

Artsen en apothekers miskennen vaak een door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest, wat de therapietrouw verlaagt

Stefan Vegter ^{a*}, Pieter de Boer ^b, Klaas Willem van Dijk ^b, Sipke Visser ^a en Lolkje T.W. de Jong-van den Berg ^a

^a Afdeling Farmaco-Epidemiologie & Farmaco-Economie, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Student Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: s.vegter@rug.nl.

KERNPUNTEN

- Droge prikkelhoest, een vaak voorkomende bijwerking van ACE-remmers, wordt in de praktijk vaak miskend door artsen en apothekers en symptomatisch behandeld met hoestmiddelen.
- Behandeling van door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest met hoestmiddelen is niet effectief, draagt bij aan onnodige bijwerkingen en polyfarmacie en is geassocieerd met een verhoogd risico op angio-oedeem.
- Patiënten die symptomatisch behandeld werden voor door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest, hebben tevens een verlaagde therapietrouw.

Inleiding

ACE-remmers verminderen de werking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) en worden voorgeschreven bij verschillende cardiovasculaire aandoeningen, waaronder myocardiinfarct, beroertes en hartfalen [1]. ACE-remmers beschermen tevens de nierfunctie bij diabetische en niet-diabetische nefropathie [2, 3]. Hoewel remming van het RAAS meestal niet leidt tot schadelijke langetermijneffecten, is een acute bijwerking een droge, hardnekkige prikkelhoest. Schattingen over het voorkomen van prikkelhoest als bijwerking van ACE-remmers variëren van 5% tot 20% [4, 5]. De prikkelhoest ontwikkelt zich binnen enkele weken tot maanden na het starten met ACE-remmers, is niet dosisafhankelijk en komt vaker dan gemiddeld voor bij vrouwen, rokers en Aziaten [5-8]. Na het staken met de ACE-remmer verdwijnt de hoest binnen enkele dagen [9, 10]. Klinische richtlijnen raden aan om bij het optreden van door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest over te stappen op andere RAAS-remmers, met name angiotensine-II-antagonisten [11, 12].

Al is de door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest een goed gedocumenteerde en bekende bijwerking, toch wordt de bijwerking in de praktijk soms niet gesignaleerd [13]. Dit komt mogelijk door gebrekkige kennis over de oorzaak en het aanbevolen beleid [14]. Daarnaast kan de bijwerking bij patiënten met hartfalen onterecht worden toegeschreven aan hoest door pulmonaire congestie [5]. Luchtwegaandoeningen komen vaker voor onder patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, wat ook voor verwarring kan

ABSTRACT

Misdiagnosis and mistreatment of ACE-inhibitor-induced cough occurs frequently and decreases therapy compliance

OBJECTIVE

A common side-effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) is a persistent dry cough. Physicians and pharmacists who fail to recognise a dry cough to be ACEi-related may attempt to treat it with antitussives, instead of recommended ACEi substitution. The aim of this study was to quantify such prescription behaviour, as well as its influence on therapy compliance.

DESIGN AND METHODS

Drug dispensing data were retrieved from the IADB.nl database in The Netherlands. A prescription sequence symmetry analysis was used to determine whether antitussive agents were prescribed more often following ACEi initiation than the other way around. Therapy compliance in both groups was assessed using the proportion of days covered (PDC) method; patients with a PDC $\geq 80\%$ were considered compliant.

RESULTS

1601 patients were incident users of both ACEi and antitussives within a half-year time span. There was a significant excess of patients prescribed antitussive agents after ACEi initiation (1075 versus 526), yielding a sequence ratio of 2.0 (95% confidence interval 1.8-2.3). Therapy compliance in patients receiving antitussives after ACEi initiation was 58%, significantly lower than therapy compliance in control patients, which was 77% ($P < 0.001$).

CONCLUSION

There was a significant and clinically relevant excess of patients receiving antitussives after ACEi initiation. This suggests that ACEi-induced cough is either not recognized as being ACEi related or is symptomatically treated. The estimated frequency of antitussive treatment of ACEi-induced dry cough is around 15%. Such prescription behaviour is irrational and potentially harmful; it also decreases therapy compliance.

Vegter S, de Boer P, van Dijk KW, Visser S, de Jong-van den Berg LTW. Artsen en apothekers miskennen vaak een door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest, wat de therapietrouw verlaagt. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1228.

Dit artikel is een vertaling, aangevuld met recentere gegevens, van: Vegter S, de Jong-van den Berg LT. Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect – angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. Br J Clin Pharmacol. 2010 feb;69(2):200-3.

zorgen. Of een droge hoest veroorzaakt wordt door ACE-remmers, kan bepaald worden met een zogenaamde *dechallenge-rechallenge* test [15].

Wanneer artsen en apothekers de bijwerking niet herkennen, zou de patiënt symptomatisch behandeld kunnen worden met hoestprikkeldepressende middelen, zoals noscapine of codeïne [5, 13]. Er zijn verschillende redenen waarom symptomatische behandeling van door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest (in plaats van het overstappen op andere RAAS-remmers) irrationele farmacotherapie is:

- er is weinig bewijs dat hoestmiddelen effectief zijn bij de bijwerking [5, 13];
- de patiënt wordt onnodig blootgesteld aan de bijwerkingen van hoestmiddelen, waaronder vermoeidheid en misselijkheid;
- het geven van een geneesmiddel om een bijwerking te bestrijden is vermijdbare polyfarmacie en daarom per definitie onwenselijk [16];
- patiënten met een voorgeschiedenis van door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest hebben een tienvoudig verhoogd risico op angio-oedeem [8]; hiermee is de onschuldige lijkende prikkelhoest mogelijk een voorbode van een potentieel dodelijke bijwerking;
- de bijwerking kan mogelijk de therapietrouw aan ACE-remmers negatief beïnvloeden.

In deze studie werd onderzocht of er een overschot aan hoestprikkeldepressende middelen wordt voorgeschreven en afgeleverd aan patiënten ná het starten met ACE-remmers. Dit zou erop wijzen dat door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest ófwel niet wordt herkend door zorgverleners, ófwel irrationeel wordt behandeld met hoestmiddelen. De invloed van symptomatische behandeling van door ACE-remmers geïnduceerde hoest op de therapietrouw is onbekend en wordt ook gerapporteerd in dit artikel.

Methoden

Medicatieaflevergegevens tussen 2000 en 2010 werden ontleend aan de database IADB.nl. Deze database bevat voor meer dan 500.000 personen geanonimiseerde informatie over de patiënt (onder andere geslacht en leeftijd) en geneesmiddelen (onder andere stofnaam, dosering en afleverdatum) [17, 18]. Van belang is dat zelfmedicatie niet opgenomen is in deze database.

Om te onderzoeken of patiënten met ACE-remmers symptomatisch behandeld worden voor de bijwerking prikkelhoest, werd een *prescription sequence symmetry analysis* uitgevoerd [19]. Deze analyse houdt rekening met het feit dat medicijnen en aandoeningen vaak clusteren bij bepaalde patiënten, wat een verstoring (indicatie-bias) kan opleveren in cohortonderzoeken of *case-control studies*. Hoestmiddelen kunnen namelijk ook voor een 'normale' hoest of verkoudheid worden voorgeschreven. De achterliggende gedachte van de symmetrieanalyse is dat als geneesmiddelen A en B geen causale relatie met elkaar hebben, de volgorde A→B even vaak zal voorkomen als B→A. Met andere woorden, als aan ACE-remmers gerelateerde hoest nooit symptomatisch wordt behandeld met hoestmiddelen, zullen er evenveel patiënten zijn die eerst een hoestmiddel krijgen en enige tijd later een ACE-remmer, als patiënten die eerst een ACE-remmer krijgen en daarna een hoestmiddel. Is er echter sprake van asymmetrie, dan kan worden

aangenomen dat het ene geneesmiddel invloed heeft op de prescriptie van het andere geneesmiddel [19].

In de database werden alle gebruikers ouder dan 18 jaar geïdentificeerd die startten met ACE-remmers en hoestprikkeldepressende middelen. Voor de analyses werden patiënten geselecteerd die binnen een halfjaar na elkaar startten met beide middelen. Voor het maken van de figuur werd deze tijdsperiode verlengd naar één jaar. Naast de mate van symmetrie werd ook de therapietrouw van de patiënten beoordeeld. Patiënten die startten met een ACE-remmer en hierna een hoestmiddel kregen, waren de *cases*. Patiënten die eerst een hoestmiddel kregen en daarna een ACE-remmer, vormden de controlegroep. Verschillen in therapietrouw werden gecorrigeerd voor het feit dat ook in de *case*-groep patiënten zullen zitten die hoestmiddelen niet voor de bijwerking maar voor 'normale' hoest of verkoudheid voorgeschreven zullen krijgen [20]. Ter vergelijking werd in de database ook de therapietrouw bepaald bij alle andere chronische gebruikers van ACE-remmers.

De therapietrouw werd berekend op basis van de *proportion of days covered* (PDC) [21]. Bij deze methode wordt het totaal aantal dagen aan verstrekte medicatie in één jaar gedeeld door 365. Bij een PDC van $\geq 80\%$ werden patiënten als therapietrouw beschouwd, anders als therapie-ontrouw. Patiënten die binnen een jaar permanent overstapten naar een angiotensine-II-antagonist werden geëxcludeerd, evenals patiënten die slechts één ACE-remmerrecept kregen of binnen een jaar verdwenen uit de database. Er werd dus enkel gekeken naar patiënten die chronisch ACE-remmers gebruikten.

Alle berekeningen en statistische analyses werden uitgevoerd met Microsoft Excel.

Resultaten

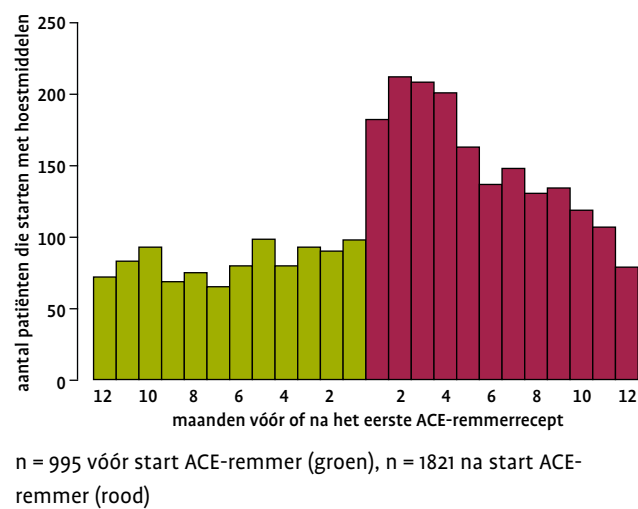
Er werden 1640 patiënten geïdentificeerd die binnen een halfjaar na elkaar startten met zowel ACE-remmers als hoestprikkeldepressende middelen. 39 patiënten (2,4%) startten met beide middelen op dezelfde dag en werden uitgesloten van verdere analyse. De gemiddelde leeftijd van de overgebleven 1601 patiënten was 65 ± 14 jaar; de meerderheid (61%) was vrouw. Zoals te zien is in figuur 1, was er een sterke toename in de afgifte van hoestmiddelen binnen een halfjaar na het starten met ACE-remmers. Na het eerste halfjaar keerde het aantal hoestmiddelvoorschriften terug naar de 'achtergrondruis' die verwacht kan worden voor vaak voorkomende middelen als hoestmedicatie.

Van de 1601 geselecteerde patiënten startten 1075 eerst met een ACE-remmer en daarna met een hoestmiddel, terwijl 526 patiënten deze middelen andersom voorgeschreven kregen. De *sequence ratio* was $1075/526 = 2,0$, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) van 1,8 tot 2,3. Deze uitkomst kan in woorden worden gevat als 'starters met ACE-remmers hebben een twee keer zo grote kans om hoestprikkeldepressende middelen te krijgen als patiënten die geen ACE-remmers gebruiken'. Een multivariater regressieanalyse liet zien dat vrouwen vaker hoestmiddelen kregen na ACE-remmergebruik dan mannen (relatief risico 1,5, BI95 1,1-1,9). Leeftijd of comedatie voor obstructieve longziekten, diabetes mellitus of andere antihypertensiva waren niet van invloed op het krijgen van hoestmiddelen.

Patiënten die een hoestmiddel kregen na het starten met ACE-

FIGUUR 1

Toename in het aantal starters met hoestprikkelde-
pende middelen na het starten met ACE-remmers



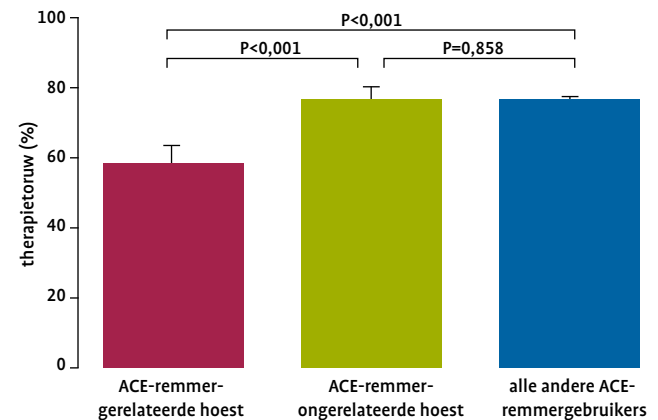
remmers en chronisch ACE-remmers bleven gebruiken, hadden een verlaagde therapietrouw. In deze *case*-groep was 58% van de patiënten therapietrouw. Patiënten in de controlegroep hadden een hogere therapietrouw, namelijk 77%. Patiënten die hoestmiddelen kregen als gevolg van hun ACE-remmergebruik, hadden een significant verhoogd risico om therapie-ontrouw te zijn (relatief risico 2,4, BI95 1,8-3,2). Ter vergelijking werd met dezelfde methode de therapietrouw onder de ongeveer 27.000 andere chronische ACE-remmergebruikers in de database onderzocht; deze was gelijk aan de therapietrouw in de controlegroep (figuur 2).

Beschouwing

Door ACE-remmers geïnduceerde prikkelhoest is een van de bekendste geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen. Symptomatische behandeling van de prikkelhoest met hoestmiddelen is niet effectief [5, 13], draagt bij aan onnodige bijwerkingen en polyfarmacie [16] en is geassocieerd met een tienvoudig verhoogd risico op potentieel dodelijk angio-oedeem [8]. Ondanks deze bezwaren blijkt uit deze studie dat de bijwerking in de dagelijkse praktijk vaak wordt gemist of symptomatisch wordt behandeld. Tussen 2000 en 2010 startten ongeveer 43.500 patiënten in onze database met ACE-remmers. Het percentage prikkelhoest als gevolg hiervan is niet bekend, maar als we een gemiddelde frequentie van 10% aannemen [4] zijn het er ongeveer 4.350. Onze symmetrie-analyse liet zien dat bij $1075 - 526 = 549$ van deze patiënten de bijwerking prikkelhoest wordt behandeld met hoestmiddelen. Een grove schatting van het percentage patiënten waarin de bijwerking ACE-remmergerelateerde prikkelhoest binnen het eerste halfjaar wordt gemist, is daarom $549 / 4.350 \approx 13\%$. Binnen het eerste jaar na starten met ACE-remmers is dit percentage zelfs 19% (figuur 1). Vrouwen hadden vaker last van de bijwerking dan mannen; uit de literatuur blijkt verder dat rokers en Aziaten ook een verhoogd risico hebben op aan ACE-remmers gerelateerde hoest [8].

FIGUUR 2

Verlaagde therapietrouw bij patiënten die hoestmiddelen voorgeschreven krijgen als gevolg van het starten met ACE-remmers (rood, links), vergeleken met de controlegroep (groen, midden) en met alle andere chronische gebruikers van ACE-remmers (blauw, rechts)



Onder patiënten die hoestmiddelen kregen als gevolg van ACE-remmers, was 58% therapietrouw. Daarentegen was de therapietrouw in de controlegroep 77%. De controlegroep was hierin gelijk aan alle andere chronische ACE-remmergebruikers, terwijl de therapietrouw bij patiënten met hoestmiddelen als gevolg van ACE-remmers sterk verlaagd was. Een dergelijk lage therapietrouw kan schadelijke gevolgen hebben voor de gezondheid van de patiënt, zoals is gerapporteerd voor ziekenhuisopnames bij patiënten met hypertensie [22] en sterfte bij patiënten met diabetes of ischemische hartklachten [23-25].

Een beperking van deze studie is dat hoestmiddelen die als zelfmedicatie zijn gebruikt, niet in onze analyse konden worden meegenomen. Dit kan het werkelijke effect onderschatten, wanneer patiënten hun bijwerking niet bij de huisarts meldden maar deze zelf probeerden te verhelpen met zelfmedicatie-hoestmiddelen. Deze beperking kan het werkelijke effect ook overschatten, bijvoorbeeld wanneer patiënten na het starten met ACE-remmers vaker naar de huisarts gingen voor ongerelateerde hoestklachten. Dergelijke onder- of overschattingen verklaren de gevonden verschillen in therapietrouw echter niet. Mogelijk stapten patiënten met de bijwerking prikkelhoest over op een ander antihypertensivum dan een angiotensine-II-antagonist. Wanneer hier rekening mee werd gehouden, veranderden de resultaten slechts weinig (therapietrouw 62% bij de *cases* en 78% bij de controles). Deze studie omvatte nog enkele andere methodologische aspecten, die in meer detail aan bod komen in de internationale publicatie [20]. Deze zaken bleken geen grote invloed op de resultaten te hebben.

Conclusie

In de dagelijkse praktijk worden sommige patiënten met aan ACE-remmers gerelateerde prikkelhoest behandeld met hoestprikkeldepende middelen. Dit gebeurt in ongeveer 15% van alle geval-

len van aan ACE-remmers gerelateerde hoest. Afgezien van het feit dat dergelijke farmacotherapie irrationeel en mogelijk schadelijk is, heeft die ook een negatieve invloed op de therapietrouw. Het correct identificeren en behandelen van deze bekende bijwerking is een taak van huisartsen en apothekers; zij kunnen hiermee een bijdrage leveren aan optimale farmaceutische patiëntenzorg.

LITERATUUR

- 1 Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E, et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J*. 2009 jun;30(11):1385-94.
- 2 Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999 jul 31;354(9176):359-64.
- 3 Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004 nov 4;351(19):1941-51.
- 4 Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf*. 1996 jul;15(1):72-8.
- 5 Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992 aug 1;117(3):234-42.
- 6 Gibson GR. Enalapril-induced cough. *Arch Intern Med*. 1989 dec;149(12):2701-3.
- 7 Os I, Bratland B, Dahlöf B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens*. 1994 nov;7(11):1012-5.
- 8 Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract*. 2004 nov;10(4):499-509.
- 9 Morice AH, Kastelik JA. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax*. 2003 okt;58(10):901-7.
- 10 Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet*. 2008 apr 19;371(9621):1375-84.
- 11 Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, herziening 2011. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.
- 12 Dicipinigitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 jan;129(1 Suppl):169S-73S.
- 13 Olsen CG. Delay of diagnosis and empiric treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough in office practice. *Arch Fam Med*. 1995 jun;4(6):525-8.
- 14 Lombardi C, Crivellaro M, Dama A, Senna G, Gargioni S, Passalacqua G. Are physicians aware of the side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors?: a questionnaire survey in different medical categories. *Chest*. 2005 aug;128(2):976-9.
- 15 Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004 mei 18;140(10):795-801.
- 16 Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997 okt 25;315(7115):1096-9.
- 17 Schirm E, Monster TB, de Vries R, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT, Tobi H. How to estimate the population that is covered by community pharmacies? An evaluation of two methods using drug utilisation information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004 mrt;13(3):173-9.
- 18 Tobi H, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT. The interaction database: synergy of science and practice in pharmacy. In: Brause RW, Hanisch E, red. *Medical data analysis*. Berlin: Springer-Verlag; 2000;206-11.
- 19 Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology*. 1996 sep;7(5):478-84.
- 20 Vegter S, de Jong-van den Berg LT. Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect – angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 feb;69(2):200-3.
- 21 Vegter S, Nguyen NH, Visser ST, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ, Boersma C. Compliance, persistence, and switching patterns for ACE inhibitors and ARBs. *Am J Manag Care*. 2011 sep;17(9):609-16.
- 22 Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2009 sep;25(9):2303-10.
- 23 Amin AP, Mukhopadhyay E, Nathan S, Napan S, Kelly RF. Association of medical noncompliance and long-term adverse outcomes, after myocardial infarction in a minority and uninsured population. *Transl Res*. 2009 aug;154(2):78-89.
- 24 Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008 apr;155(4):772-9.
- 25 Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006 sep 25;166(17):1836-41.