

buiten een formele diagnose van ADHD starten en moet de noodzaak tot behandeling met methylfenidaat op te behandeling regelmatig geëvalueerd worden.

STRIKTERE CONTROLE VAN DE SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (<120 mmHg): NUTTIG VOOR SOMMIGE PATIËNTEN?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 01/12/15]

In de huidige richtlijnen voor de behandeling van hypertensie wordt als streefwaarde, zowel bij patiënten met laag risico als bij patiënten met hoog risico (o.a. diabetici, patiënten met chronisch nierlijden), < 140 mmHg systolische bloeddruk voorgesteld, en 140 à 150 mmHg bij 80-plussers. Striktere controle van de systolische bloeddruk (streefwaarde < 120 mmHg) bleek in de recente SPRINT-studie geassocieerd aan een daling van de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit, reden waarom de studie voortijdig werd afgebroken. De studie gebeurde bij een sterk geselecteerde populatie (o.a. exclusie van diabetici en patiënten met antecedenten van CVA) en de resultaten ervan kunnen niet zomaar veralgemeend worden naar alle personen met hypertensie. De gunstige sterftecijfers moeten ook afgewogen tegenover een hoger risico van ernstige ongewenste effecten zoals syncope of acute nierinsufficiëntie. In afwachting van het zorgvuldig afwegen van de resultaten van de SPRINT-studie ten opzichte van eerdere gegevens, is er momenteel geen reden om van de bestaande richtlijn af te wijken.

In de afgelopen weken was er in de medische wereld veel aandacht voor de SPRINT-studie, waarvan de resultaten recent verschenen in *The New England Journal of Medicine*¹. In deze, door de Amerikaanse overheid gesubsidieerde, gerandomiseerde studie werd het effect van intensieve bloeddrukverlagende behandeling (streefwaarde <120 mmHg systolisch) vergeleken met standaardbehandeling (streefwaarde < 140 mmHg systolisch). Criteria voor deelname aan de studie waren: leeftijd minstens 50 jaar, systolische bloeddruk 130 tot 180 mmHg (behandeld of niet behandeld) en verhoogd cardiovasculair risico. Personen met diabetes, hartfalen of voorgeschiedenis van CVA en personen verblijvend in een

rusthuis werden uitgesloten van deelname. De geplande studieduur bedroeg 6 jaar.

De studie werd voortijdig gestopt na een mediane opvolgingsduur van 3,26 jaar omwille van gunstiger resultaten in de intensief behandelde groep. Het primair eindpunt (een samengesteld eindpunt van myocardinfarct en andere acute coronaire syndromen, CVA, hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit) trad significant minder vaak op in de intensief behandelde groep, vergeleken met standaardbehandeling: 5,2% versus 6,8% events; dit komt overeen met een *Number Needed to Treat* of NNT= 61 over 3 jaar, d.w.z. dat 61 patiënten gedurende 3 jaar intensief moeten behandeld worden om 1 ex-

1 *N Engl J Med* 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1511939) met editoriaal (doi: 10.1056/NEJMe1513991 en doi: 10.1056/NEJMe1513301), online publicatie op 09/11/2015

tra event te vermijden. De totale mortaliteit was ook significant lager in de intensief behandelde groep: 3,3% versus 4,5%; NNT= 90. Ernstige ongewenste effecten zoals hypotensie, syncope en acute nierinsufficiëntie traden significant vaker op in de intensief behandelde groep. Voor syncope bedroeg de *Number Needed to Harm* of NNH 90, voor acute nierinsufficiëntie was dit 56.

Enkele commentaren en aanvullingen

Verhoogd cardiovasculair risico als inclusie criterium
Zoals hoger vermeld, was “verhoogd cardiovasculair risico” een belangrijk inclusie criterium van de SPRINT-studie. “Verhoogd cardiovasculair risico” betekent dat minstens één van volgende factoren aanwezig was:

- symptomatisch of asymptomatisch (bv. verminderde enkel-arm index) cardiovasculair lijden, maar geen CVA;
- chronische nierinsufficiëntie (eGFR 20 - 59 ml/min/1,73m²);
- Framingham-risicoscore op fataal of niet-fataal cardiovasculair event binnen de 10 jaar \geq 15% (deze score komt niet overeen met het in Europa gebruikte SCORE-model dat het risico op fataal cardiovasculair event rapporteert);
- leeftijd \geq 75 jaar.

Onderzoekers die niet verbonden zijn aan de SPRINT-studie schatten op basis van een grote nationale gegevensbank dat ongeveer 8% van alle volwassen Amerikanen en ongeveer 17% van de volwassen Amerikanen met hypertensie voldoen aan de inclusiecriteria van de SPRINT-studie². Dit betekent meteen ook dat de resultaten van de SPRINT-studie niet zomaar te veralgemenen zijn naar de totale populatie van hypertensiepatiënten.

Onderzoekspopulatie

- De personen opgenomen in de SPRINT-studie (n= 9.361) waren gemiddeld ongeveer 68 jaar oud, 28 % was 75 jaar of ouder. De gemiddelde BMI bedroeg 30 en de eGFR als maat voor de nierfunctie bedroeg bij aanvang van de studie 72 ml/min/1,73m². Ongeveer de helft van de patiënten werd behandeld met acetylsalicylzuur, 43% met een statine en 90% nam reeds antihypertensiva voor de start van de studie. Bij aanvang van de studie had een derde van de patiënten een systolische bloeddruk \leq 132 mmHg, een derde een bloeddruk van 132-145 mmHg en een derde een bloeddruk \geq 145 mmHg.

- Zoals hoger vermeld werden patiënten met diabetes, hartfalen of voorgeschiedenis van CVA uitgesloten uit deze studie. Een eerder gepubliceerde grote studie, de ACCORD-studie³, had hetzelfde onderzoeksopzet als de huidige SPRINT-studie, maar dan wel bij patiënten met diabetes en verhoogd cardiovasculair risico. In de ACCORD-studie werd geen significante winst vastgesteld met intensieve bloeddruk-behandeling (streefwaarde $<$ 120 mmHg systolisch). De reden van deze tegenstrijdige resultaten is momenteel niet duidelijk.

Studiemedicatie

De keuze van het geneesmiddel werd vrij overgelaten aan het oordeel van de behandelende arts: thiazidediuretica, ACE-inhibitoren en sartanen, β -blokkers en dihydropyridinecalciumantagonisten werden gebruikt. In de intensief behandelde groep kregen de patiënten gemiddeld 2,8 antihypertensiva, in de groep met standaardbehandeling was dit 1,8. Patiënten werden zeer strikt opgevolgd, met controle om de 3 maanden.

2 *J Am Coll Cardiol* (doi : 10.1016/j.jacc.2015.10.037), online publicatie 31/10/2015

3 *N Engl J Med* 2010 ;362 :1575-85 (doi : 10.1056/NEJMoa1001286)

Uitkomsten

Zoals hoger vermeld bleek de intensievere behandeling superieur voor het samengesteld primair eindpunt en voor de totale mortaliteit. De winst voor het primair eindpunt werd voornamelijk bepaald door een winst qua hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit; het aantal myocardinfarcten of CVA's verschilde echter niet significant.

Besluit

In afwachting van het zorgvuldig afwegen van de resultaten van de SPRINT-studie ten opzichte van eerdere gegevens, is er momenteel geen reden om van de bestaande richtlijnen af te wijken. Bovendien blijkt in de dagelijkse praktijk het streefdoel van minder dan 140 mmHg systolische bloeddruk zeer moeilijk te halen⁴.

4 *Heart Metab* 2011 ;50 :32-5.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

RISICO VAN SUBACUTE CUTANE LUPUS ERYTHEMATOSUS, ZIJ HET ZEER LAAG, MET PROTONPOMPINHIBITOREN

In de SKP en de bijsluiters van alle protonpompinhibitoren (PPI) zal toegevoegd worden dat er een zeer laag risico is van subacute cutane *lupus erythematosus* (*subacute cutaneous lupus erythematosus* of SCLE), al dan niet met artralgie.¹ Er zal aanbevolen worden om bij optreden van SCLE, de rol van het PPI te overwegen, en, zoals bij elke vorm van cutane *lupus erythematosus*, blootstelling aan de zon te vermijden. De beslissing van deze SKP-aanpassing werd genomen door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) naar aanleiding van de analyse van spontane meldingen in de Europese Unie, gepubliceerde gevallen en de resultaten van een *case-control* studie². De resultaten van de *case-control* studie suggereren dat het risico van SCLE bij patiënten onder PPI's driemaal hoger is dan het risico dat gezien wordt in de algemene populatie.

Gezien het veelvuldig gebruik van PPI's en het geringe aantal gevallen, lijkt het risico echter zeer laag. SCLE kan weken, maanden of zelfs jaren na het begin van de inname van de PPI optreden. De lesies verdwijnen meestal spontaan na stoppen van de PPI.

Commentaar van het BCFI

Hoewel dit risico van SCLE zeer laag is, voegt het zich bij de andere ongewenste effecten van PPI's, zoals hypomagnesiëmie [zie Folia juli 2013], interstitiële nefritis [zie Folia maart 2007], fracturen [zie Folia april 2009], infecties door *Clostridium difficile*, *Salmonella* en *Campylobacter* [zie Folia juni 2012] en *community-acquired pneumonia*. Dit maakt dat bij patiënten onder langdurige behandeling met een PPI, de behandeling regelmatig moet herzien worden.

1 www.gov.uk/drug-safety-update/proton-pump-inhibitors-very-low-risk-of-subacute-cutaneous-lupus-erythematosus ; *Drug and Therapeutics Bulletin* 2015;53:125

2 *Br J Dermatol* 2010;167:296-305