

Wijziging doseerregime trandolapril heeft geen effect op proteïnurieverlagend effect van ACE-remming bij niet-diabetische nierziekte

E.A. van der Wouden ^{a*}, L. Vogt ^b, R.H. Henning ^c, G.J. Navis ^d, D. de Zeeuw ^e en M.H. Hemmelder ^e

^a Disciplinegroep Klinische Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Thans ziekenhuisapotheke UMC St Radboud, Nijmegen.

^b Nefrologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Thans internist i.o., Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^c Hoogleraren disciplinegroep Klinische Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^d Hoogleraar Nefrologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^e Internist-nefroloog, Medisch Centrum Leeuwarden.

* Correspondentie: elsvdwouden@kpnplanet.nl.

Kernpunten

- Restproteïnurie is een belangrijke voorspeller van de progressie van nierziekten.
- ACE-remmers zijn eerstekeusgeneesmiddelen bij nierziekten met proteïnurie, omdat zij de proteïnurie verminderen en de nierfunctie beschermen.
- ACE-remmers zijn 's nachts echter minder effectief dan overdag.
- Wijziging van het doseringsregime van de ACE-remmer trandolapril is geen effectieve strategie om de restproteïnurie verder te reduceren.
- Eenmaaldaagse dosering van trandolapril geeft het optimale proteïnurieverlagende effect.

Interventie in het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ACE-remmers en angiotensinereceptorblokkers verlaagt zowel de bloeddruk als de proteïnurie. De verlaging van de proteïnurie is sterker dan alleen door het bloeddrukverlagende effect verwacht kan worden [1]. Bij nierpatiënten geldt dat hoe lager de restproteïnurie is (bij voorkeur <1 g/24 h), hoe langer de nierfunctie behouden blijft [2]. Omdat RAAS-blokkade de proteïnurie verlaagt, beschermt ze de nierfunctie en is dit de beste therapie voor nierpatiënten met proteïnurie. Maar RAAS-blokkade werkt niet bij alle patiënten goed [3].

Proteïnurie heeft gewoonlijk een dag-nachtritme, waarbij de eiwitexcretie in de urine overdag groter is dan 's nachts [4]. Eerder is aangetoond dat er een relatieve nachtelijke therapieresistentie bestaat voor het proteïnurieverlagende effect wanneer trandolapril eenmaal daags in de ochtend wordt gedoseerd [5], ondanks een gelijke bloeddrukverlaging overdag en 's nachts. Nachtelijke proteïnurie draagt hierdoor relatief veel bij aan de restproteïnurie en is daarom een belangrijk doelwit voor therapie. Omdat ACE-remmers routinematig 's ochtends worden gedoseerd, hebben wij onderzocht of alternatieve doseringsregimes nachtelijke therapieresistentie kunnen overwinnen van niet-diabeten met een significante restproteïnurie onder RAAS-blokkade.

Abstract

Changing the trandolapril dosage regimen does not affect the proteinuria-lowering effect of ACE inhibition in non-diabetic renal disease

Objective

To investigate whether altering the dosing time of ACE inhibitors could overcome the relative nocturnal therapy resistance. ACE inhibitors are drugs of first choice to reduce proteinuria in renal diseases, but the antiproteinuric response may vary substantially. We previously observed a relative therapy resistance to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) during the night. Since higher residual proteinuria is associated with more rapid renal function loss, it is important to enhance the nocturnal antiproteinuric response.

Design and methods

14 non-diabetic proteinuric patients on stable RAAS inhibition, with residual proteinuria of >1 g/day were converted to trandolapril (4 mg) in the morning. Other antihypertensive medication was continued. After six weeks, patients were randomized to evening (4 mg) or twice daily dosing (2 mg) of trandolapril in a cross-over set-up (six weeks each). During the last study period patients again used trandolapril (4 mg) in the morning. Patients collected twice 24 h urine in daytime and nighttime portions every six-week period. Proteinuria and blood pressure were measured.

Results

Total residual proteinuria and blood pressure were equal during all periods. Daytime and nighttime proteinuria were also comparable during all periods. Blood pressure day-night rhythm was similar during all periods. Evening dosing and twice daily dosing did not affect total residual proteinuria, daytime proteinuria or nighttime proteinuria. Sodium and protein intake were not significantly different among the different dosing regimens.

Conclusions

Altering the dosing time of the ACE inhibitor, trandolapril, does not increase the antiproteinuric response. Therefore, once daily dosing of the long-acting ACE inhibitor trandolapril at maximum dose results in its optimal antiproteinuric effect.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(9):156-159

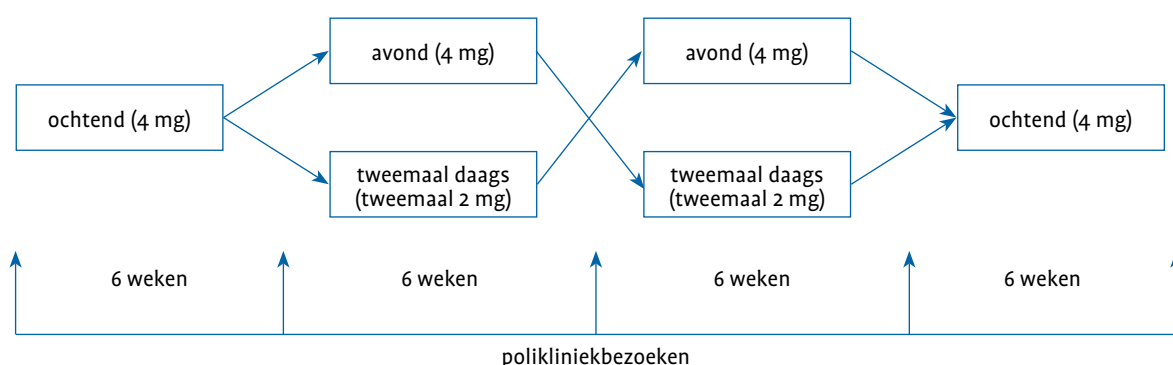
Methoden

Niet-diabeten met een chronische nierziekte (n = 14) en een restproteïnurie >1 g/24 h op stabiele RAAS-blokkerende therapie zijn geïncubeerd in deze prospectieve, gerandomiseerde, open-labelstudie (figuur 1). Overige inclusiecriteria waren: leeftijd 18-70 jaar en creatinineklaring ≥ 30 ml/min per $1,73$ m² (tabel 1).

Figuur 1

Schema van de studieopzet

De helft van de patiënten (n = 7) is at random ingedeeld in de bovenste arm, de andere helft (n = 7) in de onderste arm.



Tabel 1

Patiëntkarakteristieken (mediaan en 95%-betrouwbaarheidsinterval)

Man:vrouw	7:7
Leeftijd (jaar)	48 (28-62)
Body mass index (kg/m ²)	29,1 (22,8-35,0)
Diagnose	3 focale glomerulosclerose, 2 membraaneuze glomerulopathie, 3 IgA-nefropathie, 3 overig, 3 geen of niet-conclusieve biopsie
Restproteïnurie (g/24 h)	3,0 (1,3-5,7)
Systolische bloeddruk (mmHg)	126 (118-148)
Diastolische bloeddruk (mmHg)	76 (67-88)
Creatinineklaring (ml/min)	87,5 (38,1-99,3)
Antihypertensiva (aantal gebruikers)	
• ACE-remmer	12
• angiotensinereceptorblokker	6
• zowel ACE-remmer als angiotensinereceptorblokker	4
• diureticum	9
• bètablokker	4
• calciumantagonist	4

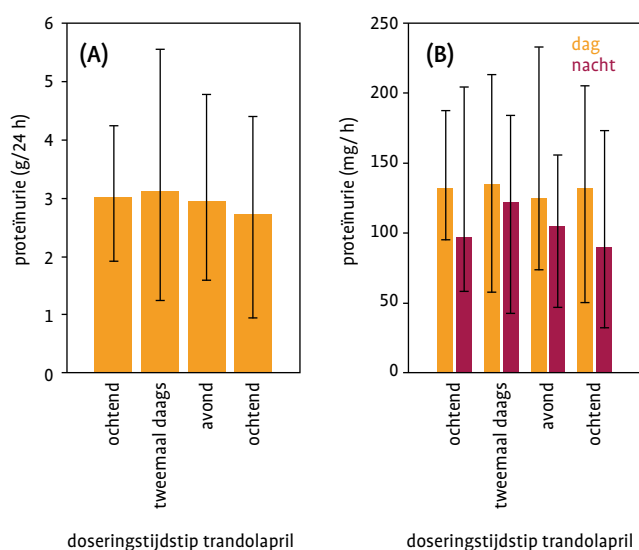
De patiënten kwamen zeswekelijks op de polikliniek. Alle RAAS-blokkade werd gestopt en omgezet naar trandolapril 4 mg in de ochtend. Overige antihypertensiva zijn gedurende de studie gecontinueerd zonder doseringswijzigingen. De patiënten kregen de instructie hun niet-studiemedicatie dagelijks op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens. De studie was opgebouwd uit vier perioden, elk

met een duur van zes weken. Na een initiële *run-in*-periode met ochtenddosering (4 mg om 8.00 uur) zijn de patiënten gerandomiseerd over dosering 's avonds (4 mg om 22.00 uur) en tweemaal daags (2 mg om 8.00 en 20.00 uur) volgens een *cross-over*-schema. Om tijdsinvloeden zo veel mogelijk uit te sluiten kregen alle patiënten in de laatste studieperiode opnieuw een ochtenddosering van 4 mg.

Figuur 2

Invloed van de doseerregimes op de totale proteïnurie (A) en de dag- en nachtproteïnurie (B)

De gegevens zijn weergegeven als mediaan en 95%-betrouwbaarheidsinterval.



De patiënten kwamen 's ochtends nuchter naar de polikliniek, zonder inname van hun bloeddrukmedicatie. De bloeddruk werd gemeten in een halfliggende houding met een automatische bloeddrukmeter. Tevens ondergingen 9 patiënten een 24-uurs-bloeddrukmeting met een ambulante bloeddrukmeter. Na elke onderzoeksperiode verzamelden alle patiënten tweemaal 24-uursurine in dag- (8.00-22.00 uur) en nachtporties (22.00-8.00 uur). Zij kregen de instructie gedurende de gehele studie een matig zoutbeperkt dieet (<100 mmol Na/dag) te volgen.

Proteïnurie, creatinine, natrium en ureum zijn gemeten met standaard laboratoriummethoden.

Op basis van klinische ervaring is een proteïnuriereductie van 25% na switchen van doseringsregime beschouwd als klinisch relevant. Powerberekening liet zien dat ten minste 10 patiënten geïnccludeerd moesten worden om een dergelijke reductie aan te tonen (power = 0,8; tweezijdige $\alpha = 0,05$).

De gegevens zijn weergegeven als mediaan met 95%-betrouwbaarheidsinterval. *Missing value analysis* is uitgevoerd voor de 24-uurs-bloeddrukmeting met behulp van *expectation maximization*. Vanwege het kleine aantal patiënten zijn de gegevens van de vier studieperiodes geanalyseerd met een niet-parametrische Friedman's Anova voor gepaarde metingen met correctie voor meerdere analyses. De Wilcoxon-tekentest is gebruikt voor de vergelijking van

dag en nacht. Een p-waarde <0,05 is beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

Bij inclusie was de restproteïnurie van de patiënten op hun eigen RAAS-blokkerende medicatie 3,0 (1,3-5,7) g/24h (tabel 1). Omzetting naar een ochtenddosering van 4 mg trandolapril resulteerde na zes weken in een vergelijkbare restproteïnurie van 3,0 (1,9-4,2) g/24h. Verandering van doseerregime in achtereenvolgende periodes van zes weken naar avonddosering (4 mg) en tweemaaldaagse dosering (2 mg) beïnvloedde de restproteïnurie eveneens niet (figuur 2A). De inname van natrium en eiwit was niet significant verschillend gedurende de verschillende doseerperiodes, hoewel de natrium-inname hoger was dan voorgeschreven [160 (144-182) mmol/24 h]. De excretie van creatinine en kalium in de urine bleef gedurende de gehele studie stabiel.

Vervolgens is onderzocht of verandering van het doseertijdstip de hoeveelheid restproteïnurie gedurende de dag- en nachtperiode beïnvloedt (figuur 2B). Zowel overdag als 's nachts verschilde de eiwitexcretie in de urine niet significant tussen de vier doseerperiodes. Gedurende alle periodes was de eiwitexcretie per uur overdag even groot als 's nachts. 3 patiënten hadden een gunstige respons van >25% reductie in restproteïnurie bij switch van ochtend- naar avonddosering. 5 patiënten hadden een dergelijke respons op de switch van ochtend- naar tweemaaldaagse dosering. Deze aantallen zijn te klein voor de identificatie van specifieke patiënt-karakteristieken die een gunstige respons op verandering van doseertijd kunnen voorspellen.

De systolische en de diastolische bloeddruk waren gelijk gedurende alle doseerperiodes. Ambulante metingen toonden voor alle doseerregimes vergelijkbare dalingen in systolische en diastolische bloeddruk gedurende de nacht ($p < 0,05$), zonder significante verschillen tussen de doseerregimes.

Beschouwing en conclusies

In deze studie vonden wij geen effect van wijziging van doseerregime van de langwerkende ACE-remmer trandolapril op de restproteïnurie van niet-diabetische nierpatiënten. Bij de patiënten met een ochtenddosering trandolapril was de eiwitexcretie in de urine overdag en 's nachts gelijk. Verandering van ochtenddosering naar tweemaaldaagse dosering of avonddosering resulteerde niet in een grotere afname van de proteïnurie gedurende de nacht in vergelijking met de dag.

Onbehandelde patiënten met proteïnurie hebben overdag een grotere eiwitexcretie dan 's nachts [5]. Ook onze gegevens suggereren daarom een relatieve nachtelijke therapieresistentie. Een mogelijke verklaring voor de relatieve therapieresistentie van de nachtelijke proteïnurie voor ACE-remmers ligt in de fysiologische circadiane variatie van de RAAS-activiteit. De activiteit van renine en

aldosteron is het hoogst in de vroege ochtend en het laagst gedurende de avond, terwijl de ACE-activiteit 's middags het hoogst is. Een optimaal effect van RAAS-blokkade is afhankelijk van de activering van het systeem, zoals aangetoond door een versterking van de proteïnurieverlagende respons van ACE-remmers door diuretica en een zoutarm dieet [6]. Een lagere nachtelijke RAAS-activiteit zou dus de effectiviteit van de therapie negatief kunnen beïnvloeden. Deze hypothese wordt ondersteund door de observatie dat RAAS-blokkade op een ander niveau, door de renineremmer remikiren [5], en dubbele RAAS-blokkade met een ACE-remmer en een angiotensinereceptorblokker [7] eveneens minder effectief zijn in reductie van de nachtelijke proteïnurie. Daarom zouden activering van het RAAS gedurende de nacht en andere, niet-RAAS-blokkerende strategieën effectiever kunnen zijn in het verlagen van nachtelijke proteïnurie.

Trandolapril is een langwerkende ACE-remmer. De effectieve halfwaardetijd van zijn actieve metaboliet trandolapriilaat is circa 15-23 h [8] door zijn lipofiliteit en verzadigbare binding aan ACE. Wij hebben ervoor gekozen 4 mg trandolapril te gebruiken, omdat met dit geneesmiddel in deze dosering het optimale proteïnurieverlagende effect bereikt wordt [9]. Ondanks het gebruik van de optimale dosering, hebben wij eerder nachtelijke therapieresistentie gezien voor het proteïnurieverlagende effect wanneer deze langwerkende ACE-remmer 's morgens werd toegediend [5]. Trandolapril wordt verondersteld het RAAS gedurende 24 uur te remmen bij eenmaal daags doseren, wat ondersteund wordt door een effectieve bloeddrukverlaging gedurende 24 uur. Ook in deze studie vonden wij geen verschil in bloeddruk bij de verschillende doseringsregimes. Maar ACE-remming in specifieke compartimenten (bijvoorbeeld nierweefsel) houdt mogelijk niet gedurende 24 uur aan en proteïnurieverlagende en bloeddrukverlagende effecten zouden daardoor van elkaar kunnen verschillen [1].

Het effect van wijziging van het doseringstijdstip van RAAS-blokkade op het proteïnurieverlagende effect bij nierpatiënten is niet eerder bestudeerd. Er zijn slechts voorlopige resultaten beschikbaar van een onderzoek met Japanse proteïnuriepatiënten, waarin ochtenddosering, avonddosering en driemaaldaagse dosering van 3 mg trandolapril met elkaar vergeleken zijn [10]. Het proteïnurieverlagende effect was het meest uitgesproken bij avonddosering, terwijl driemaal daags doseren variabele uitkomsten opleverde. Naast verschillen in studieopzet, zou een verschil in genetische achtergrond of het gebruik van een lagere dosering een verklaring kunnen zijn voor het verschil met onze resultaten. Concluderend is wijziging van het doseringstijdstip van de ACE-remmer trandolapril geen effectieve strategie om de restproteïnurie verder te reduceren. Voor de klinische toepassing betekent dit dat eenmaal daags doseren van de langwerkende ACE-remmer trandolapril in maximale dosering op een willekeurig tijdstip resulteert in zijn optimale proteïnurieverlagende effect. Vervolgonderzoek moet

gericht zijn op andere interventies die de restproteïnurie van ACE-remmers bij niet-diabetische nierzieken verder kunnen terugbrengen.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van E.A. van der Wouden; het onderzoek maakte ook deel uit van haar proefschrift. Deze studie is financieel ondersteund door de wetenschapscommissie van het Medisch Centrum Leeuwarden en door Abbott (Hoofddorp).

LITERATUUR

- 1 Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993;44:579-84.
- 2 Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
- 3 Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, et al. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36:272-9.
- 4 Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, et al. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:9-14.
- 5 Buter H, Hemmelder MH, van Paassen P, et al. Is the antiproteinuric response to inhibition of the renin-angiotensin system less effective during the night? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 Suppl 2:53-6.
- 6 Buter H, Hemmelder MH, Navis G, et al. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682-5.
- 7 Laverman GD, Navis G, Henning RH, et al. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002;62:1020-5.
- 8 Danielson B, Querin S, LaRochelle P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of trandolapril after repeated administration of 2 mg to patients with chronic renal failure and healthy control subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 Suppl 4:S50-S59.
- 9 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
- 10 Nakao N, Yoshimura A, Taira T, et al. Effect of timing of administration on the antiproteinuric activity of angiotensin-converting enzyme inhibitor [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 12):44.