

TWEE STUDIES OVER STARTBEHANDELING VAN HYPERTENSIE

Met een tussentijd van twee maand (december 2002 en februari 2003) verschenen twee studies over de startbehandeling van hypertensie en het optreden van cardiovasculaire accidenten: de ALLHAT-studie (bij meer dan 30.000 patiënten, met vergelijking van het diureticum chloortalidon, de ACE-inhibitor lisinopril en de calciumantagonist amlodipine) en de ANBP2-studie (bij ongeveer 6.000 patiënten, met vergelijking van het diureticum hydrochloorthiazide en de ACE-inhibitor enalapril). In geen van beide studies was er tussen de behandelingsgroepen een duidelijk verschil in de primaire eindpunten, noch in het percentage patiënten dat de behandeling vroegtijdig stopte. Er waren wel kleine verschillen: in de ALLHAT-studie voor enkele secundaire eindpunten, in de ANBP2-studie bij post-hoc analyse bij de man. In de ALLHAT-studie waren deze verschillen in het voordeel van het diureticum, in de ANBP2-studie in het voordeel van de ACE-inhibitor. Verschillen in studie-opzet zijn een mogelijke verklaring. Bij de meeste patiënten blijft, mede gezien de kostprijs, een diureticum of, op basis van vroegere studies, een β -blokker de eerste keuze als startbehandeling van hypertensie. In functie van eventuele andere pathologieën kan men eerder opteren voor een ander middel, zoals een ACE-inhibitor, b.v. bij patiënten met type 2-diabetes, nefropathie of hartfalen.

De jongste maanden verschenen twee gerandomiseerde gecontroleerde studies, beide gesponsord door onafhankelijke instanties, naar het optreden van cardiovasculaire accidenten in functie van de startbehandeling van hypertensie.

- De *“Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial”* (ALLHAT-studie).
- De *“Second Australian National Blood Pressure Study”* (ANBP2-studie).

De ALLHAT-studie

De ALLHAT-studie werd uitgevoerd bij 33.357 hypertensieve patiënten (\geq 55 jaar) met nog minstens één andere cardiovasculaire risicofactor, b.v. vroeger myocardinfarct, type 2-diabetes, roken, HDL $<$ 35 mg/100 ml (0,91 mmol/l). In deze studie werden, over een gemiddelde periode van ongeveer 5 jaar, volgende behandelingen dubbelblind vergeleken.

- Het diureticum chloortalidon (12,5 – 25 mg p.d.).
- De calciumantagonist amlodipine (2,5 – 10 mg p.d.).
- De ACE-inhibitor lisinopril (10 – 40 mg p.d.).

Oorspronkelijk was er ook een groep die behandeld werd met de α -blokker doxazosine, maar deze behandeling werd vroegtijdig gestopt gezien aanwijzingen van hogere mortaliteit in deze studie-arm.

Het primair eindpunt in de ALLHAT-studie was de combinatie van fataal coronair hartlijden en niet-fataal hartinfarct. Secundaire eindpunten waren

totale mortaliteit, fataal en niet-fataal cerebrovasculair accident, gecombineerd coronairlijden (primaire eindpunt, coronaire revascularisatie, angor met hospitalisatie) en gecombineerd cardiovasculair lijden (gecombineerd coronairlijden, angor zonder hospitalisatie, hartfalen en perifere vaatlijden). De resultaten waren als volgt.

- Na 5 jaar was de gemiddelde systolische bloeddruk iets lager met chloortalidon dan met amlodipine en lisinopril, de gemiddelde diastolische bloeddruk iets lager met amlodipine dan met chloortalidon en lisinopril.
- Er was geen verschil in het primair eindpunt tussen de drie groepen.
- De meeste secundaire eindpunten verschilden niet tussen de groepen, en waar er verschillen waren (b.v. in het risico van hartfalen), was het resultaat, berekend op een periode van 6 jaar, gunstiger voor chloortalidon.
- Bij analyse van subgroepen (b.v. mannen en vrouwen, diabetici en niet-diabetici) waren er geen of slechts minieme verschillen.

De ANBP2-studie

De ANBP2 werd uitgevoerd bij 6.083 hypertensieve patiënten (65 tot 84 jaar). In deze studie werden volgende behandelingen over een periode van 4,1 jaar (mediaanwaarde) vergeleken.

- Het diureticum hydrochloorthiazide.
- De ACE-inhibitor enalapril.

De behandelde arts wist welk van de twee middelen zijn patiënt nam, en hij besliste zelf wanneer hij de behandeling startte en aan welke dosis. De eindpunten werden blind geëvalueerd.

De drie primaire eindpunten in de ANBP2-studie waren (1) de combinatie van cardiovasculaire accidenten (o.a. coronaire of cerebrovasculaire accidenten, cardiale sterfte) en overlijden door eender welke oorzaak, (2) de combinatie van een eerste cardiovasculaire accident en overlijden door eender welke oorzaak, en (3) overlijden door eender welke oorzaak. De resultaten waren als volgt.

- De gemiddelde systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk na 5 jaar verschilden niet tussen de twee groepen.
- Het effect op de primaire eindpunten was gunstiger in de enalaprilgroep dan in de hydrochloorthiazidegroep, maar de verschillen waren niet statistisch significant of op de grens van de statistische significantie.
- Post-hoc analyse toont voor enalapril ten opzichte van hydrochloorthiazide, bij de man een gering, maar statistisch significant voordeel voor wat betreft de eerste twee primaire eindpunten.

Zijn deze resultaten tegenstrijdig, en wat moeten we geloven?

In de ALLHAT-studie en in de ANBP2-studie was er tussen de groepen nauwelijks een verschil in het primair eindpunt. Waar er een verschil was, in de ALLHAT-studie voor enkele secundaire eindpunten, in de ANBP2-studie bij post-hoc analyse bij de man, was het resultaat in de ALLHAT-studie gunstiger voor het diureticum, in de ANBP2-studie voor de ACE-inhibitor. In de eerste plaats dient benadrukt dat de verschillen tussen de behandelingsgroepen in

beide studies klein zijn. In geen van de studies was er een verschil in uitval (“drop-out”) tussen de groepen [n.v.d.r.: dit ontkracht het argument dat de levenskwaliteit tijdens behandeling met een diureticum lager is dan met de “nieuwere” antihypertensiva]. Ook is het nuttig de verschillen in studie-opzet te bekijken. Zo werd b.v. in de twee studies een verschillend diureticum en een verschillende ACE-inhibitor gebruikt. Hierbij dient wel de opmerking te worden gemaakt dat chloortalidon, het diureticum in de ALLHAT-studie, geen thiazidestructuur heeft, maar dat zijn eigenschappen zeker vergelijkbaar zijn met deze van de thiaziden; de resultaten van de ALLHAT-studie kunnen dus niet zomaar veralgemeend worden naar de diuretica in het algemeen. Ook dienden in beide studies frequent bijkomende antihypertensiva te worden toegediend om de bloeddruk te controleren. Ook de definiëring van de eindpunten was verschillend. De ANBP2-studie was een “open” studie (de arts wist welk geneesmiddel zijn patiënt nam), wat de studie methodologisch gezien zwakker maakt. Tenslotte kan worden vermeld dat in de ALLHAT-studie de bereikte bloeddrukwaarden iets lager waren voor chloortalidon dan voor lisinopril, met mogelijk daardoor een beter cardioprotectief effect voor chloortalidon [zie ook Folia november 2002 in het artikel over de PROGRESS-studie en de HOPE-studie]. Het is niet uit te sluiten dat deze verschillende factoren hebben geleid tot de verschillende resultaten in beide studies.

Welke conclusie kan men uit deze studies trekken?

De resultaten van deze studies bevestigen de huidige aanbevelingen voor de startbehandeling van hypertensie. Wanneer medicamenteuze behandeling van de hypertensie aangewezen is, blijft een diureticum of, op basis van vroegere studies, een β -blokker de eerste keuze, tenzij er specifieke redenen zijn om een ander middel te verkiezen; dit laatste zal slechts voor een minderheid van de patiënten het geval zijn. Met de ALLHAT-studie en de ANBP2-studie is er nu ook meer evidentie dat diuretica, althans chloortalidon en hydrochloorthiazide, naast een beschermend effect op cerebrovasculaire accidenten, ook een beschermend effect hebben op coronaire accidenten. Dit ontkracht het argument van sommigen dat de metabole effecten van diuretica (o.a. stoornissen in het koolhydratenmetabolisme, hypokaliëmie, hyponatriëmie) nefaste gevolgen zouden hebben op het optreden van coronaire accidenten. In functie van eventuele geassocieerde pathologieën, kan men wel eerder opteren voor een ACE-inhibitor (b.v. bij patiënten met type 2-diabetes, nefropathie, hartfalen, of antecedenten van myocardinfarct) of een calcium-antagonist (b.v. bij ouderen met hoog risico van cerebrovasculair accident). Uiteindelijk zal bij vele patiënten een combinatie van antihypertensiva noodzakelijk zijn om voldoende bloeddrukdaling te bekomen.

Naar: The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* **288**, 2981-2997 (2002)
L.J. Appel (Editorial): The verdict from ALLHAT - Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* **288**, 3039-3042 (2002)

L.M.H.Wing et al.: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *New Engl. J. Med.* **348**, 583-592 (2003)
E.D.F. Frohlich (Editorial): Treating hypertension – What are we to believe? *New Engl. J. Med.* **348**, 639-641 (2003)
P. August: Initial treatment of hypertension. *New Engl. J. Med.* **348**, 610-617 (2003)
Het *National Heart, Lung, and Blood Institute* geeft op de website <http://www.nhlbi.nih.gov/health/allhat/index.htm> informatie over de ALLHAT-studie, met o.a. ook links naar een “Allhat Study Web Site” (deze laatste is direct te consulteren via <http://www.allhat.sph.uth.tmc.edu>).

Glossarium

Primaire en secundaire eindpunten:

Een **primaire** eindpunt is een uitkomst die men meet om de primaire onderzoeksvraag te beantwoorden, en die a priori de basis vormt voor de statistische berekeningen (met inbegrip van het berekenen van het aantal patiënten dat in de studie moet worden opgenomen) beschreven in het studieprotocol. Een **secundair** eindpunt is een uitkomst die eveneens kan gemeten worden bij de analyse van een klinische studie, maar die deze statistische berekeningen niet beïnvloedt.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

MISBRUIK VAN FLUNITRAZEPAM

In de Folia van februari 1996 werd reeds gewezen op het misbruik van flunitrazepam per os (Flunitrazepam EG, Rohypnol) bij heroïnomanen, ook in België. De Belgische autoriteiten hebben meerdere maatregelen genomen om te trachten dit misbruik te beperken: plaatsen van flunitrazepam op de lijst van speciaal gereguleerde psychotrope middelen, terugtrekken van de markt van de specialiteiten die meer dan 1 mg flunitrazepam per eenheid bevatten, en, meer recent, reductie van de verpakkingsgrootte (max. 10 comprimés). In december 2001 werd door de Farmaceutische Inspectie (nu Directoraat-generaal Bescherming Volksgezondheid: Geneesmiddelen) een enquête uitgevoerd in alle officina-apotheken in de provincie Luik, waarbij de gegevens inzake aflevering van flunitrazepam in die maand, werden gebruikt. Daaruit blijkt dat in december 2001 gemiddeld 47 comprimés (minimum 10, maximum 390 comprimés) per patiënt werden afgeleverd (in totaal 2.409 patiënten), en dat in de meeste gevallen op eenzelfde voorschrift meer dan één verpakking van 10 comprimés was vermeld. Eveneens in december 2001 werden aan toxicomanen die een methadonkuur volgden of andere toxicomanen gekend door de apotheker (in totaal 261 patiënten) gemiddeld 122 comprimés (minimum 10, maximum 930 comprimés) afgeleverd. Waarschijnlijk heeft een aantal van deze patiënten niet zelf al de hen afgeleverde comprimés ingenomen. De resultaten van deze enquête suggereren dat er nog steeds problemen van misbruik zijn met flunitrazepam.