

BETA-BLOKKERS BIJ HYPERTENSIE

In een aantal recente publicaties wordt de plaats van β -blokkers als één van de eerstekeuzemiddelen bij hypertensie in twijfel getrokken. Er lijkt ons evenwel onvoldoende evidentie om de standpunten in het artikel “Startbehandeling van hypertensie: stand van zaken” in de Folia van april 2004 te wijzigen: bij vele patiënten is een thiazide of een aanverwant diureticum in lage dosis de eerste keuze, maar in functie van geassocieerde pathologieën kan beslist worden te starten met een ander middel met bewezen effect op morbiditeit en mortaliteit (β -blokker, ACE-inhibitor, sartaan, calciumantagonist); β -blokkers blijven zeker een goede eerste keuze bij hypertensiekers met angor, hartfalen of antecedenten van myocardinfarct.

In het artikel “Startbehandeling van hypertensie: stand van zaken” in de Folia van april 2004 was de conclusie dat bij vele patiënten een thiazide of een aanverwant diureticum in lage dosis de eerste keuze is, maar dat, in functie van geassocieerde pathologieën, kan beslist worden te starten met een ander middel met bewezen effect op morbiditeit en mortaliteit (β -blokker, ACE-inhibitor, sartaan, calciumantagonist). Voor β -blokkers werd vermeld dat ze bij hypertensiekers een eerste keuze blijven bij bestaan van coronairlijden (angor, antecedenten van myocardinfarct) of hartfalen. Recent verschenen over het gebruik van β -blokkers bij hypertensie enkele meta-analyses en een systematisch overzicht van de *Cochrane Collaboration*; in 2006 verscheen een herziene aanbeveling over behandeling van hypertensie in de eerste lijn van het Britse *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) in samenwerking met de *British Hypertension Society* (BHS); in juni 2007 verschenen de herziene hypertensierichtlijnen van de *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*. Ook is er in de recente literatuur aandacht voor de mogelijke rol van bepaalde klassen

van antihypertensiva (waaronder β -blokkers) in het ontstaan van type 2-diabetes.

Recente publicaties

Een aantal recente publicaties komen grotendeels tot dezelfde conclusies: β -blokkers verminderen het risico van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van hypertensie, maar hun protectief effect is, vooral ten opzichte van cerebrovasculaire accidenten, geringer dan dit van antihypertensiva van andere klassen (diuretica, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren of sartanen).

De meeste studies met β -blokkers bij hypertensie gaan over atenolol. In een meta-analyse gepubliceerd in *The Lancet* (2005) werden de resultaten daarom ook apart geanalyseerd voor atenolol. In de studies met atenolol werd voor atenolol een geringer protectief effect gevonden ten opzichte van cerebrovasculaire accidenten dan voor antihypertensiva van andere klassen; voor de andere β -blokkers was het protectief effect ten opzichte van cerebrovasculaire accidenten vergelijkbaar met dit van antihypertensiva van andere klassen, maar de studies zijn wel veel minder talrijk.

Een meta-analyse in de *CMAJ* (2006), waarin de hypertensiestudies met β -blokkers geana-

lyseerd werden in functie van de gemiddelde leeftijd van de patiënten (< 60 jaar of > 60 jaar), levert argumenten dat een behandeling met β -blokkers doeltreffend is in termen van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten jonger dan 60 jaar, maar niet bij patiënten ouder dan 60 jaar; opnieuw waren de meeste studies, zeker deze bij patiënten ouder dan 60 jaar, uitgevoerd met atenolol.

Voor de auteurs van de herziene NICE/BHS-aanbevelingen zijn bovenstaande gegevens, samen met de onzekerheid over metabole ongewenste effecten (zie verder), voldoende om β -blokkers niet meer systematisch voor te stellen als eerste keuze voor de startbehandeling van hypertensie. In deze aanbevelingen wordt voor de keuze van het antihypertensivum een onderscheid gemaakt tussen de jongere hypertensiekers (< 55 jaar) en de oudere hypertensiekers (\geq 55 jaar). Bij de jongere hypertensiekers wordt een β -blokker als eerste keuze voorgesteld wanneer een ACE-inhibitor gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en bij patiënten met verhoogde orthosympathische tonus (met bv. verhoogde hartfrequentie); bij de andere jongere hypertensiekers en bij de oudere hypertensiekers wordt een β -blokker pas voorgesteld wanneer een combinatie van een calciumantagonist, een ACE-inhibitor (of sartaan) en een thiazide-diureticum onvoldoende doeltreffend is.

Bij de herziening van de aanbevelingen van de *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* is, wat de keuze van het antihypertensivum betreft, weinig veranderd [zie Folia april 2004]: de keuze van het antihypertensivum (thiazide, calciumantagonist,

ACE-inhibitor, sartaan of β -blokker) gebeurt in functie van het risicoprofiel van de patiënt en bijkomende specifieke indicaties of contra-indicaties; bij hypertensiekers met angor, antecedenten van myocardinfarct of hartfalen is een β -blokker een goede eerste keuze. Nieuw in de aanbevelingen is wel dat β -blokkers (zeker wanneer gebruikt in combinatie met een thiazide) worden afgeraden bij patiënten met “metabool syndroom” [n.v.d.r.: in één van de volgende nummers van de Folia zal een commentaar verschijnen over het “metabool syndroom”].

Enkele commentaren

- Het valt op dat in de meta-analyse in *The Lancet* (2005) en in het systematisch overzicht van de *Cochrane Collaboration* de resultaten van de LIFE-studie en van de ASCOT-studie van doorslaggevend belang zijn. Het zijn ook vooral deze twee studies die geleid hebben tot de gewijzigde aanbevelingen van NICE/BHS. De LIFE-studie en de ASCOT-studie werden reeds vroeger uitvoerig besproken in de Folia.

- In de LIFE-studie [Folia augustus 2002] bij hypertensiepatiënten met linker-ventrikelhypertrofie op ECG waren de resultaten in termen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit gunstiger voor losartan dan voor atenolol. Een belangrijke opmerking bij de studie was en is, dat het ging om een geselecteerde groep hypertensiekers (linker-ventrikelhypertrofie op ECG; naar schatting 2 tot 6% van de hypertensiepatiënten); daardoor kunnen de resultaten niet zomaar worden geëxtrapoleerd naar de globale groep van hypertensiepatiënten.
- In de ASCOT-studie [Folia oktober 2005] bij patiënten met hypertensie en drie bij-

komende risicofactoren (dus patiënten met een vrij hoog cardiovasculair risico), was amlodipine (met indien nodig ook perindopril) doeltreffender dan atenolol (met indien nodig ook bendroflumethiazide) op een aantal secundaire eindpunten. De studie werd daarom vroegtijdig stopgezet, hoewel er op dat ogenblik geen statistisch significant verschil was in het primair eindpunt (fataal cardiovasculair accident plus niet-fataal myocardinfarct). Een aantal kritische bemerkingen werden in de Folia van oktober 2005 en meer recent in het *Geneesmiddelenbulletin* (2006) gemaakt. Een belangrijke opmerking was en is, dat de bloeddrukdaling ietwat meer uitgesproken was in de amlodipinegroep dan in de atenololgroep. Meerdere meta-analyses van hypertensiestudies steunen de hypothese dat verschillen in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit tussen verschillende klassen van antihypertensiva, te verklaren zijn door verschillen in bereikte bloeddruk, ook al zijn deze verschillen soms gering [zie Folia april 2004].

- In de meta-analyses en het systematisch overzicht van de *Cochrane Collaboration* werd geen rekening gehouden met de dosis of met de mate van bloeddrukcontrole.
- De grootschalige studies over β -blokkers bij hypertensie zijn vooral uitgevoerd met atenolol; de studies met andere β -blokkers betreffen vooral de oudere β -blokkers. Vergelijkende studies op harde eindpunten tussen β -blokkers onderling ontbreken. Er is gesuggereerd dat β -blokkers met verschillende eigenschappen, bv. qua intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA), cardioselectiviteit, vasodilerende eigenschappen en werkingsduur, de harde eindpunten bij hypertensie anders beïnvloeden,

maar dit wordt niet onderbouwd door degelijke vergelijkende morbiditeit- en mortaliteitstudies.

- De suggestie om β -blokkers niet meer te zien als een eerste keuze bij de oudere hypertensiekers (bv. > 55 jaar), maar wel nog bij de jongere hypertensiekers (bv. < 55 jaar) is niet gesteund op daarvoor opgezette morbiditeit- en mortaliteitstudies. Daarenboven is deze suggestie toch wat in tegenspraak met de nationale en internationale hypertensieaanbevelingen (bv. ook de recent herziene aanbevelingen van de *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) om β -blokkers als een goede eerste keuze te beschouwen bij hypertensiekers met coronairlijden (angor, antecedenten van myocardinfarct) of hartfalen: dit zijn juist complicaties die frequent voorkomen bij de oudere hypertensiekers.

β -blokkers en ontstaan van type 2-diabetes

Reeds lang weet men dat antihypertensiva van een aantal klassen, vooral β -blokkers en diuretica, kunnen leiden tot stoornissen in het koolhydratenmetabolisme, met o.a. insuline-resistentie. Observationale studies (bv. recent in *Diabetes Care*) en een aantal meta-analyses van gerandomiseerde studies (bv. recent in *The Lancet*) tonen een hogere incidentie van de novo-diabetes met β -blokkers en diuretica, in vergelijking met bv. calciumantagonisten en ACE-inhibitoren. Diabetes was echter in geen van de gerandomiseerde studies een primair eindpunt. Er is op dit ogenblik geen evidentie dat de toename van de incidentie van insuline-resistentie en de mogelijke toename van het risico van type 2-diabetes door β -blokkers en diuretica, het cardioprotectief effect vermindert; integendeel, voor beide geneesmiddelengroepen is een cardioprotectief effect bij diabetici gedocumenteerd. Wel wordt in de

recent herziene aanbevelingen van de *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* aangeraden om β -blokkers niet te gebruiken bij patiënten met “metabool syndroom”, tenzij er een andere dwingende indicatie bestaat.

Conclusie

Op basis van een aantal recente bevindingen wordt de plaats van β -blokkers als één

van de eerstekeuzemiddelen bij hypertensie in twijfel getrokken. Er lijken echter geen afdoende bewijzen om het standpunt in het artikel “Startbehandeling van hypertensie: stand van zaken” in de *Folia* van april 2004 (zie hoger), te wijzigen.

Nota

De referenties bij dit artikel zijn te vinden op onze website.

Goed om weten

ZIEKTE VAN LYME: VACCINATIE?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om weten” op onze website op 22/6/2007]

De ziekte van Lyme wordt veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi* en overgebracht via een tekenbeet [zie *Folia* mei 2002, mei 2003, mei 2004 en mei 2007]. Recent verscheen in een dagblad een lezersbrief waarbij gevraagd werd waarom men in de apotheek geen vaccin ter bescherming tegen de ziekte van Lyme kan vinden. Het antwoord is simpel: er is geen vaccin tegen de ziekte van Lyme beschikbaar, en er zijn een aantal factoren die verklaren waarom dit zo is. Er is bijvoorbeeld, zeker in Europa, een belangrijke heterogeniteit in de subspecies van *B. burgdorferi*, met belangrijke antigene verschillen. Daarenboven zijn in Europa slechts 20% van de teken besmet met *B. burgdorferi*, en is de kans op transmissie zeer laag wanneer de teek binnen de 24 uur wordt verwijderd. In de Verenigde Staten was tot 2002 een vaccin tegen *B. burgdorferi* beschikbaar: de vaccinatie was niet kosten-effectief en er waren twijfels over de veiligheid van het vaccin. De beste preventieve maatregel tegen de ziekte van Lyme en andere ziekten overgebracht door teken, is het vermijden van te-

kenbeten, bv. door dragen van beschermende kledij en gebruik van repellants [in verband met repellants, zie bv. *Folia* mei 2007]. We herinneren eraan dat bij vele patiënten (naar schatting 75%) het eerste symptoom van de ziekte van Lyme het “erythema migrans” is, een huidreactie die meestal goed herkenbaar is, en dat antibiotische behandeling pas is aangewezen in dit stadium.

Gegevens over incidentie en aanpak van ziekte van Lyme in België (periode 2003 – 2004) verschenen in het *Vlaams Infectieziektenbulletin* [2006; 2:10-4] van het *Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid* [via www.wvc.vlaanderen.be/epibul/56/epidemiologie_en_aanpak_van_de_ziekte_van_Lyme.htm].

We herinneren eraan dat er wel een vaccin bestaat tegen tekenencefalitis door flavivirussen (FSME Immun®). Vaccinatie tegen tekenencefalitis is aangewezen bij een reis naar gebieden met hoog risico, vooral verblijf in de natuur in Centraal-Europa en Oost-Europa [zie daaromtrent www.itg.be/ITG/uploads/MedServ/nteken.pdf].