinase vrijkomt in het serum. Myoglobine kan de nier beschadigen door rechtstreekse toxiciteit, door tubulaire obstructie en

verandering in de GFR. Geneesmiddelen kunnen aanleiding geven tot rhabdomyolyse ofwel rechtstreeks door een toxisch effect op de spiercellen, ofwel onrechtstreeks door de spiercellen gevoeliger te maken voor schade. Ook alcoholgebruik of een trauma (bv. een val waarbij het slachtoffer zeer lang in dezelfde houding blijft liggen, waardoor compressie van de spieren optreedt) kunnen rhabdomyolyse uitlokken.

- Geneesmiddelen zoals clopidogrel, ticlopidine, cyclosporine, kinine, ... kunnen *thrombotische micro-angiopathie* veroorzaken (zoals bij thrombotische trombocytopenische purpura) waardoor nierschade kan optreden.

5.2. Geneesmiddelen en nefroprotectie

Geneesmiddelen kunnen ook een nierbeschermend effect hebben.

In het bijzonder voor patiënten met *hypertensie* (al dan niet met diabetes) werd dit aangetoond. Het blijft een discussiepunt of het nefroprotectief effect te wijten is aan het specifieke antihypertensieve geneesmiddel zelf dan wel aan de bloedverlaging als dusdanig.

Een meta-analyse⁴² waarbij zowel studies met diabetici als met niet-diabetici waren opgenomen toont een gunstig effect aan van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten op het optreden van nierfalen bij patiënten met *hypertensie*.

Een subgroepanalyse⁴³ van de ALLHAT-studie (die in zijn geheel ook bij de meta-analyse van Casas was opgenomen) kon geen verschil in nierbeschermend effect aantonen tussen chloortalidon, amlodipine of lisinopril. Er is zeer weinig onderzoek gebeurd met andere antihypertensiva dan ACE-inhibitoren en sartanen in dit verband.

In de *preventie van micro-albuminurie bij diabetici* met een *normale nierfunctie* hebben enkel ACE-inhibitoren, al dan niet in combinatie met een diureticum, bewezen werksamer te zijn dan placebo. Dit werd zowel bij hypertensieve als bij normotensieve patiënten aangetoond⁴⁴. Andere antihypertensiva werden hiervoor (t.o.v. placebo) niet onderzocht.

In grote vergelijkende studies tussen ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten, diuretica en β -blokkers werden geen relevante verschillen in de preventie van nierlijden bij *diabetici* aangetoond⁴⁴. Een bijkomend nierbeschermend effect bij *hypertensieve diabetici* van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten boven andere antihypertensiva is niet bewezen. Eerder werd gesteld dat deze middelen door hun invloed op de glomerulaire vaatweerstand het best de intraglomerulaire druk konden verlagen en hierdoor het meest efficiënt de proteïnurie kunnen verminderen¹, maar dit staat dus niet onomstotelijk vast.

ACE-inhibitoren en sartanen kunnen, in vergelijking met placebo, de progressie van een *bestaande micro-albuminurie* tegengaan. Geen van beide producten is hierbij superieur^{4,44}. Een strikte bloeddrukregeling (met om het even welk antihypertensivum) kan, bij type 2-diabetici de evolutie naar macro-albuminurie tegengaan⁴⁵.

Bij patiënten met *verhoogde bloeddruk* en *niet diabetisch nierlijden* is er evidentie dat bepaalde ACE-inhibitoren (enalapril, fosinopril, ramipril) de progressie naar terminaal nierfalen vertragen. Mogelijk zijn de ACE-inhibitoren daarbij doeltreffender dan andere antihypertensieve middelen, maar dit is niet duidelijk¹.

De referentielijst kan geraadpleegd worden op de website: www.formularium.be

Noot 1:

De inulineclearance is in principe de ideale manier om de glomerulaire filtratie te meten. Inuline is een fructosepolymeer dat vrij doorheen de nierglomerulus filtreert, zonder dat er reabsorptie, secretie of metabolisering optreedt. De clearance van inuline is gelijk aan de glomerulaire filtratie. Maar het meten van de inulineclearance is omslachtig en tijdrovend. Het gebruik van een endogene substantie, zoals het creatinine, is daarom te verkiezen⁶.

De Cockroft-Gault formule: creatinine clearance (ml/min) = [(140 - leeftijd) x gewicht kg / 72 x serumcreatinine mg/100ml] x (0,85 bij vrouwen). Voor het berekenen van de 'corrected creatinine clearance' wordt rekening gehouden met de lichaamsoppervlakte. Deze is gemiddeld 1,73 m². De formule:

$$C_{Cr - corrected} = \frac{C_{Cr} \times 1.73}{BSA}$$

C_{Cr} = creatinineclearance; BSA = body surface area (deze kan berekend worden op basis van lengte en gewicht).

Noot 2:

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (1999): eGFR (ml/min/1,73m²) = 186 x (serumcreatinine)^{-1,154} x leeftijd^{-0,203} x (0,742 bij vrouwen) x (1,212 bij kleurlingen). (Dit is de oorspronkelijke formule⁴⁶). Er werd ondertussen verdere verfijning nagestreefd²¹.

Noot 3:

Proteïnurie wordt (door de Amerikaanse National Kidney Foundation) gedefinieerd als een urinaire ACR \geq 30mg/mmol of PCR \geq 50 mg/mmol (ACR = albumine-creatinine ratio; PCR = proteïne-creatinine ratio; hierbij is een ACR van 30 mg/mmol en een PCR van 50 mg/mmol ongeveer gelijk aan een proteïnurie van 0,5 g/24h) Het gebruik van ACR of PCR (op ochtendurine) laat toe om geen gebruik te moeten maken van de soms belastende 24 uren urinecollectie.

Noot 4:

$t_{1/2} = 0,693 \times V_D / \text{Clearance}$; (V_D is het distributievolumen van een geneesmiddel d.i. de hoeveelheid van het geneesmiddel aanwezig in het lichaam gedeeld door de concentratie van dit geneesmiddel in het bloed of plasma per kg lichaamsgewicht)⁷.

Acetylsalicylzuur voor de primaire preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij personen met type 2-diabetes

Over de rol van acetylsalicylzuur in de primaire preventie van hart- en vaatziekten is er controverse. Verschillende grote trials hebben geen statistisch significant effect aangetoond van acetylsalicylzuur op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Wel konden effecten aangetoond worden op secundaire eindpunten of na subgroepenanalyse (bv. niet-fataal AMI bij mannen (Physician's Health Study), CVA bij vrouwen (Women's Health Study)). Op basis hiervan wordt acetylsalicylzuur zonder veel evidentie in vele guidelines ook aangeraden voor de primaire cardiovasculaire preventie bij personen met een verhoogd cardiovasculair risico.

Personen met type 2-diabetes hebben een verhoogd cardiovasculair risico. In de meeste recente guidelines voor de behandeling van type 2-diabetes wordt primaire cardiovasculaire preventie met acetylsalicylzuur aangeraden¹. Er zijn echter weinig gegevens uit gerandomiseerd onderzoek die het routinematig voorschrijven van aspirine aan type 2-diabetici ondersteunen¹. Ook twee recente RCTs, die hieronder kort besproken worden, kunnen geen significant protectief effect aantonen van acetylsalicylzuur op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

De Schotse POPADAD-trial (Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes), een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT (n=1276, gemiddelde follow up 4,37 jaar), ging het protectief effect na van laaggedoseerd acetylsalicylzuur (100 mg/d), al dan niet in combinatie met vitamine E, op het ontwikkelen van cardiovasculaire events bij personen met type 1- of type 2-diabetes mellitus. Op de primaire eindpunten (elk atherosclerotisch event en cardiovasculaire mortaliteit) werd er geen significant verschil gevonden tussen acetylsalicylzuur en placebo (respectievelijk HR 0,98 (95%BI: 0,76 tot 1,26) en HR 1,23 (95%BI: 0,79 tot 1,93)). Er was geen significant verschil in de frequentie van ongewenste effecten².

De Japanse JPAD-trial (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) is een enkel blinde, open-label RCT (n=2539, gemiddelde follow up: 6,7 jaar) ter evaluatie van het preventief effect van laaggedoseerd acetylsalicylzuur (81 of 100 mg/d) op het ontstaan van cardiovasculaire events bij personen met type 2-diabetes. Er werd geen significant verschil gezien voor het primaire eindpunt (elk atherosclerotisch event) tussen de aspirine en de niet-aspirine groep (HR 0,80 (95%BI 0,58 tot 1,10)). Wel waren er significant meer overlijdens ten gevolge van CVA en AMI in de niet-aspirine groep (HR 0,10; 95%BI: 0,01 tot 0,79), maar er was geen significant verschil in "all-cause-mortality" (HR 0,90; 95%BI: 0,57 tot 1,14). Er werden meer ongewenste effecten gezien in de aspirine-groep³. Deze trial is methodologisch niet zo sterk als de voorgaande.

Er is dus nog steeds geen evidentie voor het routinematig voorschrijven van laaggedoseerd acetylsalicylzuur in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij personen met type 2-diabetes. Twee zeer grote trials, die wellicht meer klaarheid over dit onderwerp zullen kunnen brengen zijn nog lopende: ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) en ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes).

1. Walsh M, Spurling G. Aspirin in type 2 diabetes: is there any evidence? *BMJ* 2008; 337: 1163-1165.
2. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: 1030-1034. Met editoriaal in: Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2008; 337: 1005-1006. Met commentaar in Elwood P. Don't stop taking aspirin. *BMJ* 2008; 337: 1186-1187.
3. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 300: 2134-2141. Met editoriaal in: Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *JAMA* 2008; 300: 2180-2181.

Ginkgo biloba bij dementie

Dementie is een belangwekkend probleem en treft meer dan 5 miljoen inwoners van de VS.

Ginkgo biloba, een geneesmiddel op basis van planten, wordt gebruikt bij problemen van cognitie en geheugen. Het zou werken als antioxidans en ook als een anti-amyloid aggregans.

In een studie¹ wordt volgens de criteria van een prospectieve RCT, de werkzaamheid getest van *G biloba* versus placebo op de incidentie van dementie ('all-cause' dementie en Alzheimer dementie- AD) bij ouderen boven 75 jaar met een normale cognitie of licht verlaagde cognitie (mild cognitive impairment - MCI).

De studie liep in vijf Amerikaanse academische centra tussen 2000 en 2008 met een gemiddelde follow-up van 6,1 jaar. De vrijwilligers hadden bij aanvang van de studie een normale cognitie (84%) of een MCI (16%). 3069 deelnemers werden gerandomiseerd naar 120mg extract van *G biloba* tweemaal daags of placebo. De deelnemers werden om de 6 maanden geëvalueerd.

Na 6 jaar hadden in de actief behandelde groep 277 deelnemers dementie ontwikkeld versus 246 in de placebo-groep, een niet-significant verschil. Noch in de subgroep met bij aanvang normale cognitie, noch in de groep met MCI werd een effect van *G biloba* gevonden. De uitval was laag (6,3%) en de bijwerkingen waren in beide groepen vergelijkbaar en beperkt.

	G biloba	placebo	totaal	hazard ratio (95% BI)
	1545	1524	3069	
dementie (all-cause)	277	246	523	
dementie (all-cause) per 100 persoonsjaren	3,3	2,9		1,12 (0,94-1,33) niet significant (NS)
Alzheimer dementie/100 persoonsjaren	3,04	2,63		1,16 (0,97-1,39) NS
progressie normale cognitie tot dementie / 100 persoonsjaren	2,25	2,16		1,05 (0,84-1,30) NS
progressie MCI tot dementie / 100 persoonsjaren	9,82	8,68		1,13 (0,85-1,50) NS

Conclusie: Dit is de grootste en meest uitgewerkte studie om het effect van *G biloba* op de incidentie van dementie te evalueren. Uit deze studie blijkt dat *G biloba* de incidentie van dementie niet verlaagde bij bejaarden met een normale cognitie of met een 'mild cognitive impairment'.

1. DeKosky S, Williamson J, Fitzpatrick A et al. *Ginkgo biloba* for Prevention of Dementia. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008;300:2253-62.

Eindredactie: Jean Pierre Sturtewagen

Redactie: J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, J. Vandenhoven, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09/231 76 17

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Jubileumlaan 227, 9000 Gent; tel 09/266 35 44; fax 09/231 76 17; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.



Referenties

1. Anonymous. Protection renale par des médicaments. *Folia Pharmacotherapeutica* février 2003. www.cbip.be
2. Leybaert L. Fysiologie van de nier en water-/ionenhuishouding. Syllabus versie 2002-2003 Universiteit Gent.
3. Schwartz J. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:87-96.
4. Verpooten G. IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II: rénoprotecteurs? *Minerva* 2007;6:4-6.
5. CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments 2008. www.cbip.be
6. Anonymous. La formule de Cockcroft et Gault permet, par le calcul, une appréciation satisfaisante du débit de filtration glomérulaire. *Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance*. 2004;111:1-4.
7. Bressler R, Bahl J. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.
8. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ* 2002;166:473-7.
9. Verhave J, Kramers C, Wetzels J. Nieuwe formule leidt tot betere schattingen. *Pharmaceutisch Weekblad*. 5 oktober 2007;18-21.
10. Mühlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999;45:243-53.
11. Johnson C et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am Fam Physician* 2004; 70:1091-97.
12. Stevens L, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
13. Zhou X, Saxena R, Liu Z et al. Renal senescence in 2008: progress and challenges. *Int Urol Nephrol* 2008;40:823-39.
14. National Institute for Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Sept 2008. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG073FullGuideline.pdf>)
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. June 2008 (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>)
16. National Kidney Foundation. <http://www.kidney.org/>
17. Feehally J et al. Early detection of chronic kidney disease. *BMJ* 2008;337:845-7.
18. Nankivell B. Creatinine clearance and the assessment of renal function. *Aust Prescr* 2001;24:25-7.
19. Spruill W, Wade W, Cobb H. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:153-60.
20. Faull R. Prescribing in renal disease. *Austr Prescr* 2007;30:17-20.
21. Pedone C, Corsonello A, Incalzi R. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing* 2006;35:121-26.
22. Cusack B. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:274-302.
23. Anonymous. The patient, the drug and the kidney. *DTB* 2006;44:89-95.
24. Levey A, Coresh J, Balk E. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
25. Wesseling H, Neef C, de Graeff P.A. red *Algemene Farmacotherapie*. Het geneesmiddel in theorie en praktijk. Uitg. Bohn Stafleu Van Loghum 1999.
26. Papaioannou A, Clarke J, Campbell G et al. Assessment of adherence to renal dosing guidelines in long-term care facilities. *JAGS* 2000; 48:1470-3.
27. Vidal L, Shavit M, Fraser A et al. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38476.471088.3A (published 19 May 2005)
28. Aronoff G. [Letter] Dose adjustment in renal impairment. Response from Drug prescribing in renal failure. *BMJ* 2005;331:293-4.

29. Aronow W, Frishman W, Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly. *Cardiology in review*. 2007;15:195-215.
30. Aspinnall S, Sevick M, Donohue J et al. Medication errors in older adults: a review of recent publications. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:75-84.
31. Jansen P. Valkuilen bij medicatiegebruik door ouderen. GeBu 2000. <http://www.geneesmiddelenbulletin.nl/default.asp?verwijzing=/artikelen/2000/2000-05valkuilen.asp>
32. Semla T, Beizer J, Higbee M. *Geriatric Dosage Handbook* 8th edition 2003 LexiCompInc.
33. *British National Formulary* 56th edition.
34. Vratovic J. Renal function in the elderly. *Tipps (The team for individualizing pharmacotherapy in primary care for seniors)*. 2006;2:1-4.
35. Bédard M, Klein R, Papaioannou A et al. Renal impairment and medication use among psychogeriatric inpatients. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:78-82.
36. Vantroyen B, De Baetselier H. Een vrouw met achetruitgang van de algemene toestand 4 weken na een enkelfractuur. *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2008;64:739-41.
37. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S et al. Metformin, sulfonylureas or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*, published online September 9, 2008.
38. Saker B. Everyday drug therapies affecting the kidneys. *Aust Prescr* 2000;23:17-9.
39. Naughton C. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008;78:743-50.
40. Anonymous. Zur Nephrotoxizität von selektiven COX-2-Hemmern. *Arznei-Telegramm* 2001;32:95.
41. Fored M, Ejerblad E, Lindblad P et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345:1801-8.
42. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of the inhibitors of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
43. Rahman M, Pressel S, Davis B et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic. *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
44. CBIP. Fiche de transparence 'La prise en charge du diabète de type 2'; Janvier 2008. www.cbip.be
45. Shlipak M. Diabetic nephropathy. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited december 2008]. www.clinicalevidence.bmj.com
46. Levey A, Bosch J, Lewis J et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.