

NIEUWE HYPERTENSIE STUDIES



LINS Robert
MD, PhD

1. Inleiding

In een periode van ongeveer een jaar zijn opnieuw een groot aantal klinische studies verschenen, die bijdragen tot onze kennis op vlak van epidemiologie, diagnose en behandeling van hypertensie. Om een keuze te maken voor dit overzicht uit het grote aanbod, werd uitgegaan van de hypertensie richtlijnen uitgevaardigd in 2007 door de Europese Vereniging voor Hypertensie en de Europese Vereniging voor Cardiologie, verder genoemd ESH/ESC richtlijnen (1). De uiteindelijke selectie is gebaseerd op interpretaties in deze richtlijnen, waaruit blijkt dat er nog een mate van onzekerheid is, noodzaak tot bijkomende evidentie of waar de resultaten van bepaalde studies afgewacht worden.

2. Subklinische orgaanschade

In de richtlijn voor het opsporen van subklinische orgaanschade wordt voorgesteld om een echografisch onderzoek van de halsslagaders uit te voeren bij vermoeden van hypertrofie of accident en myocard infarct.

De US Preventive Services Task Force voerde recent een systematische review uit van artikels gepubliceerd over de waarde van screening op vernauwing van de halsslagaders met echografie (2). De conclusie van het onderzoek is dat het nut van het opsporen en behandelen van stenose van de halsslagaderen onbekend is, zoals bij een vorige review trouwens ook werd vastgesteld. Het potentiële voordeel van de screening is op zich reeds beperkt door de zeldzaamheid van stenotische afwijkingen, die voor therapie in aanmerking komen in de algemene asymptotische populatie en de potentiële schade door de behandeling zelf.

3. Metabool syndroom

In de ESH/ESC richtlijnen, stelt men dat door het ontbreken van specifieke interventie studies, moeten geassocieerd worden aan antihypertensieve medicatie bij patiënten met metabool syndroom, die nog geen duidelijke hypertensie of diabetes hebben ontwikkeld.

Sindsdien werden de resultaten van de PREMIER studie gepubliceerd (3). Deze studie vergeleek bij 399 patiënten met metabool syndroom en prehypertensie of stadium 1 hypertensie het effect op de bloeddruk van twee gecombineerde levensstijl interventies met levensstijl advies alleen.

De interventie bestond uit een intensieve gedragstherapie op basis van bestaande aanbevelingen of dezelfde therapie aangevuld met DASH dieet (dieet rijk aan groenten, fruit, arm aan vetten). De resultaten wijzen erop dat bij patiënten met metabool syndroom, een gecombineerde behandeling van levensstijlmaatregelen en dieet, de bloeddruk effectief verlaagt en even effectief is als een typische combinatie van twee antihypertensieve farmaca.

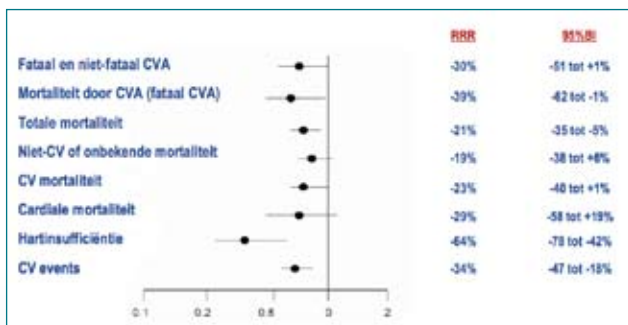
In het afgelopen jaar werden nog een aantal andere belangrijke studies gepubliceerd in verband met levensstijl maatregelen. Zo werd het belang van passief roken nu ook aangetoond bij kinderen (4), en het nut van langdurige zoutbeperking op het voorkomen van majeure cardiovasculaire aandoeningen in een bijkomende evaluatie van de Trials of Hypertension Prevention (TOHP trials) na 10 tot 15 jaar (5). Verder werd nog aangetoond dat zwarte chocolade de bloeddruk effectief doet dalen (6). Tot slot wezen Marc en medewerkers (7) in een mooi overzicht er op dat obesitas vooral genetisch bepaald wordt, maar dat zelfs kleine dalingen van het gewicht reeds tot significante bloeddrukdaling kan leiden.

4. Behandeling van de oude patiënt

De richtlijnen wijzen erop dat het voordeel van antihypertensieve behandeling bij patiënten boven de 80 jaar niet werd aangetoond. Men gaat er wel vanuit dat een antihypertensieve behandeling die succesvol is en goed verdragen wordt, niet moet gestopt worden wanneer een patiënt

de leeftijd van 80 jaar bereikt.

Inmiddels werd de Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) gepubliceerd (8). De studie had tot doel de voordelen en de risico's na te gaan van de behandeling van hypertensiepatiënten ouder dan 80 jaar. In totaal werden 3845 patiënten boven de 80 jaar met een systolische bloeddruk van meer dan of gelijk aan 160 mmHg behandeld gedurende gemiddeld 2,1 jaar. In deze studie werd placebo vergeleken met indapamide al dan niet gecombineerd met perindopril. Er trad een daling op met 34 procent van de cardiovasculaire gebeurtenissen, een daling van 30 % van de cerebrovasculaire accidenten (CVA) en zelfs een daling van de totale mortaliteit, wat zeer zeldzaam is in dergelijke studies (figuur 1).



Figuur 1. Relatieve risico reductie en 95 % betrouwbaarheidsintervallen voor primaire en secundaire eindpunten tussen actief behandelde groep en placebogroep (intention-to-treat)

Na elke grote studie verschijnen een aantal commentaren en dat was ook nu het geval, doch hier waren er opvallend weinig bemerkingen. Sommigen wezen erop dat de populatie met hypertensie boven de 80 jaar gemiddeld zieker is dan deze in HYVET en dat er ook slechts 33 procent van de patiënten een geïsoleerde systolische hypertensie hadden en meestal ziet men in deze populatie ook een hoger percentage voorafbestaande cardiovasculaire ziekten dan in HYVET. Algemeen mag toch besloten worden dat deze studie zeer sterke aanwijzingen geeft dat ook deze oude populatie met hypertensie dient behandeld te worden.

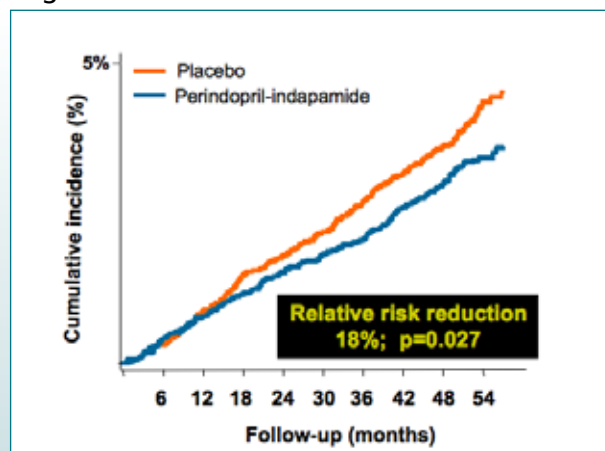
5. Combinatiebehandeling

In de richtlijnen van 2007 lezen we dat bijkomende informatie in verband met de voordelen van een vaste combinatie van twee medicamenten in een tablet, meestal aan lage doses, beschikbaar zal zijn zodra sommige studies, die aan de gang

zijn, volledig beëindigd zijn.

Inmiddels is er worden er verschillende gepubliceerd:

Een eerste studie is de Action in Diabetes and Vascular Disease. Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) studie, die naging of het nuttig is om bij hypertensiepatiënten met diabetes de bloeddruk verder te doen dalen beneden de 145 mm kwik systolisch, of bijkomende behandeling ook nuttig is bij normotensieve patiënten en dit bovenop andere cardiovasculaire preventieve behandelingen, inclusief deze door angiotensine converterend enzyme (ACE) inhibitoren (9). De behandeling die bovenop de standaardbehandeling werd gegeven bestond uit een vaste combinatie van perindopril en indapamide in kleine dosis. 11.140 patiënten werden gerandomiseerd. Na gemiddeld 4,3 jaar was de cardiovasculaire mortaliteit significant gedaald met 18 procent (Figuur 2). Opvallend in deze studie was ook de sterke vermindering met 21 procent van de renale eindpunten, gedefinieerd als ontstaan of verslechtering van nierziekte of nieuwe microalbuminurie.



Figuur 2. De cardiovasculaire mortaliteit van patiënten met actieve behandeling of met placebo. De effecten van de behandeling (hazard ratios en p-waarden) zijn berekend op basis van een Cox proportional hazard model dat gebruik maakt van alle beschikbare gegevens.

Een tweede studie in verband met combinatie-therapie is de Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) studie, die door Jamerson in 2008 gepubliceerd werd in de New England Journal of Medicine (10). In deze studie werd vooropgesteld dat de combinatie van een ACE inhibitor (benazepril) met een dihydropyridine calciumkanaal blokker (amlo-

dipine) meer effectief zou zijn om het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen te verminderen dan behandeling met de combinatie van een ACE inhibitor met een thiazidediureticum (hydrochlorothiazide). Het primaire eindpunt was samengesteld uit dood door cardiovasculaire oorzaken, niet fataal myocard infarct, niet fataal CVA, hospitalisatie voor angina pectoris, reanimatie na plotse hartstilstand en coronaire revascularisatie. De combinatie van benazepril en amlodipine was significant meer effectief voor het primaire eindpunt dan benazepril met hydrochlorothiazide (daling met 20 procent).

De laatste studie is de GUARD studie die de hypothese testte dat een combinatie van een ACE inhibitor met een thiazidediureticum of met een calciumkanaal blokker gelijke reducties kan teweegbrengen in bloeddruk en albuminurie bij hypertensieve type 2 diabetici (11). 332 patiënten werden gerandomiseerd. De combinatie van de ACE inhibitor met het diureticum gaf de sterkste daling in de urinaire albumine excretie en ook het grootste aantal patiënten die normaliseerden op dit vlak. Kijken we echter naar de bloeddrukdaling dan is die groter met de combinatie ACE inhibitor met calciumkanaalblokker. De vermindering in de berekende glomerulaire filtratie was echter kleiner met deze combinatie dan met de combinatie die diureticum bevatte. De resultaten zijn dus tegengesteld wanneer men kijkt naar het gunstige effect op het primaire eindpunt van proteïnurie versus het minder gunstige effect op de bloeddruk en op de nierfunctie.

De commentaren op deze 3 studies waren dat de definitieve keuze tussen de twee mogelijke combinaties op dit ogenblik niet kan gemaakt worden, dat soms de dosissen in de combinatie die als vergelijking diende, eerder laag waren, dat ook hier de populaties niet volledig representatief waren voor degenen die men meestal ziet en dat er geen indicatie is dat de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere combinaties met renine-angiotensine blokkerende producten. Algemeen mag men toch aannemen dat er nu voldoende evidentie is dat vaste combinaties zeer nuttig zijn voor het verminderen van cardiovasculaire eindpunten.

6. Combinatie van 2 renine-angiotensine blokkerende klassen

Over deze combinatie zeggen de ESH/ ESC richtlijnen dat meer evidentie over de voordelen ver-

wacht wordt, van de ONTARGET trial.

Deze "ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial" (ONTARGET) werd inmiddels door Yusuf e.a. gepubliceerd (12). In deze studie werd getracht te antwoorden op de vraag of een angiotensine receptor blokker (ARB) even effectief is voor de preventie van cardiovasculaire eindpunten dan een ACE inhibitor en of de combinatie van beide een superieur resultaat geeft t.o.v. de producten alleen toegediend. De ARB telmisartan was even effectief als de ACE inhibitor ramipril maar werd beter verdragen in deze studie met 25.600 patiënten met gekend vasculair lijden. De combinatie van telmisartan en ramipril gaf echter geen verdere verbetering van de resultaten en leidde tot meer bijwerkingen. Zo zag men meer ongunstige effecten op de nier met de combinatie. De conclusie na deze studie is dat de combinatie van beide RAS inhiberende klassen niet gebruikt moet worden tenzij eventueel bij patiënten met hoge graad van proteïnurie (meer dan 1 g per dag) en dan onder zeer goed gecontroleerde omstandigheden.

7. Behandeling van geassocieerde risicofactoren.

De richtlijnen schrijven voor dat bij patiënten die geen cardiovasculaire ziekten hebben, maar hoog cardiovasculair risico (20 % risico op ziekte binnen volgende 10 jaar) ook moet overwogen worden om behandeling met een statine te geven zelfs wanneer totaal en LDL cholesterol normaal zijn.

De Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) studie onderzocht of een langdurige behandeling met het statine rosuvastatine het risico op een eerste majeure cardiovasculaire gebeurtenis zou verminderen ten opzichte van placebo bij patiënten met een laag tot normaal LDL-cholesterol maar met een verhoogd cardiovasculair risico geïdentificeerd als een verhoogde CRP spiegel in het bloed (13). Na gemiddeld 1,9 jaar was het cumulatieve risico op cardiovasculaire ziekten in de rosuvastatine groep gedaald met 44 procent (Figuur 3), of met andere woorden het aantal patiënten dat dient behandeld te worden om een cardiovasculair incident te vermijden (NNT) bedroeg 25 patiënten over een duur van vijf jaar.

Tabel 1. De resultaten van de individuele componenten van het primaire eindpunt.

	Placebo [n=8901] n (%)	Rosuvastatine [n=8901] n (%)	HR	95% CI	p
Primaire Eindpunt (Tijd tot eerste optreden van CV overlijden, MI, CVA, niet-stabiele angina, arteriële revascularisatie)	251 (1.36)	142 (0.77)	0.56	0.46-0.69	<0.001*
Niet-fatal MI	62 (0.33)	22 (0.12)	0.35	0.22-0.58	<0.001*
Fataal of niet-fataal MI	68 (0.37)	31 (0.17)	0.46	0.30-0.70	0.0002
Niet-fatale stroke	58 (0.31)	30 (0.16)	0.52	0.33-0.80	0.003
Fatale of niet-fatale CVA	64 (0.34)	33 (0.18)	0.52	0.34-0.79	0.002
Arteriële Revascularisatie	131 (0.71)	71 (0.38)	0.54	0.41-0.72	<0.0001
Niet-stabiele angor[†]	27 (0.14)	16 (0.09)	0.59	0.32-1.10	0.09
CV dood, CVA, MI	157 (0.85)	83 (0.45)	0.53	0.40-0.69	<0.001*
Revascularisatie of niet-stabiele angor	143 (0.77)	76 (0.41)	0.53	0.40-0.70	<0.001

HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Limit

Ook op deze studie waren er zoals gebruikelijk een aantal commentaren met name dat de patiënten niet optimaal behandeld waren bij het begin van de studie wat betreft aspirine, de controle van hypertensie, en het nicotine verbruik. Ook het uitsluiten van patiënten met bijwerkingen zorgde voor enige commentaar. Het belang van behandeling op basis van CRP werd echter niet aangetoond. Globaal is het toch een belangrijke vaststelling dat alle patiënten met verhoogd risico baat kunnen hebben bij dergelijke behandeling.

8. Nakomen van richtlijnen

In de richtlijnen wordt erop gewezen dat het maken en het uitvoeren van richtlijnen niet op zich tot een gunstig effect leidt, maar een deel moet zijn van een globale strategie van preventieve geneeskunde, die steunend op evidentie moet leiden tot de nodige educatie en training. Alle gezondheidswerkers dienen hieraan mee te werken.

Een Canadees initiatief (Canadian Hypertension Education Program) heeft sinds 1999 geprobeerd hierop in te grijpen, wat met succes geleid heeft tot betere diagnose en adequatere behandeling van hypertensie. Recent werd een rapport gepubliceerd dat de relatie onderzocht tussen de wijzigingen in de voorschriften voor hypertensie-

behandeling en veranderingen in de graad van hospitalisatie en mortaliteit door majeure cardiovasculaire ziekten in Canada (14). Er bleek een duidelijke vermindering op te treden van hospitalisatie en cardiovasculaire ziekten naarmate meer antihypertensieve medicaties werden voorgeschreven. Het is dan ook zonder meer duidelijk dat in deze tijd van verhoogde cardiometabole risicofactoren, het tijdig herkennen en de verbeterde controle van hypertensie mogelijk zijn door correcte voorschriften van meerdere klassen en combinaties van antihypertensieve middelen (15).

9. Conclusie

In het laatste jaar werden diverse studies gepubliceerd die bijkomende evidentie leveren voor verschillende aspecten, die aan bod komen in de huidige ESH/ESC richtlijnen voor hypertensie. Hieruit kunnen we besluiten dat we over zeer goede middelen beschikken om op een efficiënte, veilige en goed verdragen manier de bloeddruk te controleren en het cardiovasculaire risico te verminderen. Nochtans zijn nog steeds de meerderheid van de patiënten niet gecontroleerd. In een recente "white paper" tracht Redon (16) een aantal praktische oplossingen aan te reiken voor deze uitdaging van niet-gecontroleerde hypertensie. Hierin wordt aanbevolen niet alleen patiënt maar ook gezondheidswerkers en politici

meer bewust te maken van de gevaren van niet-gecontroleerde hypertensie, om meer inspanningen te doen voor opleiding van de patiënt, om meer gebruik te maken van een multidisciplinaire aanpak, om patiënten meer verantwoordelijkheid te doen opnemen voor hun eigen cardiovasculaire gezondheid, om de behandeling te vereenvoudigen, en om als arts de leiding te nemen in de professionele organisaties en in de gemeenschap, om deze doelstellingen te realiseren.

Bronvermelding

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension (ESH) of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187
2. Wolff T. Screening for carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 147: 854-859
3. Lien LF, Brown AJ, Ard JD et al. Effects of premier lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 50: 609-661
4. Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT et al. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year old healthy children. *Circulation* 2007; 115: 3205-3212
5. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *Br Med J* 2007; 334: 885-894
6. Taubert D, Roesen R, Lehmann C et al. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 49-60
7. Mark AL. Dietary therapy for obesity: an emperor with no clothes. *Hypertension* 2008; 51: 1426-1434
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, for the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898
9. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840
10. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
11. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, Rocha R, Purkayastha D, Davis P, On behalf of the GUARD Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney International* 2008;73:1303-1309
12. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
14. Campbell NRC. Brant R, Johansen H, Walker RL, Wielgosz A, Onysko J, Gao R-N, Sambell C, Phillips S, McAlister FA; for the Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. Increases in Antihypertensive Prescriptions and Reductions in Cardiovascular Events in Canada. *Hypertension*. 2009;53:128-13
15. Farsang C, Naditch-Brule L, Avogaro A, Östergren J, Verdecchia P, Maggioni A, van de Borne P, Lins R, Roca-Cusachs A. Where Are We With the Management of Hypertension? From Science to Clinical Practice. *J Clin Hypertens* 2009; 11:66-73
16. Redon J, Brunner HR, Ferri C, Hilgers KF, Kollock R, van Montfrans G. Practical solutions to the challenges of uncontrolled hypertension: a white paper. *J Hypertension* 2008;26 Suppl 4:S1-S14