

Redactieraad:

Marc De Meyere (hoofdredacteur), Mieke van Driel (eindredacteur Vlaamse editie), Pierre Chevalier (eindredacteur Franstalige editie), Georges Collette, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Anne Vanwelde (bureauredactie Franstalige editie), Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman (bureauredactie Vlaamse editie), Michel Roland, Etienne Vermeire

Redactiesecretariaat:

Nico De Vos, UZ-1K3, De Pintelaan 185, 9000 Gent • tel. 09 240 24 55 • fax 09 240 49 67
e-mail: nico.devos@ugent.be

Verantwoordelijke uitgever:

Marc De Meyere, Bergbos 233, B-9820 Merelbeke

Minerva is elektronisch te raadplegen op de volgende website: <http://www.minerva-ebm.be>

Minerva komt tot stand met de steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), de WVVH, de SSMG, het Intermutualistisch Agentschap en het Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu.

Minerva *lezersbrieven*



Om een snelle reactie te verzekeren zijn brieven aan de redactie in de taal van de auteurs te raadplegen op de website van Minerva. Ook het antwoord van de redactie is daar te vinden. De brieven staan op de website gerangschikt volgens de duidingen waarnaar ze verwijzen.

Aan dit nummer werkten mee:

M. Bogaert, emeritus hoogleraar farmacotherapie Universiteit Gent en redactiesecretaris Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)
P. Chevalier, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
M.B. Lemiengre, student geneeskunde, Universiteit Gent
H. Van Damme, vaatchirurg, Centre Hospitalier Universitaire de Liège-Sart Tilman

Is Minerva lezen schadelijk voor de volksgezondheid?

De RALES-studie^{1,2}, waarin spironolacton werd toegevoegd aan een standaardbehandeling bij patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse III en IV, presenteerde zulke indrukwekkende resultaten dat deze vrij snel een toepassing vonden in de klinische praktijk. Nu, enkele jaren na de publicatie, verschijnen studies die waarschuwen voor een al te enthousiaste toepassing van de resultaten van de RALES³⁻⁵. Een Canadese studie onderzocht het effect van de RALES-studie door gegevens uit individuele dossiers van de populatie ouder dan 65 jaar (1,3 miljoen personen) uit de provincie Ontario te analyseren⁶. Op die manier verzamelde men gegevens van vóór en na 1999, het publicatiejaar van de RALES. Bij patiënten die een ACE-remmer namen omwille van chronisch hartfalen, steeg het aantal voorschriften van spironolacton met een factor 4,3 in de periode na 1999. Het aantal opnames voor hyperkaliëmie steeg van 2,4 per duizend in 1994 tot 11 per duizend in 2001 ($p < 0,001$). De mortaliteit ten gevolge van hyperkaliëmie steeg in dezelfde periode van 0,3 per duizend tot 2,0 per duizend ($p < 0,001$). Men berekende zelfs een toegenomen hospitalsterfte bij patiënten met chronisch hartfalen die met ACE-remmers werden behandeld.

Is het toepassen van EBM buiten studieomstandigheden dan schadelijk voor de gezondheid? Als 'EBM-aanhanger' kun je meteen het argument aanvoeren dat men in de klinische epidemiologie geen rekening kan houden met fysiologische argumenten (de combinatie van een ACE-remmer met spironolacton provoceert hyperkaliëmie) en dat er een hiërarchie is in de bewijskracht van studies waardoor een experimenteel onderzoek superieur is aan een beschrijvend onderzoek. Dit argument gaat zeker op voor de eerste rapporten die in feite enkel casuïstiek rapporteren vanuit spoedgevallendiensten. Misschien zijn er wat toegenomen problemen met hyperkaliëmie, maar dit weegt niet op tegen de onzichtbare belangrijke winst aan levens door de studieresultaten toe te passen in de praktijk. Die zijn natuurlijk vanuit de spoedopname onzichtbaar. Maar wat doe je dan met die toename van sterfte door chronisch hartfalen na 1999 uit de Canadese studie? Men had toch een daling moeten zien. Wat is er misgelopen? Hier kunnen we enkel gissen. In de RALES-studie ontwikkelde slechts 2% van de patiënten in de experimentele groep een hyperkaliëmie. De reden hiervoor was dat patiënten met een gevorderd nierfalen en hyperkaliëmie werden geëxcludeerd. Daarnaast werd tijdens de studie de kaliëmie nauwkeurig gevolgd en waren er richtlijnen voor dosisaanpassin-

gen wanneer het serumkalium zou oplopen of de nierfunctie zou dalen. De RALES-studie includeerde ook enkel patiënten met *ernstig* chronisch hartfalen. Twee derde van de patiënten had een NYHA-klasse III en één derde een NYHA-klasse IV hartfalen; alle patiënten kregen een lisdureticum, 95% een ACE-inhibitor, 75% digoxine en 10% een β -blokker. Het experiment werd nooit overgedaan voor bijvoorbeeld patiënten met NYHA-klasse II. Wat zeker is misgelopen, is dat de resultaten van de RALES-studie snel hun weg vonden naar de klinische praktijk, maar dat artsen het blijkbaar niet zo nauw namen met de strikte beperkingen voor inclusie van deze studie. Zo stelde men vast dat patiënten die spironolacton toegevoegd kregen aan hun standaardmedicatie, een minder ernstige vorm van hartfalen hadden; één derde had ernstig nierfalen en één derde kreeg zelfs een supplement aan kalium⁷.

Wanneer je inzichten uit een klinische studie wil toepassen bij een concrete patiënt, dan is de eerste vraag die je best beantwoordt: *'zou deze patiënt een plaats gekregen hebben in de bestudeerde populatie?'* Als het antwoord op deze vraag negatief is, kun je nooit verwachten dat de verwachtingen van de studie voor deze patiënt kunnen worden ingevuld. Elke studie heeft ook zijn eigen studieprotocol en ook daarmee moet je in de klinische praktijk zo veel mogelijk rekening houden. Zo zal het regelmatig opvolgen van de kaliëmie en het aanpassen van de medicatie aan deze resultaten de patiënt dichterbij de bestudeerde populatie brengen en ook dichterbij de beoogde resultaten. EBM toepassen in de praktijk eist van de arts dat hij de strenge structuur en logica van het experimenteel onderzoek vertaalt in een werkzaam praktijkprotocol. En deze vertaling krijgt blijkbaar te weinig aandacht.

Observationeel onderzoek blijft heel belangrijk om de gevolgen van de toepassing van RCT's op te volgen. Zoals bij de RALES-studie kunnen ze het onzorgvuldig opvolgen van het studieprotocol aan het licht brengen en de clinici tot de orde roepen. Meestal is het echter zo dat zeldzame of onverwachte nevenwerkingen of effecten van een bepaalde interventie nooit aan het licht kunnen komen binnen de relatief kleine onderzoekspopulaties en korte tijdspanne van een RCT. Alleen observationeel onderzoek kan een belangrijke vinger aan de pols houden om de effecten op de volksgezondheid op te volgen⁸. Zorgvuldig lezen van Minerva zal de volksgezondheid wellicht niet schaden, integendeel!

M. Lemiengre

De literatuurlijst staat op blz. 72

Carvedilol versus metoprolol bij chronisch hartfalen

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.

Duiding: M.B. Lemiengre, M. Lemiengre

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verschil in mortaliteit en morbiditeit tussen carvedilol en metoprololtartraat bij patiënten met mild tot ernstig chronisch hartfalen?

Achtergrond

Bètablokkers reduceren de mortaliteit bij patiënten met chronisch hartfalen en systolische disfunctie¹⁻⁴. Ze vormen samen met diuretica en ACE-inhibitoren de basisbehandeling voor hartfalen. Carvedilol heeft naast een β_1 - ook een α_1 -blokkerend effect met vasodilaterende werking. Vanuit dit concept kan men zich afvragen of carvedilol klinisch superieur is aan β -blokkers met enkel een β_1 -blokkerend effect.

Bestudeerde populatie

In vijftien Europese landen rekruteerden 341 centra mannen en vrouwen met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA klasse II tot IV). Bijkomende inclusiecriteria waren: ten minste één opname voor een cardiovasculaire aandoening in de afgelopen twee jaar, ejectionfracatie <35% en stabiel hartfalen onder behandeling met ACE-inhibitoren gedurende de laatste vier weken (tenzij gecontraïndiceerd) en diuretica (≥ 40 mg furosemide of een equivalent) gedurende de laatste twee weken. Exlusiecriteria waren: patiënten bij wie de behandeling recent werd gewijzigd (introduktie van een nieuwe klasse of behandeling met orale β -adrenerge of α -adrenerge receptorblokkers in de twee weken voor randomisatie), nood aan intraveneuze inotrope therapie, behandeling met calciumblokkers, amiodarone of klasse-I-anti-aritmica, toediening van de studiemedicatie in de voorbije dertig dagen, onstabiele angor, myocardinfarct, coronaire revascularisatie of CVA tijdens de voorafgaande twee maanden, ongecontroleerde hypertensie, hemodynamisch significante valvulaire ziekte, symptomatische en aanhoudende ventriculaire aritmieën, zwangerschap, vrouwen met inadequate contraceptie, misbruik van drugs of alcohol, slechte therapietrouw en een andere ernstige systemische ziekte die de behandeling kan compliceren en de levensverwachting kan verminderen. Ook patiënten bij wie β -blokkers gecontraïndiceerd waren, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werden 3 029 mannen (80%) en vrouwen van gemiddeld 62 jaar (SD 11) opgenomen in de studie. Ongeveer de helft van de patiënten had NYHA-klasse II en de andere helft NYHA-klasse III. De gemiddelde ejectionfracatie was 26%.

Onderzoeksopzet

In deze multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden de patiënten verdeeld in een groep die tweemaal daags 3,125 mg carvedilol innam (n=1 511) en een groep die tweemaal daags 5 mg metoprololtartraat innam (n=1 518). Deze startdosis werd om de twee weken opgetitreerd tot respectievelijk een dosis van 25 mg carvedilol (tweemaal daags) en 50 mg metoprololtartraat (tweemaal daags) bereikt werd. Daarna werden de patiënten om de vier maanden geëvalueerd.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de totale (cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire) sterfte. De stuurgroep die niet op de hoogte was van de interimresultaten voegde later het gecombineerde eindpunt van totale sterfte en aantal ziekenhuisopnames (om welke reden ook) als primair eindpunt toe. Het was hun bedoeling om de resultaten van deze studie vergelijkbaar te maken met de resultaten van de MERIT-HF-studie. Men berekende dat er 1 020 sterfgevallen moesten zijn om een risicoreductie van 20% met 80% power te kunnen vaststellen. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

De gemiddelde duur van de follow-up was 58 maanden. Er was een studie-uitval van 33 patiënten. De resultaten zijn weergegeven in *tabel 1*. Er werd geen verschil waargenomen tussen beide groepen wat de incidentie van neveneffecten betreft. Ernstige bradycardie en hypotensie kwamen voor bij 3% van de patiënten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in de behandeling van chronisch hartfalen carvedilol in vergelijking met metoprololtartraat een significante reductie geeft van de totale en cardiovasculaire sterfte.

Financiering

F Hoffmann La Roche en GlaxoSmithKline

Belangenvermenging

Tien van de dertien auteurs traden op als consultant of spreker en ontvingen reisvergoedingen en onderzoeksfondsen van één of meerdere farmaceutische bedrijven. De leden van de lokale comités werden betaald om deel te nemen aan overleg in verband met dit onderzoek. In de stuurgroep zetelden vertegenwoordigers van de sponsor.



BESPREKING

Vergelijkbaarheid van de doseringen

Deze studie voldoet aan de criteria voor een goed gerandomiseerd klinisch experiment: de patiënten in beide groepen komen goed overeen, er was perfecte blinding van alle betrokkenen en een voldoende lange follow-up periode, een goede inschatting van de grootte van de steekproef in functie van de power en een heldere rapportering, waarbij men bij de keuze van de primaire uitkomst de totale mortaliteit heeft voorgesteld zodat de studieresultaten konden worden vergeleken met vorige analoge studies.

Is deze studie nu in haar doel geslaagd?

Statistisch is perfect aangetoond dat carvedilol in de gebruikte studiedosis superieur is aan metoprololtartraat in de studiedosis. Zouden de kenmerken die men carvedilol toeschrijft (grotere toename van de ejectionfractie, anti-oxidierend effect, verbetering van de endotheliale functie, betere insulinegevoeligheid) dan toch resulteren in een langere overleving van de patiënt met chronisch hartfalen? Dit had een prachtig resultaat geweest zonder dat achteraf een discussie zou moeten plaatsvinden over de gebruikte dosissen van de verschillende producten. De onderzoekers hebben gekozen voor de gebruikelijke dosis carvedilol, namelijk voorzichtig starten en de dosis optitreren in functie van de kliniek tot 25 mg tweemaal per dag; een dosis waarmee overigens ervaring is opgedaan in vorige studies^{1,5}. Voor metoprolol heeft men gekozen voor de snelwerkende tartraatvorm en deze op te titreren tot tweemaal 50 mg per dag. Men heeft deze keuze gebaseerd op de MDC-studie⁶, terwijl de belangrijkste trial^{2,3} metoprololsuccinaat met een vertraagde werking gebruikte. Is het dit verschil in galenische vorm dat verantwoordelijk is voor het verschil in resultaat? In de MDC- en MERIT-HF-studies daalde de hartslag met respectievelijk 14 en 15 slagen per minuut, terwijl dit in de metoprololgroep van de COMET-studie gemiddeld maar 11,7 slagen was. Gedurende de eerste zestien maanden van de studie was de daling in de carvedilolgroep 13,3 slagen per

minuut (significant verschil). Wanneer we de gemiddelde dosis metoprolol omrekenen, zou er dus toch een belangrijk verschil zijn in gebruikte gemiddelde dosis tussen de COMET- en de MERIT-HF-studie.

Commerciële belangen

Voldoende verschil dus om een onvoldoende te krijgen. Bij de organisatie van trials die analoge medicamenten vergelijken voor een bepaalde indicatie, is het belangrijk dat de opzet van de trial correct is, zowel in de keuze van de interventie als van de uitkomst. Wanneer ook maar een vermoeden bestaat dat een medicament in suboptimale dosis werd gebruikt, verliest de trial aan geloofwaardigheid. Zeker als de hoofdsponsor ook betrokken partij is. De interpretatie van de trial kan immers belangrijke commerciële gevolgen hebben. De ALLHAT-studie heeft het nut van grootschalig vergelijkend klinisch farmacologisch onderzoek benadrukt. Ook voor andere problemen kan dit type onderzoek belangrijk zijn. Omwille van de omvang van dergelijke trials en de typisch met dit soort onderzoek verbonden commerciële consequenties, is het belangrijk dat neutrale onderzoekscentra opnieuw kansen krijgen om dergelijke opdrachten tot een goed einde te brengen.

Behandeling van hartfalen

Bij patiënten met chronisch hartfalen is de standaardbehandeling een ACE-inhibitor⁷, een diureticum (bij NYHA-klasse III en IV spironolacton⁸) en eventueel digoxine. Verschillende studies tonen aan dat bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse II en III het toevoegen van een β -blokker (carvedilol, bisoprolol, metoprolol SR) de overleving kan verbeteren (zie tabel 2). Alleen voor carvedilol is dit ook aangetoond bij patiënten met NYHA-klasse IV^{5,9}. Bij het opstarten moet men rekening houden met de contra-indicaties en de dosis voorzichtig optitreren onder controle van de hartfrequentie, bloeddruk en gewicht van de patiënt tot de productspecifieke streefdosis wordt bereikt.

Tabel 1: Carvedilol versus metoprololtartraat in chronisch hartfalen (follow-up 58 maanden): resultaten van de COMET-studie¹⁰.

	Carvedilol n (%)	Metoprolol n (%)	Hazard Ratio (95% BI)	RRR (95% BI)	NNT (95% BI)
N	1 511	1 518			
Totale sterfte	512 (34)	600 (40)	0,83 (0,74-0,93)	0,14 (0,05-0,21)	19 (12-46)
Cardiovasculaire sterfte	438 (29)	534 (35)	0,80 (0,70-0,90)	0,17 (0,08-0,26)	15 (10-31)
Totale sterfte en ziekenhuisopnames	1 116 (74)	1 160 (76)	0,94 (0,86-1,02)		NS
Niet-cardiovasculaire sterfte	74(5)	66 (4)	1,08 (0,77-1, 50)		NS

Tabel 2: Vergelijking van de resultaten van verschillende studies over het effect van β -blokkers bij chronisch hartfalen voor de uitkomst 'totale mortaliteit'.

Studie	β -blokker	NYHA klasse	Placebo %	Interventie %	RR/HR (95% BI)	NNT
US Carvedilol-HF 1996 ¹	Carvedilol	II en III	7,8	3,2	0,35 (0,20-0,61)	22
CIBIS-II 1999 ⁴	Bisoprolol	II en III	17,3	11,8	0,66 (0,54-0,81)	19
MERIT-HF 1999 ^{2,3}	Metoprolol CR/XL	II en III	11	7,2	0,66 (0,53-0,81)	27
BEST 2001 ¹¹	Bucindolol	III	30	33	NS	NS
COPERNICUS 2001 ^{5,9}	Carvedilol	IV	19	11	0,65 (0,52-0,81)	15

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA-klasse II en III) carvedilol in de bestudeerde dosis (2 x 25 mg/dag) een grotere reductie van mortaliteit geeft dan metoprololtartraat in de bestudeerde dosis (2 x 50 mg/dag). De galenische vorm (snelwerkend) van metoprololtartraat die in deze studie werd gebruikt, is niet beschikbaar in België. Deze studie bevestigt wat reeds bekend is over β -blokkers bij chronisch hartfalen: metoprolol, bisoprolol en carvedilol verlengen de overleving van patiënten met chronisch hartfalen.

Literatuur

- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Duprez D. Metoprolol bij chronisch hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:318-21.
- CIBIS II investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
- McKelvie R. Heart failure. *Clin Evid* 2004;12:115-43.
- Lemiengre M. Spironolacton bij hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:322-6.
- Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Results from the COPERNICUS study. *JAMA* 2003;289:712-8.
- Furberg CD, Psaty BM. Commentary on "Carvedilol was more effective than metoprolol tartrate for lowering mortality in chronic heart failure". *Evid Based Med* 2004; 9:14. Comment on: Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
- The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.

Productnamen

Bisoprolol: Bisoprolol®, Bisoprotop®, Docbisopro®, Emconcor®, Isoten®

Bucindolol: niet gecommmercialiseerd in België

Carvedilol: Carvedilol®, Dimitone®, Kredex®

Metoprololtartraat: Metoprolol®, Lopresor®, Seloken®

Metoprololsuccinaat: Selozok®

Literatuur bij Editoriaal blz. 69

- Lemiengre M. Spironolactone en hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:322-6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Schepkens H, Vanbolder R, Billiouw JM. Life threatening hyperkalaemia during combined therapy with ACE inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110:438-41.
- Svenson M, Gustafsson F, Galatius S. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ* 2003;327:1141-2.
- Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003;327:147-9.
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS. Rates of hyperkalaemia after publication of the RALES. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
- Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211-4.
- Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004;363:1728-31.

Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie?

Diener H, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;364:331-7.

Duiding: M. Bogaert



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij hoogrisicopatiënten die recent een ischemisch CVA of TIA doormaakten, het effect van toevoegen van aspirine aan een reeds ingezette behandeling met clopidogrel op het optreden van vasculaire incidenten?

Achtergrond

Verschillende studies hebben het effect en de veiligheid van clopidogrel vergeleken met acetylsalicylzuur (aspirine) bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Een systematische review van deze studies (waarin tevens de vergelijking tussen ticlopidine en aspirine is opgenomen) toont een bescheiden, maar significante meerwaarde van thiënoprydinederivaten (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirine, ook in een subgroep van patiënten die een TIA of een ischemisch vasculair incident hadden doorgemaakt¹. Andere studies onderzochten het toevoegen van clopidogrel aan aspirine bij zeer specifieke populaties^{2,3}, maar niet bij patiënten na een TIA of CVA.

Bestudeerde populatie

In 507 centra ('stroke units' of neurologische diensten) in 28 landen werden 7 599 patiënten gerekruteerd, die in de voorafgaande drie maanden een ischemisch CVA of een TIA hadden doorgemaakt, en één of meer additionele risicofactoren vertoonden (ischemisch CVA of myocardinfarct in de voorgeschiedenis, angina pectoris, diabetes mellitus of perifere arterieel lijden). Patiënten met een hoog risico van bloeding (bijvoorbeeld ulcus pepticum, ernstige leverinsufficiëntie) werden geëxcludeerd.

Onderzoekopzet

In een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie werd aspirine 75 mg per dag (n=3 797) vergeleken met placebo (n=3 802) bij hoogrisicopatiënten die allen na een recent ischemisch CVA of TIA clopidogrel 75 mg per dag namen.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een combinatie van ischemisch CVA, myocardinfarct, vasculaire dood

BESPREKING

Clopidogrel en aspirine: andere studies

In de CAPRIE-studie⁴ werd clopidogrel vergeleken met aspirine bij patiënten na een recent ischemisch

en herhospitalisatie voor acute ischemie (centraal, coronair of perifeer). Secundaire eindpunten waren de individuele componenten van het primaire eindpunt, combinaties van deze componenten, CVA en dood. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

In de groep die met aspirine én clopidogrel werd behandeld, bereikte 15,7% van de patiënten het primaire eindpunt, vergeleken met 16,7% in de groep die alleen clopidogrel nam (niet-significant verschil). Levensbedreigende bloedingen (onder andere intracerebraal) traden op bij 2,6% van de patiënten met de gecombineerde behandeling versus 1,3% met aspirine alleen: een **absolute risicotename** van 1,3% (95% BI 0,6 tot 1,9). Er waren meer majeure bloedingen in de groep die met aspirine én clopidogrel werd behandeld: **absoluut risicoverschil** tussen de groep met aspirine en de groep zonder aspirine: 1,36 (95% BI 0,86 tot 1,86; p<0,0001), maar er was geen verschil in mortaliteit.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van aspirine aan clopidogrel bij hoogrisicopatiënten na een recent ischemisch CVA of TIA slechts een niet-significante vermindering gaf van het aantal majeure vasculaire accidenten, maar dat dit gepaard ging met een verhoogd risico van levensbedreigende of majeure bloedingen.

Financiering

De studie was gesponsord door de bedrijven Sanofi-Synthelabo en Bristol Myers met een onafhankelijke stuurgroep. Analyse van de resultaten gebeurde zowel door als onafhankelijk van de sponsor.

Belangenvermenging

Twee van de auteurs verklaren te zijn opgetreden als consultant en/of spreker voor verschillende farmaceutische bedrijven.

CVA of myocardinfarct of met symptomatisch perifere arterieel lijden. Daarin was de risicoreductie van clopidogrel voor het primaire gecombineerde eind-

punt (ischemisch CVA, myocardinfarct of vasculaire mortaliteit) marginaal hoger dan aspirine (RR van clopidogrel versus aspirine 8,7%; $p=0,043$). Een nadere analyse van deze studie toont aan dat het gevonden verschil vooral te danken was aan de subgroep van patiënten met een arteriopathie⁵. Deze studie had verschillende methodologische tekortkomingen. De CURE-studie² vergeleek het effect van clopidogrel toegevoegd aan aspirine (75 tot 325 mg per dag) gedurende gemiddeld negen maanden bij patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie. Er was een voordeel van de combinatiebehandeling voor het samengestelde eindpunt (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of CVA) met een RR 0,80 (95% BI 0,72 tot 0,90; $p<0,001$), maar tegen een significante toename van het aantal majeure bloedingen (RR 1,38; $p=0,001$). De CREDO-studie³ evalueerde over een periode van één jaar het effect van clopidogrel versus placebo bij patiënten die aspirine (81 tot 325 mg per dag) kregen na een coronaire angioplastiek. Ook in deze studie stelde men een reductie vast van het risico van een samengesteld eindpunt (overlijden, myocardinfarct, CVA), echter zonder significante toename van het risico van majeure bloedingen. De hier besproken MATCH-studie werd opgezet om te zien of ook bij patiënten die een TIA of een ischemisch CVA hadden doorgemaakt, het toevoegen van aspirine aan de behandeling met clopidogrel een gunstig effect had.

Methodologische beperkingen

De populatie van de MATCH-studie had wel degelijk een hoog risico. De gebruikte dosis aspirine (75 mg) was lager dan in de CAPRIE-studie (325 mg), hetgeen wijst op de ondertussen veranderde ideeën omtrent de posologie van aspirine in preventie. De studie werd goed uitgevoerd en gegevens over 96% van de geïncludeerde patiënten waren beschikbaar. De studieopzet roept echter vragen op. De beslissing om de combinatie van clopidogrel met aspirine te testen ten opzichte van clopidogrel alleen, en niet ten opzichte van aspirine alleen, is verrassend. Inderdaad wordt overal ter wereld aspirine beschouwd als eerste keuze anti-aggregans. Het marginale voordeel van clopidogrel dat in de CAPRIE-studie werd gezien ten opzichte van aspirine weegt zeker niet op tegen de veel grotere ervaring met aspirine en de hogere kostprijs van clopidogrel. Het was dan ook logischer geweest om de combinatie te testen ten opzichte van aspirine. De keuze in de MATCH-studie berust wellicht op een poging van de commercialiserende bedrijven om clopidogrel, en niet aspirine, als eerste keuze anti-aggregans te positioneren. Er zijn echter

al studies aangekondigd waarbij clopidogrel toegevoegd aan een therapie met aspirine wordt bestudeerd. Ten slotte kan men zich afvragen in hoeverre de keuze van de inclusieperiode (binnen drie maanden na een CVA of TIA) de resultaten kan beïnvloeden. In de eerste dagen na deze accidenten is het risico van een CVA, en dus de mogelijkheid een gunstig effect aan te tonen, immers groter.

Secundaire preventie in deze specifieke populatie

Deze studie kan dus geen significante reductie aantonen van het toevoegen van aspirine aan een behandeling met clopidogrel bij deze hoogerisicopopulatie post TIA of CVA. De CAPRIE-studie vond evenmin een meerwaarde van clopidogrel versus aspirine bij patiënten met een ischemisch CVA in de voorgeschiedenis: RR voor het samengestelde eindpunt (CVA, myocardinfarct, vasculaire mortaliteit) van 0,90 (95% BI 0,79 tot 1,04), ofwel een niet-significante RRR van 7,3%⁴. De huidige studie kan een behandeling met alleen clopidogrel in deze indicatie niet rechtvaardigen.

Bloedingsrisico

De resultaten van deze studie beklemtonen nogmaals het risico van belangrijke bloedingen met de associatie van twee producten die elk reeds een bloedingsrisico meebrengen. Zoals uitvoerig besproken in de MATCH-publicatie zelf, en in een bijbehorend commentaar⁶, zijn er een aantal redenen waarom de risico-batenverhouding minder gunstig is bij patiënten na ischemisch CVA of TIA dan bijvoorbeeld na een myocardinfarct. Men vindt bij een niet onaanzienlijk deel van de patiënten met een ischemisch CVA of TIA bij onderzoek met nucleaire magnetische resonantie, vooraf bestaande kleine, dikwijls asymptomatische cerebrale bloedingen, die niet gezien worden op een CT-scan. Het zou interessant zijn om in toekomstige studies na te gaan of het risico van majeure intracerebrale bloedingen met de associatie clopidogrel-aspirine beperkt is tot de patiënten die deze letsels vertonen.

Daarnaast was het risico van bloedingen met de associatie in deze studie zeker hoger dan in de CURE- en CREDO-studies. Hierin werd clopidogrel toegevoegd aan aspirine, terwijl in de MATCH-studie aspirine werd toegevoegd aan clopidogrel. Dit is misschien de uitleg voor het verschil in bloedingsrisico. Zelfs indien deze risicotename niet in alle studies significant is³, tonen de meeste studies toch dezelfde trend, die gezien de grote aantallen patiënten die met clopidogrel worden behandeld, toch belangrijk kan zijn in absolute aantallen.

BESLUIT



De MATCH-studie kan voor vasculaire eindpunten geen significante risicoreductie aantonen van het toevoegen van aspirine aan een behandeling met clopidogrel bij patiënten die recent een ischemisch CVA of TIA doormaakten en ten minste één andere cardiovasculaire risicofactor hebben. Deze combinatie verhoogt echter wel het risico van majeure bloedingen.

Literatuur

1. Hankey G, Sudlow C, Dunbabin D. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: John Wiley & Sons.
2. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
5. Clopidogrel. *Rev Prescrire* 1999;19(195):332-5.
6. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. [comment]

Productnamen

Clopidogrel: Plavix®

Ticlopidine: Ticlopidine®, Ticlid®, Ticlopidin-Ratiopharm®

Endarterectomie bij asymptomatische carotisstenose

MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.

Duiding: P. Chevalier, H. Van Damme



SAMENVATTING

Klinische vraag

Reduceert endarterectomie bij patiënten met een asymptomatische stenose van de arteria carotis interna het risico van optreden of recidiveren van CVA? Bestaat er een drempel waarboven de voordelen van endarterectomie opwegen tegen het operatieve risico?

Achtergrond

CVA is de derde meest frequente doodsoorzaak in de geïndustrialiseerde landen met een mortaliteit die wordt geschat op 11,6 per duizend bij mannen en 11,48 per duizend bij vrouwen, voornamelijk bij personen ouder dan 70 jaar. In 30 tot 50% van de gevallen is het CVA te wijten aan een atherosclerotische stenose van de cervico-cerebrale arteriën¹.

Personen met een stenose van de a. carotis interna hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van een CVA (door occlusie van een grote arterie of endocraniële embolie). Dit risico neemt toe met de graad van stenose. Bij een asymptomatische stenose is het risico minder uitgesproken dan wanneer deze symptomatisch is (recent, in de afgelopen zes maanden, neurologische symptomen van CVA, TIA of retina-ischemie)². Bij carotisstenose is een carotidarterectomie één van de mogelijke behandelingen om neurologische accidenten te vermijden. Op basis van een eerder uitgevoerde meta-analyse^{3,4} besloot men dat er slechts een gering voordeel is bij patiënten met een asymptomatische stenose, zodat deze

interventie niet bij elke stenosepatiënt moet worden toegepast. Een nieuwe studie met voldoende statistische power is daarom wenselijk.

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 3 120 patiënten jonger dan 75 jaar (29% jonger dan 65 jaar, 50% tussen 65 en 74 jaar en 21% ouder dan 74 jaar), die werden gerekruteerd op interne en chirurgische diensten. Zij hadden een carotisstenose van ten minste 60% op echo-Dopplersonderzoek, uni- of bilateraal, waarbij noch een CVA, noch een TIA, noch een significant ander neurologisch symptoom in de voorafgaande zes maanden was voorgekomen, en zonder dat arts of patiënt aandrang tot onmiddellijke operatie (endarterectomie). De exclusiecriteria waren onder andere een endarterectomie in de voorgeschiedenis, een cardiale bron van embolieën en een coronaire stenose.

Onderzoeksopzet

De carotisstenose werd tijdens randomisatie vastgesteld met bilaterale echo-Doppler en was gebaseerd op afname van de diameter van het arteriële lumen. De randomisatie hield onder andere rekening met arteriële hypertensie, diabetes, contralaterale symptomen en ipsilaterale symptomen sinds meer dan zes maanden. De patiënten werden verdeeld in een groep die onmiddellijk een endarterectomie onderging (n=1 560) en een groep bij wie endarterectomie

werd uitgesteld en pas werd uitgevoerd bij het optreden van een symptoom of bij een andere indicatie voor operatief ingrijpen (n=1 560). De patiënten werden peri-operatief opgevolgd (na één maand), vier en twaalf maanden na randomisatie en vervolgens elk jaar met een echo-Doppleronderzoek indien zich een CVA voordeed of alle vijf jaar in afwezigheid van een CVA. Men voorzag een follow-up periode van vijf jaar. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomsten waren peri-operatieve mortaliteit en morbiditeit (CVA en myocardinfarct) en een CVA buiten deze periode (minimum een maand na de interventie). De CVA's werden geklasseerd op basis van lokalisatie, onderliggende oorzaak (hemorragisch of ischemisch, cardiaal-emboligeeën of niet in het laatste deel van de studie) en de gevolgen ervan.

Resultaten

De 'onmiddellijke endarterectomie' werd uitgevoerd met een gemiddelde vertraging van een maand, en na vijf jaar was 90% van de patiënten geopereerd. In de groep met uitgestelde operatie werd gemiddeld 4% van de patiënten per jaar geopereerd en had na vijf jaar 10% van de patiënten een operatie ondergaan. De gemiddelde follow-up bedroeg 3,4 jaar. Na vijf jaar opvolging was het risico van een mineur of majeur CVA of peri-operatief overlijden 6,4% bij de geopereerde patiënten, vergeleken met 11,8% bij de

patiënten die medicamenteus werden behandeld, ofwel een winst van 5,4% (95% BI 3,0 tot 7,8; $p < 0,0001$). De peri-operatieve mortaliteit en morbiditeit was 2,8% in de onmiddellijke endarterectomie-groep en 4,5% in de groep die met uitstel een ingreep onderging. Bij subgroepanalyse was er voor de twee groepen een gelijkaardige winst voor mannen of vrouwen, voor graad van stenose en leeftijd tot 74 jaar. De winst was tevens significant voor fataal of invaliderend CVA (2,5%; 95% BI 0,8 tot 4,3; $p = 0,004$) of fataal CVA (2,1%; 95% BI 0,6 tot 3,6; $p = 0,006$). Het voordeel was onafhankelijk van de graad van stenose (voor 70%, 80% en 90%).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een carotisstenose van ten minste 70%, die behandeld worden met acetylsalicylzuur, antihypertensiva en een statine, het belangrijk is om zo snel mogelijk een endarterectomie uit te voeren.

Financiering

'UK Medical Research Council' en 'The Stroke Association', die niet zijn tussengekomen in de verschillende stadia van de studie.

Belangenvermenging

Eén van de auteurs is voorzitter van 'The Stroke Association'.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De initiële diagnostiek van de carotisstenose in deze studie berust op duidelijk gedefinieerde criteria. Ook de randomisatie is correct uitgevoerd. Nochtans wordt de exacte werkwijze van randomisatie ('minimised randomisation') in het artikel niet beschreven. De endarterectomie werd 'zo snel mogelijk', maar niet onmiddellijk uitgevoerd: slechts 50% van de deelnemers was een maand na randomisatie geopereerd. In deze arm kregen vijf personen een CVA in het carotisgebied (van dertig CVA's in de totale onderzoekspopulatie). In de groep met uitgestelde endarterectomie werden 61 patiënten 'zo snel mogelijk' geopereerd, omdat hun arts van mening veranderde. Volgens de auteurs zou de strikte naleving van de indeling in groepen van bij het begin het verschil geaccentueerd hebben. De peri-operatieve mortaliteit is van groot belang bij de beoordeling van het voordeel van een carotisendarterectomie. De ervaring van de chirurg in dit domein is een bepalende factor⁵. De auteurs hebben in hun studie enkel chirurgen toegelaten, die bij hun laatste vijftig operaties minder dan 6% CVA's of sterfgevallen in de eerste dertig dagen postoperatief hadden. In het algemeen stelt men dat bij meer dan 4% peri-operatieve complicaties deze operatie meer nadelen

dan voordelen heeft⁶. De medicamenteuze behandeling van de gevolgde patiënten is in de loop van de studie eveneens geëvolueerd. Meer patiënten worden nu behandeld met anti-aggregentia, antihypertensiva en hypolipemiërende medicatie. Maar de verhoudingen blijven in de twee studiearmen gelijk. Men vermeldt niet waarom een echografie van de a. carotis werd uitgevoerd. Aangezien de patiënten werden gerekruteerd op medische en chirurgische diensten, is het zeer waarschijnlijk dat het gaat om een geselecteerde populatie met een groter cardiovasculair risico dan de algemene populatie. De precieze kenmerken van deze populatie, met inbegrip van risicofactoren zoals rookgedrag, worden niet beschreven. Het is dus niet mogelijk om de resultaten te vergelijken naar de gehele populatie van dezelfde leeftijd. Met deze studie kan men daarom zeker geen argumenten aanvoeren om algemene screening naar asymptomatische carotisstenose te onderbouwen.

Interpretatie van de resultaten

In de groep met 'zo snel mogelijk' endarterectomie is het risico van een peri-operatief CVA of overlijden 2,8%, maar ook ongeveer 0,8% voor een niet-fataal myocardinfarct. In de groep met uitgestelde endarterectomie is dit peri-operatieve risico 4,5% (het verschil

tussen beide groepen is niet significant), zonder gerapporteerde myocardinfecties. Deze peri-operatieve mortaliteit verklaart waarom men pas vanaf twee jaar opvolging een voordeel voor de primaire uitkomstmaat vindt. Meer dan de helft van de geobserveerde CVA's tijdens de follow-up waren majeure CVA's.

Subgroepanalyses geven verschillende resultaten. Het voordeel van carotisendarterectomie bij asymptomatische stenose is minder duidelijk voor vrouwen: een absolute risicoreductie van mineur en majeur CVA op vijf jaar van 4,1% (95% BI 0,7 tot 7,4) versus 8,2% (95% BI 5,6 tot 10,8) voor mannen. Het is ook minder duidelijk voor personen ouder dan 75 jaar: een absolute risicoreductie voor CVA op vijf jaar van 3,3% (95% BI -1,9 tot 8,4) versus 7,5% (95% BI 4,7 tot 10,3) voor personen tussen 65 en 74 jaar en 7,8% (95% BI 4,3 tot 11,3) voor personen jonger dan 65 jaar. Een verklaring hiervoor is de beperkte levensverwachting op 75 jaar. Maar door de peri-operatieve mortaliteit en morbiditeit is het voordeel tijdens de eerste twee jaar ook niet zichtbaar. Bij vrouwen die een vroege operatie ondergingen, waren vier van de twaalf CVA's vermoedelijk veroorzaakt door een embolie van cardiale oorsprong. Hierdoor is het voordeel van endarterectomie minder duidelijk, want hiermee kunnen CVA's van een andere oorsprong dan de carotisstenose (lacunaire, cardiale embolie) niet worden voorkomen².

De gemiddelde omvang van de stenosen is 69% in de groep met een stenose van minder dan 80%. Men vond geen enkel verschil tussen de stenosen van 70%, 80% en 90%. In hun conclusies spreken de auteurs dus van een stenose van ten minste 70% (en niet ten minste 60%, hetgeen het criterium voor inclusie is).

Meta-analyse van eerdere studies

De meta-analyse³ die de resultaten van eerdere studies poolt, vindt voor ipsilateraal CVA gecombineerd met alle CVA's en peri-operatieve sterfgevallen een odds ratio van 0,62 (95% BI 0,44 tot 0,86) voor endarterectomie versus medicamenteuze behandeling: een absolute risicoreductie van 2% op drie jaar⁴. Deze medicamenteuze behandeling is echter in de laatste jaren sterk geëvolueerd, evenals in deze studie: op het einde van de studie krijgt 90% van de deelnemers anti-aggregantia, 81% antihypertensiva en 70% een hypolipemierend middel. Ondanks deze behandeling is de jaarlijkse incidentie van CVA 2% in de groep met uitgestelde chirurgie. Na de endarterectomie is de incidentie verder jaarlijks 1%⁷. Uit een subgroepanalyse blijkt dat de resultaten van endarterectomie beter zijn bij sterk verhoogd cholesterol, bij verhoogd versus niet verhoogd cholesterol, in geval van arteriële hypertensie, bij patiënten met myocardinfectie in de voorgeschiedenis of in geval van diabetes. Met andere woorden: in geval van toegenomen cardiovasculair risico. De specifieke bijdrage van een goede medicamenteuze behandeling over verschillende jaren (zelfde termijn als de chirurgie) is echter in deze studie niet onderzocht. De totale mortaliteit (peri-operatief én aan CVA gerelateerd én door een andere oorzaak) is niet gewijzigd. In de groep met endarterectomie zijn er meer sterfgevallen die waarschijnlijk eerder aan toeval te wijten zijn dan aan CVA. De kosten van deze interventie ter preventie van een CVA worden geschat op 500 000 dollar, hetgeen voor eenzelfde effect veel hoger is dan de kosten van een antihypertensieve behandeling bij een persoon ouder dan 70 jaar⁶. We wachten nog op de resultaten van deze studie na tien jaar.

BESLUIT



Deze studie toont bij asymptomatische patiënten van minstens 75 jaar met een carotisstenose van meer dan 70% (geschat op basis van een echo-Doppleronderzoek), een voordeel van carotisendarterectomie met betrekking tot mortaliteit en morbiditeit. Voor stenosen van 70 tot 99% is er geen merkbaar verschil in voordeel volgens de stenosegraad. Dit voordeel wordt pas duidelijk na een zekere tijd (gemiddelde opvolgtermijn van 3,4 jaar in deze studie), vanwege het peri-operatieve risico dat onder andere afhangt van de ervaring van de chirurg. Op basis van deze studie kan het systematisch screenen van asymptomatische patiënten niet worden onderbouwd. Evenmin kan een uitspraak worden gedaan over het relatieve belang van de verschillende cardiovasculaire risicofactoren.

Literatuur

1. SSMG. Recommendation pour la prise en charge des patients souffrant d'AVC. Brussel: SSMG, 2003.
2. Hankey G. Patients with carotid artery stenosis had a high risk for stroke, and some types of stroke were not prevented by endarterectomy. *Evid Based Med* 2000;5:155.
3. Bonavente O, Mohrer D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1477-80.
4. Van Hooren G. Endarterectomie bij carotisstenose. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:109-14.
5. Michaels J. Low annual volumes for surgeons and hospitals were associated with increased mortality in carotid endarterectomy. *Evid Based Med* 1999;4:125.
6. Barer D. Review: carotid endarterectomy modestly reduces ipsilateral stroke in asymptomatic stenosis. *Evid Based Med* 1999;4:87.
7. Rothwell P, Eliasziw, Gutnikov S, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.

Endarterectomie bij symptomatische carotisstenose

Rothwell P, Eliasziw, Gutnikov S, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.

Duiding: P. Chevalier, H. Van Damme

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een symptomatische stenose van de arteria carotis interna het effect van endarterectomie gecombineerd met een medicamenteuze behandeling vergeleken met uitsluitend een medicamenteuze behandeling in functie van de graad van stenose?

Achtergrond

Twee derde van de CVA's wordt veroorzaakt door carotisstenosen. Personen met een symptomatische stenose van de a. carotis interna (recente neurologische symptomen van CVA, TIA, retina-ischemie) hebben een verhoogde kans op een CVA (door occlusie van een grote arterie of endocraniële embolie). Dit risico neemt toe met de graad van de stenose. Een carotisendarterectomie wordt dikwijls overwogen ter preventie van een recidief neurologisch accident. De belangrijkste studies hierover met betrekking tot het aantal geïncludeerde patiënten, zijn de Amerikaanse NASCET-studie¹ en VA309-studie² en de Europese ESCT-studie³. Deze tonen aan dat endarterectomie effectief is. In deze studies baseerde men zich nochtans op verschillende methoden om de graad van stenose te meten en waren ook de uitkomstmaten verschillend. Een meta-analyse die rekening houdt met de gebruikte meetmethoden (en deze standaardiseert) en gebruik maakt van individuele patiëntengegevens, kan het klinische voordeel van deze interventie in functie van het risico en de graad van de initiële stenose beter preciseren.

Methode

Geraadpleegde bronnen

Niet vermeld

Geselecteerde studies

De auteurs zochten naar RCT's die het effect van de combinatie van endarterectomie met medicamenteuze behandeling vergeleken met enkel medicamenteuze behandeling bij patiënten met een symptomatische carotisstenose. Van de vijf gevonden studies werden de drie meest recente studies geselecteerd, aangezien de twee eerder gepubliceerde studies niet beantwoordden aan de actuele klinische praktijk. Deze drie studies bevatten meer dan 95% van de totale populatie van alle vijf studies samen.

Bestudeerde populatie

De geïncludeerde populaties (totaal 6 092 patiënten en 35 000 patiëntjaren) verschillen op enkele punten: enkel mannen of ook vrouwen, leeftijd (bijvoorbeeld

van 40 tot 58% jonger dan 65 jaar of van 6 tot 14% boven de 75 jaar), tijd sinds het recente CVA (in totaal 10%) van vier of van zes maanden, duidelijke of onduidelijke exclusiecriteria (de keuze van inclusie of exclusie overlaten aan de chirurg). Er zijn tevens enkele verschillen in de studieprotocollen: indeling in de groepen, dosis acetylsalicylzuur en follow-up.

Uitkomstmeting

Voor de uitkomstmeting gebruikte men duidelijke criteria voor CVA en invaliderend CVA. Een CVA is elke cerebrale of retinale symptomatische gebeurtenis die langer dan 24 uren duurt; een invaliderend CVA is gedefinieerd als een CVA dat resulteert in een Rankin-score van ten minste drie of een equivalent ervan na drie maanden (NASCET) of na zes maanden (ECST) of bij een controlebezoek (VA309). De criteria voor effect van de chirurgische behandeling waren: ten eerste het optreden van een eerste CVA of peri-operatief overlijden, ten tweede een ipsilateraal CVA in het symptomatische carotisgebied en elk CVA of sterfgeval in de dertig dagen na de operatie, en ten derde een ipsilateraal invaliderend of fataal CVA in het symptomatische carotisgebied en elk invaliderend of fataal CVA in de dertig dagen postoperatief.

Resultaten

Endarterectomie verhoogde het risico van ipsilateraal ischemisch CVA bij patiënten met een stenose van minder dan 30%, was niet effectief bij patiënten met een stenose van 30-49%, gaf een marginaal voordeel bij een stenose van 50-69% (ARR 4,6%) en een belangrijk voordeel bij een stenose $\geq 70\%$ (ARR 16,0%) (zie tabel). In geval van subocclusie was er na twee jaar follow-up een tendens in het voordeel van endarterectomie (n=262; ARR 5,6%; p=0,19), maar na vijf jaar was er geen enkel voordeel (ARR -1,7%; p=0,9). Het peri-operatieve risico (binnen dertig dagen) van CVA of overlijden was 7,1% (95% BI 6,3-8,1).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat endarterectomie een gering voordeel heeft bij patiënten met een symptomatische stenose van 50 tot 69%, maar een belangrijk voordeel heeft bij patiënten met een stenose van minstens 70% en zonder 'bijna volledige occlusie'. Het voordeel van endarterectomie bij patiënten met een bijna volledige occlusie is marginaal op korte termijn en onzeker op lange termijn.



Financiering

Enkele auteurs werden betaald door nationale onderzoeksinstituten die in geen enkel stadium van de stu-

die zijn tussengekomen.

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Het ontbreken van een beschrijving van de zoekstrategie is verbazingwekkend, temeer omdat de eerste auteur ook medeauteur is van het hoofdstuk over dit onderwerp in *Clinical Evidence*⁴. De VA309-studie die in deze meta-analyse is opgenomen, werd na twee jaar vroegtijdig afgebroken zonder dat men een significant voordeel van carotischirurgie (enkel een tendens) kon aantonen. De methodologische kwaliteit van de verschillende studies wordt door de auteurs niet besproken. Door analyse van de individuele patiëntgegevens, waarbij de meting van de stenose (NASCET et ESCT) en de uitkomstmaten werden gestandaardiseerd, is het mogelijk om op een valabele manier de resultaten te vergelijken. Zo komt men tot een samenhangend besluit, dat zeer welkom is na alle vragen die tot nu toe onbeantwoord bleven.

Voordeel van een chirurgische behandeling

Deze meta-analyse toont aan dat het gerechtvaardigd is om een carotisendarterectomie voor te stellen bij een symptomatische stenose van 70 tot 99%. Men moet zes (95% BI 5-9) patiënten opereren om binnen een opvolgperiode van vijf jaar een ischemisch CVA in het ipsilaterale carotisgebied, een CVA of een peri-operatief overlijden te vermijden. Om één enkel ipsilateraal majeur of fataal CVA of een CVA of een peri-operatief overlijden over een periode van vijf jaar te vermijden, moet men veertien patiënten met een symptomatische stenose van 70 tot 99% opereren. Het voordeel is minder uitgesproken voor stenosen van 50 tot 69%, want in dat geval moet men 22 (95% BI 12-80) patiënten opereren om één enkel ischemisch CVA in het carotisgebied of een CVA of een peri-operatief overlijden op vijf jaar te vermijden.

De postoperatieve neurologische mortaliteit en morbiditeit van 7,1% lijkt hoog. Het omvat echter elke neurologische uitval die langer dan 24 uur duurt en beschouwd wordt als CVA. Het merendeel van deze neurologische symptomen was mineur en verdween spontaan zonder sequelae. Veel studies met reeksen van carotischirurgie vermelden deze mineure neurolo-

gische incidenten zelfs niet en rapporteren een percentage voor postoperatief CVA van 1 tot 2%. De operationele mortaliteit tot dertig dagen postoperatief bedraagt minder dan 1% (0,9%).

Het is interessant dat de subocclusieve stenosen (bijna volledige occlusie) minder gevaarlijk zijn dan de stenosen van 70 tot 99%. Wanneer het debiet door de stenose sterk beperkt is (in die mate dat de contrastvloei-stof in het stroomgebied van de a. carotis interna is vertraagd), is er blijkbaar een hemodynamische compensatie door collateralen. Dergelijke letsels veroorzaken bovendien minder embolieën dan stenosen van 70 à 99%. Men kan in deze meta-analyse geen voordeel aantonen van het opereren van dergelijke subocclusieve stenosen, die een relatief gunstige klinische evolutie hebben. CVA's van een andere oorsprong dan een carotisstenose (één derde van de CVA's) worden niet voorkomen door endarterectomie. Ook na endarterectomie bestaat er nog altijd een risico van een volgend CVA van ongeveer 1% per jaar. De populatie die in deze studies werd geïncludeerd, heeft een zeer hoog cardiovasculair risico: 16% myocardinfarct, 23% angor, 17% perifere vaatlijden en 46% actieve rokers.

Belang van andere behandelingen

In de geïncludeerde studies kregen beide groepen een medicamenteuze behandeling die in de meta-analyse echter niet is beschreven. Eventuele verschillen in medicamenteuze behandelingen tussen de twee groepen werden evenmin geanalyseerd. In *Clinical Evidence* vermeldt men dat verschillende behandelingen effectief zijn in de preventie bij patiënten die een CVA of TIA hebben doorgemaakt: behandeling met een anti-aggregans, anti-hypertensieve behandeling, carotisendarterectomie bij een symptomatische stenose van 50-69% of >70% en een hypolipemiërende behandeling⁴. Het relatieve voordeel van een optimale medicamenteuze behandeling ter preventie van alle CVA's, vergeleken met preventie door endarterectomie van een CVA dat door een carotisstenose is veroorzaakt, is hier onvoldoende uitgewerkt omdat de medicamenteuze behandeling van de deelnemers niet bekend is.

Tabel: Het relatieve risico (met 95% BI) van de verschillende uitkomstmaten (som van de drie studies) in functie van de karakteristieken van de subgroep in geval van endarterectomie.

Karakteristiek	CVA of peri-operatief overlijden	Ipsilat. isch. CVA*, peri-operatief CVA of overlijden	Ipsilat. isch. invaliderend CVA*, peri-operatief CVA of overlijden
Subtotale stenose	0,98 (0,61-1,59)	1,11 (0,48-1,74)	1,26 (0,52-2,62)
Stenose van 70-99%	0,52 (0,40-0,64)	0,39 (0,28-0,51)	0,39 (0,21-0,58)
Stenose van 50-69%	0,72 (0,58-0,86)	0,75 (0,56-0,94)	0,68 (0,36-1,07)
Stenose van 30-49%	0,90 (0,75-1,04)	0,82 (0,66-0,98)	0,90 (0,47-1,32)
Stenose <30%	1,17 (0,90-1,43)	1,23 (0,87-1,59)	1,51 (0,93-2,46)

* Ipsilat. isch. CVA: Ipsilateraal ischemisch CVA

BESLUIT

Deze meta-analyse onderbouwt het belang van endarterectomie bij patiënten met een symptomatische carotisstenose van minstens 50%: een gering voordeel bij een stenose van 50-69%, een belangrijk voordeel bij een stenose van $\geq 70\%$ en geen voordeel bij subocclusieve (bijna volledige) stenose. Dit voordeel van carotisendarterectomie wordt echter enkel bereikt bij een peri-operatieve mortaliteit van minder dan 1,1% en een neurologische morbiditeit (mineur of majeur) van minder dan 6% na dertig dagen.

Literatuur

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
2. Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F, et al, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289-94.
3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1998;351:1379-87.
4. Lip GYH, Rothwell P, Sudlow C. Stroke prevention. *Clin Evid* 2005;12:253-84.

Hypertensiebehandeling baseren op thuismeting?

Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. *JAMA* 2004;291:955-64.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is de waarde van zelfmeting van de bloeddruk ten opzichte van conventionele bloeddrukmeting bij het opstarten en titreren van een medicamenteuze behandeling bij patiënten met hypertensie?

Achtergrond

In de APTH-studie¹ toonden dezelfde onderzoekers aan dat het aanpassen van antihypertensieve medicatie door middel van ambulante bloeddrukmonitoring versus conventionele bloeddrukmeting dezelfde bloeddrukcontrole opleverde met minder medicatiegebruik, maar zonder globale kostenreductie.

Bestudeerde populatie

Uit 56 huisartspraktijken en drie ambulante hypertensieklinieken in België (één in Ierland) rekruteerde men 606 mannen en vrouwen ouder dan achttien jaar met hypertensie. Personen die tijdens de twee daaropvolgende bezoeken een diastolische bloeddruk hadden van meer dan 95 mm Hg kwamen in aanmerking voor inclusie. Patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit (hartfalen, instabiele angor, ernstige hypertensieve retinopathie, myocardinfarct en beroerte in het voorbije jaar) en niet-cardiovasculaire comorbiditeit (levercirrose, kanker, ernstig nierfalen en mentale stoornissen) werden uitgesloten. Uiteindelijk werden vierhonderd patiënten met een gemid-

delde leeftijd van 53 jaar (iets meer dan de helft vrouwen) opgenomen in de studie.

Onderzoeksopzet

In deze dubbelblinde gerandomiseerde klinische studie werden de patiënten verdeeld in een groep bij wie de antihypertensieve medicatie werd aangepast op basis van thuisbloeddrukmeting (n=203) en in een groep bij wie dit gebeurde op basis van conventionele bloeddrukmeting (n=197). Om de twee maanden werd in beide groepen gedurende zeven opeenvolgende dagen de bloeddruk driemaal 's morgens en driemaal 's avonds thuis gemeten. Tijdens een tweemaandelijks spreekuur werd de bloeddruk drie opeenvolgende keren gemeten. Voor beide methoden berekende men telkens het gemiddelde van alle metingen. Als **gouden standaard** werd bij randomisatie, na zes maanden en na één jaar een ambulante bloeddrukmeting uitgevoerd. Een onderzoekskoördinator paste volgens een vast schema de medicatie aan om op basis van thuismeting of conventionele meting een streefwaarde voor diastolische bloeddruk van 80 tot 89 mm Hg te bekomen: in de eerste stap lisinopril 10 mg, in de tweede stap lisinopril 20 mg, in de derde stap lisinopril 20 mg met hydrochloorthiazide 25 mg of amlodipine 5 mg en in de vierde stap een combinatie van alle medicatie van stap 3 of toevoeging van prazosine tot 6 mg. Afhankelijk van de bloeddrukwaar-



den werd een stap vooruit of een stap achteruit gezet. De patiënten werden gedurende één jaar gevolgd.

Uitkomstmeting

Eindpunten waren: verandering in conventioneel gemeten bloeddruk, thuisbloeddruk, ambulante bloeddruk, hoeveelheid gebruikte antihypertensieve medicatie, linkerkamerhypertrofie (op ECG en echografisch), symptomenvragenlijst en kostenberekening.

Resultaten

In beide groepen was de studie-uitval ruim 13%. De **mediane** follow-up duur bedroeg 350 dagen. De conventionele bloeddruk, de thuisbloeddruk en de ambulante bloeddruk waren op het einde van de follow-up significant ($p < 0,001$) hoger in de groep bij wie de behandeling werd aangepast volgens de thuisbloeddrukmeting (zie tabel). Op het einde van de studie kon 25,6% in de groep gevolgd met thuisbloeddrukmeting versus 11,3% in de groep gevolgd met conventionele bloeddrukmeting de bloeddrukmedicatie stoppen ($p < 0,001$). Het aantal patiënten dat met complexere combinatieschema's moest worden behandeld was gelijk in beide groepen (38,7% versus 45,1%; $p = 0,14$). Linkerkamerhypertrofie kwam in beide groepen even-

veel voor. De kosten waren lager in de groep gevolgd met thuisbloeddrukmeting (3 522 euro versus 3 875 euro; $p = 0,04$).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat het sturen van de medicamenteuze behandeling van hypertensie aan de hand van thuisbloeddrukmeting in plaats van conventionele bloeddrukmeting leidt tot minder medicatiegebruik en marginaal minder kosten, maar ook tot minder bloeddrukcontrole. Er is geen verschil in levenskwaliteit en optreden van linkerkamerhypertrofie. Met thuisbloeddrukmeting kan men patiënten met witte-jashypertensie identificeren.

Financiering

Astra Zeneca en Pfizer

Belangenvermenging

Astra Zeneca leverde logistieke steun en samen met Pfizer de onderzoeksmedicatie. De sponsors waren niet betrokken bij de studieopzet, analyse en interpretatie van de resultaten. Verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van farmaceutische firma's, waaronder de sponsors.

Tabel: Gemiddeld verschil in bloeddrukdaling (95% BI) tussen de groep die werd gevolgd met conventionele bloeddrukmeting versus de groep gevolgd met thuisbloeddrukmeting, gecorrigeerd voor bloeddruk, geslacht, leeftijd en BMI bij randomisatie.

	Verskil in systolische bloeddruk	Verskil in diastolische bloeddruk	p-waarde
Conventionele bloeddrukmeting	6,8 (3,6-9,9)	3,5 (1,9-5,1)	<0,001
Thuisbloeddrukmeting	4,9 (2,5-7,4)	2,9 (1,5-4,3)	<0,001
Ambulante bloeddrukmeting	4,9 (2,5-7,4)	2,9 (1,4-4,4)	<0,001

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Methodologisch is deze studie in orde. De randomisatie zorgt voor praktische identieke onderzoeksgroepen, waarbij 77% van de patiënten gerekruteerd en gevolgd wordt door een huisarts. Samen met de inclusiecriteria die patiënten met ernstige comorbiditeit uitsluiten, garandeert dit een studiepopulatie die overeenkomt met de hypertensieven in de huisartspraktijk. Blindering van onderzoekers en patiënten blijft mogelijk omdat in beide groepen de drie methoden van bloeddrukmeting werden toegepast. De onderzoekscoördinator die de medicatiestrategie bepaalt, is geblindeerd voor de randomisatie. Het is echter onvermijdelijk dat de aandachtige arts vooral bij patiënten met witte-jashypertensie, na een tijdje wel doorheeft welke bloeddrukmethode de medicatie bepaalt. De follow-up graad van circa 87% voor beide onderzoeksgroepen is hoog en een intention-to-treat analysemethode is toegepast. Uit deze hoge graad van deelname mogen we besluiten dat de thuisbloeddrukmeting een aanvaardbare procedure is voor deze patiënten. Wij vragen ons echter af waarom het studieprotocol stelt dat de patiënt zijn bloeddruk moet meten in de (vroegere) ochtend of de

(latere) avond. Het is immers bekend dat deze 'transitiezones' van de dag minder representatieve bloeddrukmetingen opleveren^{2,3}. Studies over het diurne bloeddrukprofiel leren dat er een belangrijke bloeddrukstijging optreedt gedurende de periode na het ontwaken en vóór het slapengaan. Na een maaltijd daarentegen registreert men een wat lagere bloeddruk. Hiermee wordt ook geen rekening gehouden. Het zou dus logischer zijn om de patiënt in de loop van voormiddag, namiddag of vroege avond, na een vijftal minuten rust, de zelfmeting te laten doen.

Het is eveneens eigenaardig dat voor beide onderzoeksgroepen dezelfde streefwaarden voor de bloeddruk worden gehanteerd, terwijl toch algemeen aanvaard is dat in geval van thuismetingen de diastolische bloeddruk lager moet zijn dan 85 mm Hg. Men deed dit om de blindering te vergemakkelijken, maar deze keuze voor een 'eenvoudiger' protocol reduceert de waarde van de eindresultaten. Dat de systolische bloeddruk niet mee in overweging is genomen bij het bepalen van de therapiestrategie is eveneens een beperking van deze studie, waarschijnlijk ook gekozen om het studieprotocol zo eenvoudig mogelijk te hou-

den. Dit is een gemiste kans, want in deze onderzoekspopulatie met een gemiddelde leeftijd >50 jaar zijn toch ook patiënten met systolische hypertensie te verwachten, bij wie het fenomeen van witte jashypertensie nog prominenter aanwezig is.

Minder bloeddrukcontrole met thuismeting?

Het belangrijkste discussiepunt van deze studie is de ogenschijnlijk minder uitgesproken daling van de bloeddruk in de onderzoeksgroep die gevolgd wordt met thuisbloeddrukmeting, hetgeen de auteurs benadrukken. Dit slaat op een hogere gemiddelde conventioneel gemeten bloeddruk bij patiënten in de groep gevolgd door thuisbloeddrukmeting. Natuurlijk is dit het gevolg van het niet nodeloos (over)behandelen van de witte jashypertensieven, hetgeen resulteert in een globaal hogere conventionele bloeddruk bij deze patiënten. Maar is dit niet juist één van de sterke punten van de thuisbloeddrukmeting, namelijk het meer personaliseren van de behandeling en het ontdekken van witte jashypertensieven? Het eindresultaat voor de groep behandeld aan de hand van thuisbloeddrukmeting is zeker positief: perfecte bloeddrukcontrole, met dezelfde gunstige evolutie van linkerkamerhypertrofie als in de (overbehandelde!) groep die werd gevolgd met conventionele bloeddrukmeting, maar met minder gebruik van medicatie!

De reductie van kosten door minder medicatiegebruik in deze groep is toch ook niet gering. De onderzoekers kiezen niet voor de richtlijnen uit de WVVH-Aanbeveling, maar starten met een duurdere (en niet altijd relevante) eerste én tweede behandelingsstap⁴. Desondanks resulteert dit nog in een aanzienlijke reductie van de kosten, namelijk 5 184 euro per jaar per honderd patiënten uit de groep gevolgd met thuisbloeddrukmeting. Daarnaast is er een reductie van 3 348 euro per jaar per honderd patiënten door minder artsbezoeken in deze groep. De auteurs minimaliseren deze bedragen door te stellen dat de kostprijs voor de appa-

raten voor thuismeting hoog oplopen. Maar in de praktijk is het redelijk te verwachten dat een hypertensiepatiënt zelf een goede bloeddrukmeter aanschaft. Indien men voor thuisbloeddrukmeting bovendien de normaalwaarden voor deze methode zou hanteren, dan zouden de effecten op eindorgaanschade (linkerkamerhypertrofie) mogelijk nog beter zijn en zou men misschien een significante vermindering van het optreden van linkerkamerhypertrofie kunnen vaststellen.

Thuismeting klinisch relevant

Met deze belangrijke studie wordt voor een eerste maal aangetoond dat in de huisartspraktijk een efficiënte bloeddrukcontrole mogelijk is door het beleid van hypertensie te baseren op bloeddrukmetingen die de patiënt thuis zelf verricht, met minder medicatiegebruik en reductie van de kosten. Witte jashypertensie wordt niet langer nodeloos behandeld. Voor de patiënt zelf is thuismeting van de bloeddruk blijkbaar ook een aanvaardbare methode. Alhoewel er steeds meer prospectieve studies worden gepubliceerd⁵ die aantonen dat de correlatie van thuismetingen met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit beter is dan met de conventioneel gemeten bloeddrukwaarden⁴, moeten nog enkele beperkingen (zoals het bevestigen door prospectief onderzoek van de voorgestelde normaalwaarden) worden opgeklaard. De conventionele bloeddrukmeting blijft daarom de wetenschappelijke referentiemethode, maar de klinische relevantie van de thuisbloeddrukmeting ligt nu wel vast. Deze studie beklemtoont de moderne visie, waarvan ook de WVVH-Aanbeveling 'Hypertensie'⁶ getuigt. Eigenlijk is elke nieuwe hypertensiepatiënt een potentiële 'witte jashypertensieve', zodat het best altijd de bloeddruk ambulant wordt gecontroleerd. Aangezien de waarden van de zelfmetingen een hoge specificiteit (0,93) vertonen voor hypertensie, kunnen patiënten met een gemiddelde thuismeting van <135/85 mm Hg worden gerustgesteld⁷.

BESLUIT



Dit onderzoek toont aan dat door zelfmeting van de bloeddruk, vergeleken met conventionele bloeddrukmeting, een efficiëntere bloeddrukcontrole kan worden bereikt met minder medicatiegebruik en kosten. Conventionele bloeddrukmeting blijft de gouden standaard, maar zelfmeting van de bloeddruk kan een waardevol alternatief zijn bij de oppuntstelling en opvolging van hypertensiepatiënten.

Literatuur

1. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1065-72.
2. Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. Self-recorded blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: a meta-analysis of individual patient data. *Blood Press Monit* 1999; 4:77-86.
3. Weber MA. Whole-day blood pressure. *Hypertension* 1988;11:288-98.
4. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-5.
5. De Cort P. Prognostische waarde van thuis gemeten bloeddruk. *Minerva* 2005;4(5):83-4.
6. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;8:387-411.
7. Beltman FW, Van Der Meer K, Fennema MA. De diagnostiek van witte jashypertensie door middel van thuis bloeddrukmeting. *Huisarts Wet* 2000;43:155-8.

Prognostische waarde van thuis gemeten bloeddruk

Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9.

Duiding: P. De Cort



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de prognostische waarde van de zelf thuis gemeten bloeddruk versus de conventioneel gemeten bloeddruk bij behandelde hypertensiepatiënten?

Achtergrond

De voordelen van de thuisbloeddrukmeting door de patiënt zelf ten opzichte van de conventionele bloeddrukmeting door de arts zijn goed gedocumenteerd en vinden we terug in richtlijnen voor het beleid bij hypertensie. Echter, er bestaat slechts één prospectieve cohortstudie die de meerwaarde van zelfmeting met betrekking tot cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit aantoon¹. Deze studie werd uitgevoerd in Azië.

Bestudeerde populatie

Door 1 429 Franse huisartsen werden 5 649 patiënten met hypertensie gerekruteerd. De patiënten waren ouder dan 60 jaar en konden gedurende een inlooffase van twee weken minstens vijftienmaal de bloeddruk zelf meten. Patiënten met een recente cardiovasculaire gebeurtenis werden uitgesloten. Uiteindelijk includeerde men 4 939 patiënten (evenveel mannen als vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar (SD 6,5) en die met minstens één antihypertensivum werden behandeld. Bij aanvang kreeg 45% van de hypertensieve patiënten één klasse van antihypertensieve medicatie; de overigen kregen een combinatie van twee of meer medicamenten.

Onderzoekopzet

Deze **observationele studie** verliep in twee fasen. Tijdens een inlooffase van twee weken bepaalde men de gemiddelde conventionele en thuis gemeten bloeddruk. Bij twee bezoeken aan de huisarts werd de bloeddruk na vijf minuten rust driemaal gemeten in zittende houding. De bloeddrukmeting thuis gebeurde met een gevalideerd semi-automatisch toestel met afdrukbaarheid. Gedurende vier opeenvolgende dagen werd de bloeddruk 's morgens (8 uur) en 's avonds (20 uur) door de patiënt na vijf minuten rust telkens driemaal gemeten in zittende positie. Tijdens de follow-up fase van drie jaar werden de patiënten door hun huisarts verder opgevolgd en behandeld. Gegevens over morbiditeit en mortaliteit werden jaarlijks verzameld.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was cardiovasculaire mortaliteit. Secundaire eindpunten waren: totale mortaliteit

en combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of beroerte, TIA en hospitalisatie voor coronair lijden of hartfalen. Voor de analyse gebruikte men het **Cox proportional hazards model**.

Resultaten

De gemiddelde follow-up was drie jaar (SD 0,6) en de cardiovasculaire mortaliteit bedroeg 5,6 per duizend **patiëntjaren**. De incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen bedroeg 22,2 per duizend patiëntjaren. Voor de thuismeting kwam elke verhoging van 10 mm Hg systolische bloeddruk overeen met een stijging van het cardiovasculaire risico met 17,2% (95% BI 11,0 tot 23,8) en elke stijging van 5 mm Hg diastolische bloeddruk met een cardiovasculaire risicoverhoging van 11,7% (95% BI 5,7 tot 18,1). Dezelfde verhoging van de conventioneel gemeten bloeddruk kwam, zowel systolisch als diastolisch, niet overeen met een statistisch significante verhoging van het cardiovasculaire risico. Voor beide methoden van bloeddrukmeting was er geen verband tussen bloeddruk en cardiovasculaire mortaliteit. In een multivariate analyse met normotensieve patiënten (zowel op consultatie als thuis) als referentie was de **hazard ratio** voor het krijgen van een cardiovasculaire gebeurtenis 1,96 (95% BI 1,27 tot 3,02) bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie (verhoogde thuis- én conventionele bloeddruk), 2,06 (95% BI 1,22 tot 3,47) bij patiënten met normale conventionele bloeddruk maar verhoogde thuisbloeddruk ('gemaaskeerde hypertensie') en 1,18 (95% BI 0,67 tot 2,10) bij patiënten met verhoogde conventionele, maar normale thuisbloeddruk ('wittejas hypertensie').

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat thuismeting van de bloeddruk een betere prognostische waarde heeft dan conventionele bloeddrukmeting. Deze methode zou systematisch moeten worden gebruikt om de bloeddruk te meten bij patiënten die worden behandeld voor hypertensie.

Financiering

Aventis

Belangenvermenging

Studieopzet, interpretatie en rapportering van de resultaten verliep onder supervisie van de firma Aventis.

BESPREKING

Observationeel versus experimenteel

Dit prospectief observationeel **cohortonderzoek** onderzoekt het verschil in prognostische waarde tussen twee manieren van bloeddrukmeting. Details van de interventie op zich (frequentie van metingen, type medicamenteuze behandeling en streefwaarden van de bloeddruk) zijn van secundair belang. Elke huisarts past daarom zijn eigen beleidsplan toe. De eindpunten worden gecorreleerd aan de metingen van de patiënten bij aanvang van de studie. Men zoekt naar een verband tussen cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit en de verschillende initiële bloeddrukwaarden. De resultaten van dit cohortonderzoek zouden vervolgens moeten worden bevestigd in gerandomiseerd interventieonderzoek om de bewijskracht van de resultaten te verhogen. Nochtans is deze beschrijvende vorm van wetenschappelijk onderzoek ook al relevant en belangrijk, want het duidt de richting aan waarin verder moet worden gezocht.

Klinische meerwaarde van thuismeting

De wetenschappelijke en klinische meerwaarde van de thuismeting ten opzichte van de conventionele meting zijn met de dag beter bekend. Zo is in **cross-sectioneel onderzoek** een betere correlatie van thuismeting met eindorgaanschade beschreven ². De betere prognostische waarde van de ambulante bloeddrukmonitoring, een andere manier om buiten de consultatie de bloeddruk te registreren, werd eveneens aangetoond ³. In een ander ambulant bloeddrukonderzoek volgde Björklund gedurende 8,4 jaar 578 gezonde 70-plussers die bij aanvang van de studie geen medicatie voor verhoogde bloeddruk gebruikten ⁴. In multivariate analyse, gecorrigeerd voor cardiovasculaire risicofactoren, toonde zij aan dat 'geïsoleerde ambulante hypertensie' (geregistreerd door middel van automatische ambulante bloeddrukmonitoring) en 'aanhoudende hypertensie' (verhoogde bloeddruk zowel ambulant als door de arts gemeten) eenzelfde slechtere prognose hebben voor cardiovasculaire morbiditeit. Gegevens over door de patiënt zelf verrichte thuismetingen waren tot nu toe schaarser. Een Japans bevolkingsonderzoek toont aan

dat elke 10 mm Hg stijging van de door de patiënt zelf gemeten systolische bloeddruk gepaard gaat met een toename van de cardiovasculaire mortaliteit en beroerte van 23% ¹. Voor de diastolische bloeddruk kon zo'n verband echter niet worden aangetoond.

Belang van 'gemaskeerde hypertensie'

Deze Franse studie is na de Japanse de tweede in haar soort, nu uitgevoerd in westerse huisartspraktijken bij 60-plussers met een gemiddelde conventionele bloeddruk bij aanvang van 152 mm Hg (SD 17) systolisch en 85 mm Hg (SD 9) diastolisch en van wie 45% werd behandeld met minstens één antihypertensivum. Het is dus een populatie die we kunnen extrapoleren naar de Belgische situatie. Men toont niet alleen dat thuismeting beter correleert met de harde eindpunten dan de conventionele meting, maar men bevestigt daarenboven de bevindingen uit het onderzoek van Björklund met automatische ambulante metingen. De prognose van een patiënt met 'gemaskeerde hypertensie' (dat wil zeggen dat de bloeddruk enkel verhoogd is bij zelfmeting, ondanks behandeling met antihypertensiva waardoor de meting bij de arts wel normaal is) even slecht is als van een patiënt met 'echte hypertensie' (verhoging van de bloeddruk, zowel op consultatie als thuis). Dit is toch wel merkwaardig en nieuw. De zelfmetingen gebeurden weliswaar op een gestandaardiseerde manier en men baseerde zich telkens op een gemiddelde van meerdere metingen gedurende meerdere dagen. Het betreft dus niet de geïsoleerde verhoogde thuismeting van de bloeddruk na bijvoorbeeld stress of inspanning. Het lijkt wel of 'gemaskeerde hypertensie' een nieuwe vorm van hypertensie is, die redelijk frequent voorkomt (9% van de hypertensieven) en die enkel kan worden opgespoord via zelfmeting of ambulante monitoring van de bloeddruk. Gemaskeerde hypertensie blijkt een even slechte prognose te hebben als 'echte hypertensie', hetgeen niet het geval is bij wittejashypertensie. Dit zou tevens één van de verklaringen kunnen zijn waarom thuismeting beter gecorreleerd is met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit dan conventionele meting.

BESLUIT



Dit observationele onderzoek onderbouwt het belang van thuismeting van de bloeddruk, zoals ook wordt beklemtoond in de WVVH-Aanbeveling 'Hypertensie' ⁵. Daarnaast wijst men op het belang van 'geïsoleerde hypertensie thuis' of 'gemaskeerde hypertensie'. Hierover is echter nog onvoldoende wetenschappelijk onderzoek gepubliceerd, zodat voorlopig geen besluiten voor de praktijk kunnen worden geformuleerd.

Literatuur

- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-5.
- Kok RH, Beltman FW, Terpstra WF, et al. Home blood pressure measurement: reproducibility and relationship with left ventricular mass. *Blood Press Monit* 1999;4:65-9.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-15.
- Björklund K, Lind L, Zethelius B, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297-302.
- De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.



Absoluut risicoverschil/toename, ARR

Het risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil *absolute risicoreductie (ARR)*, bij toename *absolute risicoename (ARI)*.

Cohortonderzoek

In een (observatie) prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.

Cox-regressieanalyse

Het 'Cox proportional hazards model' is een statistisch model (Cox, 1972) om een overlevingscurve te berekenen, dat rekening houdt met de invloed van co-variabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

Cross-sectioneel onderzoek

Cross-sectioneel of dwarsdoorsnedeonderzoek is een vorm van observationeel epidemiologisch onderzoek, waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Voorbeelden zijn: het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

Gouden standaard

Dit is een methode, procedure of meting die algemeen wordt beschouwd als de best beschikbare methode. Een gouden standaard of 'referentietest' wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische tests en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte. Aangezien de gouden standaard meestal een omslachtige of invasieve test is, gebruikt men in de praktijk minder accurate diagnostische tests. De waarde van diagnostische tests wordt in vergelijking met de gouden standaard onder andere uitgedrukt in sensitiviteit en specificiteit.

Hazard Ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst bij analyse met het Cox-regressiemodel.

Mediaan

De mediaan is de middelste waarde wanneer alle waarnemingen worden gerangschikt van laag naar hoog. De mediaan verdeelt alle waarnemingen in twee delen die elk 50% van de waarnemingen bevatten.

NNT

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.

$NNT = 1/ARR \times 100$ of $1/ARR$ (wanneer ARR is uitgedrukt als %)

Patiëntjaren

Bij cohortonderzoeken met een langdurige follow-up periode kunnen meestal niet alle onderzochte personen even lang worden geobserveerd. Om rekening te houden met de variërende observatieperioden wordt gebruik gemaakt van patiëntjaren of persoonjaren bij het berekenen van incidentiecijfers. Het aantal patiëntjaren of persoonjaren is de som van de observatieduur (deelname aan het onderzoek) van alle afzonderlijke deelnemende personen.

Rankin-score

De 'Rankin Handicap Scale' (1957) werd ontwikkeld op basis van de prognose van patiënten na een CVA en wordt gebruikt om het functioneren te meten. De Rankin-schaal kent vijf scores van 'geen functionele beperking' (score 1) tot 'ernstige functionele beperking'; 'bedlegerig', 'incontinent en continue verzorging nodig' (score 5). Een score 3 betekent dat de patiënt hulp nodig heeft, maar zonder hulp kan lopen.

Relatief Risico (RR)

Het quotiënt van twee (absolute) risico's is het relatief risico of RR. In een interventieonderzoek is dit een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie.

Carvedilol versus metoprolol bij chronisch hartfalen

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.

Duiding: M.B. Lemiengre, M. Lemiengre

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verschil in mortaliteit en morbiditeit tussen carvedilol en metoprololtartraat bij patiënten met mild tot ernstig chronisch hartfalen?

Achtergrond

Bètablokkers reduceren de mortaliteit bij patiënten met chronisch hartfalen en systolische disfunctie¹⁻⁴. Ze vormen samen met diuretica en ACE-inhibitoren de basisbehandeling voor hartfalen. Carvedilol heeft naast een β_1 - ook een α_1 -blokkerend effect met vasodilaterende werking. Vanuit dit concept kan men zich afvragen of carvedilol klinisch superieur is aan β -blokkers met enkel een β_1 -blokkerend effect.

Bestudeerde populatie

In vijftien Europese landen rekruteerden 341 centra mannen en vrouwen met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA klasse II tot IV). Bijkomende inclusiecriteria waren: ten minste één opname voor een cardiovasculaire aandoening in de afgelopen twee jaar, ejectionfracatie <35% en stabiel hartfalen onder behandeling met ACE-inhibitoren gedurende de laatste vier weken (tenzij gecontraïndiceerd) en diuretica (≥ 40 mg furosemide of een equivalent) gedurende de laatste twee weken. Exlusiecriteria waren: patiënten bij wie de behandeling recent werd gewijzigd (introduktie van een nieuwe klasse of behandeling met orale β -adrenerge of α -adrenerge receptorblokkers in de twee weken voor randomisatie), nood aan intraveneuze inotrope therapie, behandeling met calciumblokkers, amiodarone of klasse-I-anti-aritmica, toediening van de studiemedicatie in de voorbije dertig dagen, onstabiele angor, myocardinfarct, coronaire revascularisatie of CVA tijdens de voorafgaande twee maanden, ongecontroleerde hypertensie, hemodynamisch significante valvulaire ziekte, symptomatische en aanhoudende ventriculaire aritmieën, zwangerschap, vrouwen met inadequate contraceptie, misbruik van drugs of alcohol, slechte therapietrouw en een andere ernstige systemische ziekte die de behandeling kan compliceren en de levensverwachting kan verminderen. Ook patiënten bij wie β -blokkers gecontraïndiceerd waren, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werden 3 029 mannen (80%) en vrouwen van gemiddeld 62 jaar (SD 11) opgenomen in de studie. Ongeveer de helft van de patiënten had NYHA-klasse II en de andere helft NYHA-klasse III. De gemiddelde ejectionfracatie was 26%.

Onderzoeksopzet

In deze multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden de patiënten verdeeld in een groep die tweemaal daags 3,125 mg carvedilol innam (n=1 511) en een groep die tweemaal daags 5 mg metoprololtartraat innam (n=1 518). Deze startdosis werd om de twee weken opgetitreerd tot respectievelijk een dosis van 25 mg carvedilol (tweemaal daags) en 50 mg metoprololtartraat (tweemaal daags) bereikt werd. Daarna werden de patiënten om de vier maanden geëvalueerd.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de totale (cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire) sterfte. De stuurgroep die niet op de hoogte was van de interimresultaten voegde later het gecombineerde eindpunt van totale sterfte en aantal ziekenhuisopnames (om welke reden ook) als primair eindpunt toe. Het was hun bedoeling om de resultaten van deze studie vergelijkbaar te maken met de resultaten van de MERIT-HF-studie. Men berekende dat er 1 020 sterfgevallen moesten zijn om een risicoreductie van 20% met 80% power te kunnen vaststellen. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

De gemiddelde duur van de follow-up was 58 maanden. Er was een studie-uitval van 33 patiënten. De resultaten zijn weergegeven in *tabel 1*. Er werd geen verschil waargenomen tussen beide groepen wat de incidentie van neveneffecten betreft. Ernstige bradycardie en hypotensie kwamen voor bij 3% van de patiënten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in de behandeling van chronisch hartfalen carvedilol in vergelijking met metoprololtartraat een significante reductie geeft van de totale en cardiovasculaire sterfte.

Financiering

F Hoffmann La Roche en GlaxoSmithKline

Belangenvermenging

Tien van de dertien auteurs traden op als consultant of spreker en ontvingen reisvergoedingen en onderzoeksfondsen van één of meerdere farmaceutische bedrijven. De leden van de lokale comités werden betaald om deel te nemen aan overleg in verband met dit onderzoek. In de stuurgroep zetelden vertegenwoordigers van de sponsor.



BESPREKING

Vergelijkbaarheid van de doseringen

Deze studie voldoet aan de criteria voor een goed gerandomiseerd klinisch experiment: de patiënten in beide groepen komen goed overeen, er was perfecte blindering van alle betrokkenen en een voldoende lange follow-up periode, een goede inschatting van de grootte van de steekproef in functie van de power en een heldere rapportering, waarbij men bij de keuze van de primaire uitkomst de totale mortaliteit heeft voorgesteld zodat de studieresultaten konden worden vergeleken met vorige analoge studies.

Is deze studie nu in haar doel geslaagd?

Statistisch is perfect aangetoond dat carvedilol in de gebruikte studiedosis superieur is aan metoprololtartraat in de studiedosis. Zouden de kenmerken die men carvedilol toeschrijft (grotere toename van de ejectionfractie, anti-oxidierend effect, verbetering van de endotheliale functie, betere insulinegevoeligheid) dan toch resulteren in een langere overleving van de patiënt met chronisch hartfalen? Dit had een prachtig resultaat geweest zonder dat achteraf een discussie zou moeten plaatsvinden over de gebruikte dosissen van de verschillende producten. De onderzoekers hebben gekozen voor de gebruikelijke dosis carvedilol, namelijk voorzichtig starten en de dosis optitreren in functie van de kliniek tot 25 mg tweemaal per dag; een dosis waarmee overigens ervaring is opgedaan in vorige studies^{1,5}. Voor metoprolol heeft men gekozen voor de snelwerkende tartraatvorm en deze op te titreren tot tweemaal 50 mg per dag. Men heeft deze keuze gebaseerd op de MDC-studie⁶, terwijl de belangrijkste trial^{2,3} metoprololsuccinaat met een vertraagde werking gebruikte. Is het dit verschil in galenische vorm dat verantwoordelijk is voor het verschil in resultaat? In de MDC- en MERIT-HF-studies daalde de hartslag met respectievelijk 14 en 15 slagen per minuut, terwijl dit in de metoprololgroep van de COMET-studie gemiddeld maar 11,7 slagen was. Gedurende de eerste zestien maanden van de studie was de daling in de carvedilolgroep 13,3 slagen per

minuut (significant verschil). Wanneer we de gemiddelde dosis metoprolol omrekenen, zou er dus toch een belangrijk verschil zijn in gebruikte gemiddelde dosis tussen de COMET- en de MERIT-HF-studie.

Commerciële belangen

Voldoende verschil dus om een onvoldoende te krijgen. Bij de organisatie van trials die analoge medicamenten vergelijken voor een bepaalde indicatie, is het belangrijk dat de opzet van de trial correct is, zowel in de keuze van de interventie als van de uitkomst. Wanneer ook maar een vermoeden bestaat dat een medicament in suboptimale dosis werd gebruikt, verliest de trial aan geloofwaardigheid. Zeker als de hoofdsponsor ook betrokken partij is. De interpretatie van de trial kan immers belangrijke commerciële gevolgen hebben. De ALLHAT-studie heeft het nut van grootschalig vergelijkend klinisch farmacologisch onderzoek benadrukt. Ook voor andere problemen kan dit type onderzoek belangrijk zijn. Omwille van de omvang van dergelijke trials en de typisch met dit soort onderzoek verbonden commerciële consequenties, is het belangrijk dat neutrale onderzoekscentra opnieuw kansen krijgen om dergelijke opdrachten tot een goed einde te brengen.

Behandeling van hartfalen

Bij patiënten met chronisch hartfalen is de standaardbehandeling een ACE-inhibitor⁷, een diureticum (bij NYHA-klasse III en IV spironolacton⁸) en eventueel digoxine. Verschillende studies tonen aan dat bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse II en III het toevoegen van een β -blokker (carvedilol, bisoprolol, metoprolol SR) de overleving kan verbeteren (zie tabel 2). Alleen voor carvedilol is dit ook aangetoond bij patiënten met NYHA-klasse IV^{5,9}. Bij het opstarten moet men rekening houden met de contra-indicaties en de dosis voorzichtig optitreren onder controle van de hartfrequentie, bloeddruk en gewicht van de patiënt tot de productspecifieke streefdosis wordt bereikt.

Tabel 1: Carvedilol versus metoprololtartraat in chronisch hartfalen (follow-up 58 maanden): resultaten van de COMET-studie¹⁰.

	Carvedilol n (%)	Metoprolol n (%)	Hazard Ratio (95% BI)	RRR (95% BI)	NNT (95% BI)
N	1 511	1 518			
Totale sterfte	512 (34)	600 (40)	0,83 (0,74-0,93)	0,14 (0,05-0,21)	19 (12-46)
Cardiovasculaire sterfte	438 (29)	534 (35)	0,80 (0,70-0,90)	0,17 (0,08-0,26)	15 (10-31)
Totale sterfte en ziekenhuisopnames	1 116 (74)	1 160 (76)	0,94 (0,86-1,02)		NS
Niet-cardiovasculaire sterfte	74(5)	66 (4)	1,08 (0,77-1, 50)		NS

Tabel 2: Vergelijking van de resultaten van verschillende studies over het effect van β -blokkers bij chronisch hartfalen voor de uitkomst 'totale mortaliteit'.

Studie	β -blokker	NYHA klasse	Placebo %	Interventie %	RR/HR (95% BI)	NNT
US Carvedilol-HF 1996 ¹	Carvedilol	II en III	7,8	3,2	0,35 (0,20-0,61)	22
CIBIS-II 1999 ⁴	Bisoprolol	II en III	17,3	11,8	0,66 (0,54-0,81)	19
MERIT-HF 1999 ^{2,3}	Metoprolol CR/XL	II en III	11	7,2	0,66 (0,53-0,81)	27
BEST 2001 ¹¹	Bucindolol	III	30	33	NS	NS
COPERNICUS 2001 ^{5,9}	Carvedilol	IV	19	11	0,65 (0,52-0,81)	15

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA-klasse II en III) carvedilol in de bestudeerde dosis (2 x 25 mg/dag) een grotere reductie van mortaliteit geeft dan metoprololtartraat in de bestudeerde dosis (2 x 50 mg/dag). De galenische vorm (snelwerkend) van metoprololtartraat die in deze studie werd gebruikt, is niet beschikbaar in België. Deze studie bevestigt wat reeds bekend is over β -blokkers bij chronisch hartfalen: metoprolol, bisoprolol en carvedilol verlengen de overleving van patiënten met chronisch hartfalen.

Literatuur

- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Duprez D. Metoprolol bij chronisch hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:318-21.
- CIBIS II investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
- McKelvie R. Heart failure. *Clin Evid* 2004;12:115-43.
- Lemiengre M. Spironolacton bij hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:322-6.
- Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Results from the COPERNICUS study. *JAMA* 2003;289:712-8.
- Furberg CD, Psaty BM. Commentary on "Carvedilol was more effective than metoprolol tartrate for lowering mortality in chronic heart failure". *Evid Based Med* 2004; 9:14. Comment on: Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
- The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.

Productnamen

Bisoprolol: Bisoprolol®, Bisoprotop®, Docbisopro®, Emconcor®, Isoten®

Bucindolol: niet gecommmercialiseerd in België

Carvedilol: Carvedilol®, Dimitone®, Kredex®

Metoprololtartraat: Metoprolol®, Lopresor®, Seloken®

Metoprololsuccinaat: Selozok®

Literatuur bij Editoriaal blz. 69

- Lemiengre M. Spironolactone en hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:322-6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Schepkens H, Vanbolder R, Billiouw JM. Life threatening hyperkalaemia during combined therapy with ACE inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110:438-41.
- Svenson M, Gustafsson F, Galatius S. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ* 2003;327:1141-2.
- Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003;327:147-9.
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS. Rates of hyperkalaemia after publication of the RALES. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
- Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211-4.
- Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004;363:1728-31.

Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie?

Diener H, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;364:331-7.

Duiding: M. Bogaert



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij hoogrisicopatiënten die recent een ischemisch CVA of TIA doormaakten, het effect van toevoegen van aspirine aan een reeds ingezette behandeling met clopidogrel op het optreden van vasculaire incidenten?

Achtergrond

Verskillende studies hebben het effect en de veiligheid van clopidogrel vergeleken met acetylsalicylzuur (aspirine) bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Een systematische review van deze studies (waarin tevens de vergelijking tussen ticlopidine en aspirine is opgenomen) toont een bescheiden, maar significante meerwaarde van thiënoprydinederivaten (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirine, ook in een subgroep van patiënten die een TIA of een ischemisch vasculair incident hadden doorgemaakt¹. Andere studies onderzochten het toevoegen van clopidogrel aan aspirine bij zeer specifieke populaties^{2,3}, maar niet bij patiënten na een TIA of CVA.

Bestudeerde populatie

In 507 centra ('stroke units' of neurologische diensten) in 28 landen werden 7 599 patiënten gerekruteerd, die in de voorafgaande drie maanden een ischemisch CVA of een TIA hadden doorgemaakt, en één of meer additionele risicofactoren vertoonden (ischemisch CVA of myocardinfarct in de voorgeschiedenis, angina pectoris, diabetes mellitus of perifere arterieel lijden). Patiënten met een hoog risico van bloeding (bijvoorbeeld ulcus pepticum, ernstige leverinsufficiëntie) werden geëxcludeerd.

Onderzoekopzet

In een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie werd aspirine 75 mg per dag (n=3 797) vergeleken met placebo (n=3 802) bij hoogrisicopatiënten die allen na een recent ischemisch CVA of TIA clopidogrel 75 mg per dag namen.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een combinatie van ischemisch CVA, myocardinfarct, vasculaire dood

BESPREKING

Clopidogrel en aspirine: andere studies

In de CAPRIE-studie⁴ werd clopidogrel vergeleken met aspirine bij patiënten na een recent ischemisch

en herhospitalisatie voor acute ischemie (centraal, coronair of perifeer). Secundaire eindpunten waren de individuele componenten van het primaire eindpunt, combinaties van deze componenten, CVA en dood. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

In de groep die met aspirine én clopidogrel werd behandeld, bereikte 15,7% van de patiënten het primaire eindpunt, vergeleken met 16,7% in de groep die alleen clopidogrel nam (niet-significant verschil). Levensbedreigende bloedingen (onder andere intracerebraal) traden op bij 2,6% van de patiënten met de gecombineerde behandeling versus 1,3% met aspirine alleen: een **absolute risicotename** van 1,3% (95% BI 0,6 tot 1,9). Er waren meer majeure bloedingen in de groep die met aspirine én clopidogrel werd behandeld: **absoluut risicoverschil** tussen de groep met aspirine en de groep zonder aspirine: 1,36 (95% BI 0,86 tot 1,86; p<0,0001), maar er was geen verschil in mortaliteit.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van aspirine aan clopidogrel bij hoogrisicopatiënten na een recent ischemisch CVA of TIA slechts een niet-significante vermindering gaf van het aantal majeure vasculaire accidenten, maar dat dit gepaard ging met een verhoogd risico van levensbedreigende of majeure bloedingen.

Financiering

De studie was gesponsord door de bedrijven Sanofi-Synthelabo en Bristol Myers met een onafhankelijke stuurgroep. Analyse van de resultaten gebeurde zowel door als onafhankelijk van de sponsor.

Belangenvermenging

Twee van de auteurs verklaren te zijn opgetreden als consultant en/of spreker voor verschillende farmaceutische bedrijven.

CVA of myocardinfarct of met symptomatisch perifere arterieel lijden. Daarin was de risicoreductie van clopidogrel voor het primaire gecombineerde eind-

punt (ischemisch CVA, myocardinfarct of vasculaire mortaliteit) marginaal hoger dan aspirine (RR van clopidogrel versus aspirine 8,7%; $p=0,043$). Een nadere analyse van deze studie toont aan dat het gevonden verschil vooral te danken was aan de subgroep van patiënten met een arteriopathie⁵. Deze studie had verschillende methodologische tekortkomingen. De CURE-studie² vergeleek het effect van clopidogrel toegevoegd aan aspirine (75 tot 325 mg per dag) gedurende gemiddeld negen maanden bij patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie. Er was een voordeel van de combinatiebehandeling voor het samengestelde eindpunt (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of CVA) met een RR 0,80 (95% BI 0,72 tot 0,90; $p<0,001$), maar tegen een significante toename van het aantal majeure bloedingen (RR 1,38; $p=0,001$). De CREDO-studie³ evalueerde over een periode van één jaar het effect van clopidogrel versus placebo bij patiënten die aspirine (81 tot 325 mg per dag) kregen na een coronaire angioplastiek. Ook in deze studie stelde men een reductie vast van het risico van een samengesteld eindpunt (overlijden, myocardinfarct, CVA), echter zonder significante toename van het risico van majeure bloedingen. De hier besproken MATCH-studie werd opgezet om te zien of ook bij patiënten die een TIA of een ischemisch CVA hadden doorgemaakt, het toevoegen van aspirine aan de behandeling met clopidogrel een gunstig effect had.

Methodologische beperkingen

De populatie van de MATCH-studie had wel degelijk een hoog risico. De gebruikte dosis aspirine (75 mg) was lager dan in de CAPRIE-studie (325 mg), hetgeen wijst op de ondertussen veranderde ideeën omtrent de posologie van aspirine in preventie. De studie werd goed uitgevoerd en gegevens over 96% van de geïncludeerde patiënten waren beschikbaar. De studieopzet roept echter vragen op. De beslissing om de combinatie van clopidogrel met aspirine te testen ten opzichte van clopidogrel alleen, en niet ten opzichte van aspirine alleen, is verrassend. Inderdaad wordt overal ter wereld aspirine beschouwd als eerste keuze anti-aggregans. Het marginale voordeel van clopidogrel dat in de CAPRIE-studie werd gezien ten opzichte van aspirine weegt zeker niet op tegen de veel grotere ervaring met aspirine en de hogere kostprijs van clopidogrel. Het was dan ook logischer geweest om de combinatie te testen ten opzichte van aspirine. De keuze in de MATCH-studie berust wellicht op een poging van de commercialiserende bedrijven om clopidogrel, en niet aspirine, als eerste keuze anti-aggregans te positioneren. Er zijn echter

al studies aangekondigd waarbij clopidogrel toegevoegd aan een therapie met aspirine wordt bestudeerd. Ten slotte kan men zich afvragen in hoeverre de keuze van de inclusieperiode (binnen drie maanden na een CVA of TIA) de resultaten kan beïnvloeden. In de eerste dagen na deze accidenten is het risico van een CVA, en dus de mogelijkheid een gunstig effect aan te tonen, immers groter.

Secundaire preventie in deze specifieke populatie

Deze studie kan dus geen significante reductie aantonen van het toevoegen van aspirine aan een behandeling met clopidogrel bij deze hoogrisicopopulatie post TIA of CVA. De CAPRIE-studie vond evenmin een meerwaarde van clopidogrel versus aspirine bij patiënten met een ischemisch CVA in de voorgeschiedenis: RR voor het samengestelde eindpunt (CVA, myocardinfarct, vasculaire mortaliteit) van 0,90 (95% BI 0,79 tot 1,04), ofwel een niet-significante RRR van 7,3%⁴. De huidige studie kan een behandeling met alleen clopidogrel in deze indicatie niet rechtvaardigen.

Bloedingsrisico

De resultaten van deze studie beklemtonen nogmaals het risico van belangrijke bloedingen met de associatie van twee producten die elk reeds een bloedingsrisico meebrengen. Zoals uitvoerig besproken in de MATCH-publicatie zelf, en in een bijbehorend commentaar⁶, zijn er een aantal redenen waarom de risico-batenverhouding minder gunstig is bij patiënten na ischemisch CVA of TIA dan bijvoorbeeld na een myocardinfarct. Men vindt bij een niet onaanzienlijk deel van de patiënten met een ischemisch CVA of TIA bij onderzoek met nucleaire magnetische resonantie, vooraf bestaande kleine, dikwijls asymptomatische cerebrale bloedingen, die niet gezien worden op een CT-scan. Het zou interessant zijn om in toekomstige studies na te gaan of het risico van majeure intracerebrale bloedingen met de associatie clopidogrel-aspirine beperkt is tot de patiënten die deze letsels vertonen.

Daarnaast was het risico van bloedingen met de associatie in deze studie zeker hoger dan in de CURE- en CREDO-studies. Hierin werd clopidogrel toegevoegd aan aspirine, terwijl in de MATCH-studie aspirine werd toegevoegd aan clopidogrel. Dit is misschien de uitleg voor het verschil in bloedingsrisico. Zelfs indien deze risicotename niet in alle studies significant is³, tonen de meeste studies toch dezelfde trend, die gezien de grote aantallen patiënten die met clopidogrel worden behandeld, toch belangrijk kan zijn in absolute aantallen.

BESLUIT



De MATCH-studie kan voor vasculaire eindpunten geen significante risicoreductie aantonen van het toevoegen van aspirine aan een behandeling met clopidogrel bij patiënten die recent een ischemisch CVA of TIA doormaakten en ten minste één andere cardiovasculaire risicofactor hebben. Deze combinatie verhoogt echter wel het risico van majeure bloedingen.

Literatuur

1. Hankey G, Sudlow C, Dunbabin D. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: John Wiley & Sons.
2. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
5. Clopidogrel. *Rev Prescrire* 1999;19(195):332-5.
6. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. [comment]

Productnamen

Clopidogrel: Plavix®

Ticlopidine: Ticlopidine®, Ticlid®, Ticlopidin-Ratiopharm®

Endarterectomie bij asymptomatische carotisstenose

MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.

Duiding: P. Chevalier, H. Van Damme



SAMENVATTING

Klinische vraag

Reduceert endarterectomie bij patiënten met een asymptomatische stenose van de arteria carotis interna het risico van optreden of recidiveren van CVA? Bestaat er een drempel waarboven de voordelen van endarterectomie opwegen tegen het operatieve risico?

Achtergrond

CVA is de derde meest frequente doodsoorzaak in de geïndustrialiseerde landen met een mortaliteit die wordt geschat op 11,6 per duizend bij mannen en 11,48 per duizend bij vrouwen, voornamelijk bij personen ouder dan 70 jaar. In 30 tot 50% van de gevallen is het CVA te wijten aan een atherosclerotische stenose van de cervico-cerebrale arteriën¹.

Personen met een stenose van de a. carotis interna hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van een CVA (door occlusie van een grote arterie of endocraniële embolie). Dit risico neemt toe met de graad van stenose. Bij een asymptomatische stenose is het risico minder uitgesproken dan wanneer deze symptomatisch is (recent, in de afgelopen zes maanden, neurologische symptomen van CVA, TIA of retina-ischemie)². Bij carotisstenose is een carotidarterectomie één van de mogelijke behandelingen om neurologische accidenten te vermijden. Op basis van een eerder uitgevoerde meta-analyse^{3,4} besloot men dat er slechts een gering voordeel is bij patiënten met een asymptomatische stenose, zodat deze

interventie niet bij elke stenosepatiënt moet worden toegepast. Een nieuwe studie met voldoende statistische power is daarom wenselijk.

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 3 120 patiënten jonger dan 75 jaar (29% jonger dan 65 jaar, 50% tussen 65 en 74 jaar en 21% ouder dan 74 jaar), die werden gerekruteerd op interne en chirurgische diensten. Zij hadden een carotisstenose van ten minste 60% op echo-Dopplersonderzoek, uni- of bilateraal, waarbij noch een CVA, noch een TIA, noch een significant ander neurologisch symptoom in de voorafgaande zes maanden was voorgekomen, en zonder dat arts of patiënt aandrang tot onmiddellijke operatie (endarterectomie). De exclusiecriteria waren onder andere een endarterectomie in de voorgeschiedenis, een cardiale bron van embolieën en een coronaire stenose.

Onderzoeksopzet

De carotisstenose werd tijdens randomisatie vastgesteld met bilaterale echo-Doppler en was gebaseerd op afname van de diameter van het arteriële lumen. De randomisatie hield onder andere rekening met arteriële hypertensie, diabetes, contralaterale symptomen en ipsilaterale symptomen sinds meer dan zes maanden. De patiënten werden verdeeld in een groep die onmiddellijk een endarterectomie onderging (n=1 560) en een groep bij wie endarterectomie

Endarterectomie bij symptomatische carotisstenose

Rothwell P, Eliasziw, Gutnikov S, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.

Duiding: P. Chevalier, H. Van Damme

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een symptomatische stenose van de arteria carotis interna het effect van endarterectomie gecombineerd met een medicamenteuze behandeling vergeleken met uitsluitend een medicamenteuze behandeling in functie van de graad van stenose?

Achtergrond

Twee derde van de CVA's wordt veroorzaakt door carotisstenosen. Personen met een symptomatische stenose van de a. carotis interna (recente neurologische symptomen van CVA, TIA, retina-ischemie) hebben een verhoogde kans op een CVA (door occlusie van een grote arterie of endocraniële embolie). Dit risico neemt toe met de graad van de stenose. Een carotisendarterectomie wordt dikwijls overwogen ter preventie van een recidief neurologisch accident. De belangrijkste studies hierover met betrekking tot het aantal geïncludeerde patiënten, zijn de Amerikaanse NASCET-studie¹ en VA309-studie² en de Europese ESCT-studie³. Deze tonen aan dat endarterectomie effectief is. In deze studies baseerde men zich nochtans op verschillende methoden om de graad van stenose te meten en waren ook de uitkomstmaten verschillend. Een meta-analyse die rekening houdt met de gebruikte meetmethoden (en deze standaardiseert) en gebruik maakt van individuele patiëntengegevens, kan het klinische voordeel van deze interventie in functie van het risico en de graad van de initiële stenose beter preciseren.

Methode

Geraadpleegde bronnen

Niet vermeld

Geselecteerde studies

De auteurs zochten naar RCT's die het effect van de combinatie van endarterectomie met medicamenteuze behandeling vergeleken met enkel medicamenteuze behandeling bij patiënten met een symptomatische carotisstenose. Van de vijf gevonden studies werden de drie meest recente studies geselecteerd, aangezien de twee eerder gepubliceerde studies niet beantwoordden aan de actuele klinische praktijk. Deze drie studies bevatten meer dan 95% van de totale populatie van alle vijf studies samen.

Bestudeerde populatie

De geïncludeerde populaties (totaal 6 092 patiënten en 35 000 patiëntjaren) verschillen op enkele punten: enkel mannen of ook vrouwen, leeftijd (bijvoorbeeld

van 40 tot 58% jonger dan 65 jaar of van 6 tot 14% boven de 75 jaar), tijd sinds het recente CVA (in totaal 10%) van vier of van zes maanden, duidelijke of onduidelijke exclusiecriteria (de keuze van inclusie of exclusie overlaten aan de chirurg). Er zijn tevens enkele verschillen in de studieprotocollen: indeling in de groepen, dosis acetylsalicylzuur en follow-up.

Uitkomstmeting

Voor de uitkomstmeting gebruikte men duidelijke criteria voor CVA en invaliderend CVA. Een CVA is elke cerebrale of retinale symptomatische gebeurtenis die langer dan 24 uren duurt; een invaliderend CVA is gedefinieerd als een CVA dat resulteert in een Rankin-score van ten minste drie of een equivalent ervan na drie maanden (NASCET) of na zes maanden (ECST) of bij een controlebezoek (VA309). De criteria voor effect van de chirurgische behandeling waren: ten eerste het optreden van een eerste CVA of peri-operatief overlijden, ten tweede een ipsilateraal CVA in het symptomatische carotisgebied en elk CVA of sterfgeval in de dertig dagen na de operatie, en ten derde een ipsilateraal invaliderend of fataal CVA in het symptomatische carotisgebied en elk invaliderend of fataal CVA in de dertig dagen postoperatief.

Resultaten

Endarterectomie verhoogde het risico van ipsilateraal ischemisch CVA bij patiënten met een stenose van minder dan 30%, was niet effectief bij patiënten met een stenose van 30-49%, gaf een marginaal voordeel bij een stenose van 50-69% (ARR 4,6%) en een belangrijk voordeel bij een stenose $\geq 70\%$ (ARR 16,0%) (zie tabel). In geval van subocclusie was er na twee jaar follow-up een tendens in het voordeel van endarterectomie (n=262; ARR 5,6%; p=0,19), maar na vijf jaar was er geen enkel voordeel (ARR -1,7%; p=0,9). Het peri-operatieve risico (binnen dertig dagen) van CVA of overlijden was 7,1% (95% BI 6,3-8,1).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat endarterectomie een gering voordeel heeft bij patiënten met een symptomatische stenose van 50 tot 69%, maar een belangrijk voordeel heeft bij patiënten met een stenose van minstens 70% en zonder 'bijna volledige occlusie'. Het voordeel van endarterectomie bij patiënten met een bijna volledige occlusie is marginaal op korte termijn en onzeker op lange termijn.



Financiering

Enkele auteurs werden betaald door nationale onderzoeksinstituten die in geen enkel stadium van de stu-

die zijn tussengekomen.

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Het ontbreken van een beschrijving van de zoekstrategie is verbazingwekkend, temeer omdat de eerste auteur ook medeauteur is van het hoofdstuk over dit onderwerp in *Clinical Evidence*⁴. De VA309-studie die in deze meta-analyse is opgenomen, werd na twee jaar vroegtijdig afgebroken zonder dat men een significant voordeel van carotischirurgie (enkel een tendens) kon aantonen. De methodologische kwaliteit van de verschillende studies wordt door de auteurs niet besproken. Door analyse van de individuele patiëntgegevens, waarbij de meting van de stenose (NASCET et ESCT) en de uitkomstmaten werden gestandaardiseerd, is het mogelijk om op een valabele manier de resultaten te vergelijken. Zo komt men tot een samenhangend besluit, dat zeer welkom is na alle vragen die tot nu toe onbeantwoord bleven.

Voordeel van een chirurgische behandeling

Deze meta-analyse toont aan dat het gerechtvaardigd is om een carotisendarterectomie voor te stellen bij een symptomatische stenose van 70 tot 99%. Men moet zes (95% BI 5-9) patiënten opereren om binnen een opvolgperiode van vijf jaar een ischemisch CVA in het ipsilaterale carotisgebied, een CVA of een peri-operatief overlijden te vermijden. Om één enkel ipsilateraal majeur of fataal CVA of een CVA of een peri-operatief overlijden over een periode van vijf jaar te vermijden, moet men veertien patiënten met een symptomatische stenose van 70 tot 99% opereren. Het voordeel is minder uitgesproken voor stenosen van 50 tot 69%, want in dat geval moet men 22 (95% BI 12-80) patiënten opereren om één enkel ischemisch CVA in het carotisgebied of een CVA of een peri-operatief overlijden op vijf jaar te vermijden.

De postoperatieve neurologische mortaliteit en morbiditeit van 7,1% lijkt hoog. Het omvat echter elke neurologische uitval die langer dan 24 uur duurt en beschouwd wordt als CVA. Het merendeel van deze neurologische symptomen was mineur en verdween spontaan zonder sequelae. Veel studies met reeksen van carotischirurgie vermelden deze mineure neurolo-

gische incidenten zelfs niet en rapporteren een percentage voor postoperatief CVA van 1 tot 2%. De operationele mortaliteit tot dertig dagen postoperatief bedraagt minder dan 1% (0,9%).

Het is interessant dat de subocclusieve stenosen (bijna volledige occlusie) minder gevaarlijk zijn dan de stenosen van 70 tot 99%. Wanneer het debiet door de stenose sterk beperkt is (in die mate dat de contrastvloei-stof in het stroomgebied van de a. carotis interna is vertraagd), is er blijkbaar een hemodynamische compensatie door collateralen. Dergelijke letsels veroorzaken bovendien minder embolieën dan stenosen van 70 à 99%. Men kan in deze meta-analyse geen voordeel aantonen van het opereren van dergelijke subocclusieve stenosen, die een relatief gunstige klinische evolutie hebben. CVA's van een andere oorsprong dan een carotisstenose (één derde van de CVA's) worden niet voorkomen door endarterectomie. Ook na endarterectomie bestaat er nog altijd een risico van een volgend CVA van ongeveer 1% per jaar. De populatie die in deze studies werd geïncludeerd, heeft een zeer hoog cardiovasculair risico: 16% myocardinfarct, 23% angor, 17% perifere vaatlijden en 46% actieve rokers.

Belang van andere behandelingen

In de geïncludeerde studies kregen beide groepen een medicamenteuze behandeling die in de meta-analyse echter niet is beschreven. Eventuele verschillen in medicamenteuze behandelingen tussen de twee groepen werden evenmin geanalyseerd. In *Clinical Evidence* vermeldt men dat verschillende behandelingen effectief zijn in de preventie bij patiënten die een CVA of TIA hebben doorgemaakt: behandeling met een anti-aggregans, anti-hypertensieve behandeling, carotisendarterectomie bij een symptomatische stenose van 50-69% of >70% en een hypolipemiërende behandeling⁴. Het relatieve voordeel van een optimale medicamenteuze behandeling ter preventie van alle CVA's, vergeleken met preventie door endarterectomie van een CVA dat door een carotisstenose is veroorzaakt, is hier onvoldoende uitgewerkt omdat de medicamenteuze behandeling van de deelnemers niet bekend is.

Tabel: Het relatieve risico (met 95% BI) van de verschillende uitkomstmaten (som van de drie studies) in functie van de karakteristieken van de subgroep in geval van endarterectomie.

Karakteristiek	CVA of peri-operatief overlijden	Ipsilat. isch. CVA*, peri-operatief CVA of overlijden	Ipsilat. isch. invaliderend CVA*, peri-operatief CVA of overlijden
Subtotale stenose	0,98 (0,61-1,59)	1,11 (0,48-1,74)	1,26 (0,52-2,62)
Stenose van 70-99%	0,52 (0,40-0,64)	0,39 (0,28-0,51)	0,39 (0,21-0,58)
Stenose van 50-69%	0,72 (0,58-0,86)	0,75 (0,56-0,94)	0,68 (0,36-1,07)
Stenose van 30-49%	0,90 (0,75-1,04)	0,82 (0,66-0,98)	0,90 (0,47-1,32)
Stenose <30%	1,17 (0,90-1,43)	1,23 (0,87-1,59)	1,51 (0,93-2,46)

* Ipsilat. isch. CVA: Ipsilateraal ischemisch CVA

BESLUIT

Deze meta-analyse onderbouwt het belang van endarterectomie bij patiënten met een symptomatische carotisstenose van minstens 50%: een gering voordeel bij een stenose van 50-69%, een belangrijk voordeel bij een stenose van $\geq 70\%$ en geen voordeel bij subocclusieve (bijna volledige) stenose. Dit voordeel van carotisendarterectomie wordt echter enkel bereikt bij een peri-operatieve mortaliteit van minder dan 1,1% en een neurologische morbiditeit (mineur of majeur) van minder dan 6% na dertig dagen.

Literatuur

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
2. Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F, et al, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289-94.
3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1998;351:1379-87.
4. Lip GYH, Rothwell P, Sudlow C. Stroke prevention. *Clin Evid* 2005;12:253-84.

Hypertensiebehandeling baseren op thuismeting?

Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. *JAMA* 2004;291:955-64.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is de waarde van zelfmeting van de bloeddruk ten opzichte van conventionele bloeddrukmeting bij het opstarten en titreren van een medicamenteuze behandeling bij patiënten met hypertensie?

Achtergrond

In de APTH-studie¹ toonden dezelfde onderzoekers aan dat het aanpassen van antihypertensieve medicatie door middel van ambulante bloeddrukmonitoring versus conventionele bloeddrukmeting dezelfde bloeddrukcontrole opleverde met minder medicatiegebruik, maar zonder globale kostenreductie.

Bestudeerde populatie

Uit 56 huisartspraktijken en drie ambulante hypertensieklinieken in België (één in Ierland) rekruteerde men 606 mannen en vrouwen ouder dan achttien jaar met hypertensie. Personen die tijdens de twee daaropvolgende bezoeken een diastolische bloeddruk hadden van meer dan 95 mm Hg kwamen in aanmerking voor inclusie. Patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit (hartfalen, instabiele angor, ernstige hypertensieve retinopathie, myocardinfarct en beroerte in het voorbije jaar) en niet-cardiovasculaire comorbiditeit (levercirrose, kanker, ernstig nierfalen en mentale stoornissen) werden uitgesloten. Uiteindelijk werden vierhonderd patiënten met een gemid-

delde leeftijd van 53 jaar (iets meer dan de helft vrouwen) opgenomen in de studie.

Onderzoeksopzet

In deze dubbelblinde gerandomiseerde klinische studie werden de patiënten verdeeld in een groep bij wie de antihypertensieve medicatie werd aangepast op basis van thuisbloeddrukmeting (n=203) en in een groep bij wie dit gebeurde op basis van conventionele bloeddrukmeting (n=197). Om de twee maanden werd in beide groepen gedurende zeven opeenvolgende dagen de bloeddruk driemaal 's morgens en driemaal 's avonds thuis gemeten. Tijdens een tweemaandelijks spreekuur werd de bloeddruk drie opeenvolgende keren gemeten. Voor beide methoden berekende men telkens het gemiddelde van alle metingen. Als **gouden standaard** werd bij randomisatie, na zes maanden en na één jaar een ambulante bloeddrukmeting uitgevoerd. Een onderzoekskoördinator paste volgens een vast schema de medicatie aan om op basis van thuismeting of conventionele meting een streefwaarde voor diastolische bloeddruk van 80 tot 89 mm Hg te bekomen: in de eerste stap lisinopril 10 mg, in de tweede stap lisinopril 20 mg, in de derde stap lisinopril 20 mg met hydrochloorthiazide 25 mg of amlodipine 5 mg en in de vierde stap een combinatie van alle medicatie van stap 3 of toevoeging van prazosine tot 6 mg. Afhankelijk van de bloeddrukwaar-



Literatuur

1. Hankey G, Sudlow C, Dunbabin D. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: John Wiley & Sons.
2. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
5. Clopidogrel. *Rev Prescrire* 1999;19(195):332-5.
6. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. [comment]

Productnamen

Clopidogrel: Plavix®

Ticlopidine: Ticlopidine®, Ticlid®, Ticlopidin-Ratiopharm®

Endarterectomie bij asymptomatische carotisstenose

MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.

Duiding: P. Chevalier, H. Van Damme



SAMENVATTING

Klinische vraag

Reduceert endarterectomie bij patiënten met een asymptomatische stenose van de arteria carotis interna het risico van optreden of recidiveren van CVA? Bestaat er een drempel waarboven de voordelen van endarterectomie opwegen tegen het operatieve risico?

Achtergrond

CVA is de derde meest frequente doodsoorzaak in de geïndustrialiseerde landen met een mortaliteit die wordt geschat op 11,6 per duizend bij mannen en 11,48 per duizend bij vrouwen, voornamelijk bij personen ouder dan 70 jaar. In 30 tot 50% van de gevallen is het CVA te wijten aan een atherosclerotische stenose van de cervico-cerebrale arteriën¹.

Personen met een stenose van de a. carotis interna hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van een CVA (door occlusie van een grote arterie of endocraniële embolie). Dit risico neemt toe met de graad van stenose. Bij een asymptomatische stenose is het risico minder uitgesproken dan wanneer deze symptomatisch is (recent, in de afgelopen zes maanden, neurologische symptomen van CVA, TIA of retina-ischemie)². Bij carotisstenose is een carotidarterectomie één van de mogelijke behandelingen om neurologische accidenten te vermijden. Op basis van een eerder uitgevoerde meta-analyse^{3,4} besloot men dat er slechts een gering voordeel is bij patiënten met een asymptomatische stenose, zodat deze

interventie niet bij elke stenosepatiënt moet worden toegepast. Een nieuwe studie met voldoende statistische power is daarom wenselijk.

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 3 120 patiënten jonger dan 75 jaar (29% jonger dan 65 jaar, 50% tussen 65 en 74 jaar en 21% ouder dan 74 jaar), die werden gerekruteerd op interne en chirurgische diensten. Zij hadden een carotisstenose van ten minste 60% op echo-Dopplersonderzoek, uni- of bilateraal, waarbij noch een CVA, noch een TIA, noch een significant ander neurologisch symptoom in de voorafgaande zes maanden was voorgekomen, en zonder dat arts of patiënt aandrang tot onmiddellijke operatie (endarterectomie). De exclusiecriteria waren onder andere een endarterectomie in de voorgeschiedenis, een cardiale bron van embolieën en een coronaire stenose.

Onderzoeksopzet

De carotisstenose werd tijdens randomisatie vastgesteld met bilaterale echo-Doppler en was gebaseerd op afname van de diameter van het arteriële lumen. De randomisatie hield onder andere rekening met arteriële hypertensie, diabetes, contralaterale symptomen en ipsilaterale symptomen sinds meer dan zes maanden. De patiënten werden verdeeld in een groep die onmiddellijk een endarterectomie onderging (n=1 560) en een groep bij wie endarterectomie

werd uitgesteld en pas werd uitgevoerd bij het optreden van een symptoom of bij een andere indicatie voor operatief ingrijpen (n=1 560). De patiënten werden peri-operatief opgevolgd (na één maand), vier en twaalf maanden na randomisatie en vervolgens elk jaar met een echo-Doppleronderzoek indien zich een CVA voordeed of alle vijf jaar in afwezigheid van een CVA. Men voorzag een follow-up periode van vijf jaar. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomsten waren peri-operatieve mortaliteit en morbiditeit (CVA en myocardinfarct) en een CVA buiten deze periode (minimum een maand na de interventie). De CVA's werden geklasseerd op basis van lokalisatie, onderliggende oorzaak (hemorragisch of ischemisch, cardiaal-emboligeeen of niet in het laatste deel van de studie) en de gevolgen ervan.

Resultaten

De 'onmiddellijke endarterectomie' werd uitgevoerd met een gemiddelde vertraging van een maand, en na vijf jaar was 90% van de patiënten geopereerd. In de groep met uitgestelde operatie werd gemiddeld 4% van de patiënten per jaar geopereerd en had na vijf jaar 10% van de patiënten een operatie ondergaan. De gemiddelde follow-up bedroeg 3,4 jaar. Na vijf jaar opvolging was het risico van een mineur of majeur CVA of peri-operatief overlijden 6,4% bij de geopereerde patiënten, vergeleken met 11,8% bij de

patiënten die medicamenteus werden behandeld, ofwel een winst van 5,4% (95% BI 3,0 tot 7,8; $p < 0,0001$). De peri-operatieve mortaliteit en morbiditeit was 2,8% in de onmiddellijke endarterectomiegroep en 4,5% in de groep die met uitstel een ingreep onderging. Bij subgroepanalyse was er voor de twee groepen een gelijkaardige winst voor mannen of vrouwen, voor graad van stenose en leeftijd tot 74 jaar. De winst was tevens significant voor fataal of invaliderend CVA (2,5%; 95% BI 0,8 tot 4,3; $p = 0,004$) of fataal CVA (2,1%; 95% BI 0,6 tot 3,6; $p = 0,006$). Het voordeel was onafhankelijk van de graad van stenose (voor 70%, 80% en 90%).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een carotisstenose van ten minste 70%, die behandeld worden met acetylsalicylzuur, antihypertensiva en een statine, het belangrijk is om zo snel mogelijk een endarterectomie uit te voeren.

Financiering

'UK Medical Research Council' en 'The Stroke Association', die niet zijn tussengekomen in de verschillende stadia van de studie.

Belangenvermenging

Eén van de auteurs is voorzitter van 'The Stroke Association'.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De initiële diagnostiek van de carotisstenose in deze studie berust op duidelijk gedefinieerde criteria. Ook de randomisatie is correct uitgevoerd. Nochtans wordt de exacte werkwijze van randomisatie ('minimised randomisation') in het artikel niet beschreven. De endarterectomie werd 'zo snel mogelijk', maar niet onmiddellijk uitgevoerd: slechts 50% van de deelnemers was een maand na randomisatie geopereerd. In deze arm kregen vijf personen een CVA in het carotisgebied (van dertig CVA's in de totale onderzoekspopulatie). In de groep met uitgestelde endarterectomie werden 61 patiënten 'zo snel mogelijk' geopereerd, omdat hun arts van mening veranderde. Volgens de auteurs zou de strikte naleving van de indeling in groepen van bij het begin het verschil geaccentueerd hebben. De peri-operatieve mortaliteit is van groot belang bij de beoordeling van het voordeel van een carotisendarterectomie. De ervaring van de chirurg in dit domein is een bepalende factor⁵. De auteurs hebben in hun studie enkel chirurgen toegelaten, die bij hun laatste vijftig operaties minder dan 6% CVA's of sterfgevallen in de eerste dertig dagen postoperatief hadden. In het algemeen stelt men dat bij meer dan 4% peri-operatieve complicaties deze operatie meer nadelen

dan voordelen heeft⁶. De medicamenteuze behandeling van de gevolgde patiënten is in de loop van de studie eveneens geëvolueerd. Meer patiënten worden nu behandeld met anti-aggregentia, antihypertensiva en hypolipemiërende medicatie. Maar de verhoudingen blijven in de twee studiemeren gelijk. Men vermeldt niet waarom een echografie van de a. carotis werd uitgevoerd. Aangezien de patiënten werden gerekruteerd op medische en chirurgische diensten, is het zeer waarschijnlijk dat het gaat om een geselecteerde populatie met een groter cardiovasculair risico dan de algemene populatie. De precieze kenmerken van deze populatie, met inbegrip van risicofactoren zoals rookgedrag, worden niet beschreven. Het is dus niet mogelijk om de resultaten te vergelijken naar de gehele populatie van dezelfde leeftijd. Met deze studie kan men daarom zeker geen argumenten aanvoeren om algemene screening naar asymptomatische carotisstenose te onderbouwen.

Interpretatie van de resultaten

In de groep met 'zo snel mogelijk' endarterectomie is het risico van een peri-operatief CVA of overlijden 2,8%, maar ook ongeveer 0,8% voor een niet-fataal myocardinfarct. In de groep met uitgestelde endarterectomie is dit peri-operatieve risico 4,5% (het verschil

tussen beide groepen is niet significant), zonder gerapporteerde myocardinfecties. Deze peri-operatieve mortaliteit verklaart waarom men pas vanaf twee jaar opvolging een voordeel voor de primaire uitkomstmaat vindt. Meer dan de helft van de geobserveerde CVA's tijdens de follow-up waren majeure CVA's.

Subgroepanalyses geven verschillende resultaten. Het voordeel van carotisendarterectomie bij asymptomatische stenose is minder duidelijk voor vrouwen: een absolute risicoreductie van mineur en majeur CVA op vijf jaar van 4,1% (95% BI 0,7 tot 7,4) versus 8,2% (95% BI 5,6 tot 10,8) voor mannen. Het is ook minder duidelijk voor personen ouder dan 75 jaar: een absolute risicoreductie voor CVA op vijf jaar van 3,3% (95% BI -1,9 tot 8,4) versus 7,5% (95% BI 4,7 tot 10,3) voor personen tussen 65 en 74 jaar en 7,8% (95% BI 4,3 tot 11,3) voor personen jonger dan 65 jaar. Een verklaring hiervoor is de beperkte levensverwachting op 75 jaar. Maar door de peri-operatieve mortaliteit en morbiditeit is het voordeel tijdens de eerste twee jaar ook niet zichtbaar. Bij vrouwen die een vroege operatie ondergingen, waren vier van de twaalf CVA's vermoedelijk veroorzaakt door een embolie van cardiale oorsprong. Hierdoor is het voordeel van endarterectomie minder duidelijk, want hiermee kunnen CVA's van een andere oorsprong dan de carotisstenose (lacunaire, cardiale embolie) niet worden voorkomen².

De gemiddelde omvang van de stenosen is 69% in de groep met een stenose van minder dan 80%. Men vond geen enkel verschil tussen de stenosen van 70%, 80% en 90%. In hun conclusies spreken de auteurs dus van een stenose van ten minste 70% (en niet ten minste 60%, hetgeen het criterium voor inclusie is).

Meta-analyse van eerdere studies

De meta-analyse³ die de resultaten van eerdere studies poolt, vindt voor ipsilateraal CVA gecombineerd met alle CVA's en peri-operatieve sterfgevallen een odds ratio van 0,62 (95% BI 0,44 tot 0,86) voor endarterectomie versus medicamenteuze behandeling: een absolute risicoreductie van 2% op drie jaar⁴. Deze medicamenteuze behandeling is echter in de laatste jaren sterk geëvolueerd, evenals in deze studie: op het einde van de studie krijgt 90% van de deelnemers anti-aggregantia, 81% antihypertensiva en 70% een hypolipemierend middel. Ondanks deze behandeling is de jaarlijkse incidentie van CVA 2% in de groep met uitgestelde chirurgie. Na de endarterectomie is de incidentie verder jaarlijks 1%⁷. Uit een subgroepanalyse blijkt dat de resultaten van endarterectomie beter zijn bij sterk verhoogd cholesterol, bij verhoogd versus niet verhoogd cholesterol, in geval van arteriële hypertensie, bij patiënten met myocardinfectie in de voorgeschiedenis of in geval van diabetes. Met andere woorden: in geval van toegenomen cardiovasculair risico. De specifieke bijdrage van een goede medicamenteuze behandeling over verschillende jaren (zelfde termijn als de chirurgie) is echter in deze studie niet onderzocht. De totale mortaliteit (peri-operatief én aan CVA gerelateerd én door een andere oorzaak) is niet gewijzigd. In de groep met endarterectomie zijn er meer sterfgevallen die waarschijnlijk eerder aan toeval te wijten zijn dan aan CVA. De kosten van deze interventie ter preventie van een CVA worden geschat op 500 000 dollar, hetgeen voor eenzelfde effect veel hoger is dan de kosten van een antihypertensieve behandeling bij een persoon ouder dan 70 jaar⁶. We wachten nog op de resultaten van deze studie na tien jaar.

BESLUIT



Deze studie toont bij asymptomatische patiënten van minstens 75 jaar met een carotisstenose van meer dan 70% (geschat op basis van een echo-Doppleronderzoek), een voordeel van carotisendarterectomie met betrekking tot mortaliteit en morbiditeit. Voor stenosen van 70 tot 99% is er geen merkbaar verschil in voordeel volgens de stenosegraad. Dit voordeel wordt pas duidelijk na een zekere tijd (gemiddelde opvolgtermijn van 3,4 jaar in deze studie), vanwege het peri-operatieve risico dat onder andere afhangt van de ervaring van de chirurg. Op basis van deze studie kan het systematisch screenen van asymptomatische patiënten niet worden onderbouwd. Evenmin kan een uitspraak worden gedaan over het relatieve belang van de verschillende cardiovasculaire risicofactoren.

Literatuur

1. SSMG. Recommendation pour la prise en charge des patients souffrant d'AVC. Brussel: SSMG, 2003.
2. Hankey G. Patients with carotid artery stenosis had a high risk for stroke, and some types of stroke were not prevented by endarterectomy. *Evid Based Med* 2000;5:155.
3. Bonavente O, Mohrer D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1477-80.
4. Van Hooren G. Endarterectomie bij carotisstenose. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:109-14.
5. Michaels J. Low annual volumes for surgeons and hospitals were associated with increased mortality in carotid endarterectomy. *Evid Based Med* 1999;4:125.
6. Barer D. Review: carotid endarterectomy modestly reduces ipsilateral stroke in asymptomatic stenosis. *Evid Based Med* 1999;4:87.
7. Rothwell P, Eliasziw, Gutnikov S, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.

BESLUIT

Deze meta-analyse onderbouwt het belang van endarterectomie bij patiënten met een symptomatische carotisstenose van minstens 50%: een gering voordeel bij een stenose van 50-69%, een belangrijk voordeel bij een stenose van $\geq 70\%$ en geen voordeel bij subocclusieve (bijna volledige) stenose. Dit voordeel van carotisendarterectomie wordt echter enkel bereikt bij een peri-operatieve mortaliteit van minder dan 1,1% en een neurologische morbiditeit (mineur of majeur) van minder dan 6% na dertig dagen.

Literatuur

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
2. Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F, et al, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289-94.
3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1998;351:1379-87.
4. Lip GYH, Rothwell P, Sudlow C. Stroke prevention. *Clin Evid* 2005;12:253-84.

Hypertensiebehandeling baseren op thuismeting?

Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. *JAMA* 2004;291:955-64.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is de waarde van zelfmeting van de bloeddruk ten opzichte van conventionele bloeddrukmeting bij het opstarten en titreren van een medicamenteuze behandeling bij patiënten met hypertensie?

Achtergrond

In de APTH-studie¹ toonden dezelfde onderzoekers aan dat het aanpassen van antihypertensieve medicatie door middel van ambulante bloeddrukmonitoring versus conventionele bloeddrukmeting dezelfde bloeddrukcontrole opleverde met minder medicatiegebruik, maar zonder globale kostenreductie.

Bestudeerde populatie

Uit 56 huisartspraktijken en drie ambulante hypertensieklinieken in België (één in Ierland) rekruteerde men 606 mannen en vrouwen ouder dan achttien jaar met hypertensie. Personen die tijdens de twee daaropvolgende bezoeken een diastolische bloeddruk hadden van meer dan 95 mm Hg kwamen in aanmerking voor inclusie. Patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit (hartfalen, instabiele angor, ernstige hypertensieve retinopathie, myocardinfarct en beroerte in het voorbije jaar) en niet-cardiovasculaire comorbiditeit (levercirrose, kanker, ernstig nierfalen en mentale stoornissen) werden uitgesloten. Uiteindelijk werden vierhonderd patiënten met een gemid-

delde leeftijd van 53 jaar (iets meer dan de helft vrouwen) opgenomen in de studie.

Onderzoeksopzet

In deze dubbelblinde gerandomiseerde klinische studie werden de patiënten verdeeld in een groep bij wie de antihypertensieve medicatie werd aangepast op basis van thuisbloeddrukmeting (n=203) en in een groep bij wie dit gebeurde op basis van conventionele bloeddrukmeting (n=197). Om de twee maanden werd in beide groepen gedurende zeven opeenvolgende dagen de bloeddruk driemaal 's morgens en driemaal 's avonds thuis gemeten. Tijdens een tweemaandelijks spreekuur werd de bloeddruk drie opeenvolgende keren gemeten. Voor beide methoden berekende men telkens het gemiddelde van alle metingen. Als **gouden standaard** werd bij randomisatie, na zes maanden en na één jaar een ambulante bloeddrukmeting uitgevoerd. Een onderzoekskoördinator paste volgens een vast schema de medicatie aan om op basis van thuismeting of conventionele meting een streefwaarde voor diastolische bloeddruk van 80 tot 89 mm Hg te bekomen: in de eerste stap lisinopril 10 mg, in de tweede stap lisinopril 20 mg, in de derde stap lisinopril 20 mg met hydrochloorthiazide 25 mg of amlodipine 5 mg en in de vierde stap een combinatie van alle medicatie van stap 3 of toevoeging van prazosine tot 6 mg. Afhankelijk van de bloeddrukwaar-



den werd een stap vooruit of een stap achteruit gezet. De patiënten werden gedurende één jaar gevolgd.

Uitkomstmeting

Eindpunten waren: verandering in conventioneel gemeten bloeddruk, thuisbloeddruk, ambulante bloeddruk, hoeveelheid gebruikte antihypertensieve medicatie, linkerkamerhypertrofie (op ECG en echografisch), symptomenvragenlijst en kostenberekening.

Resultaten

In beide groepen was de studie-uitval ruim 13%. De **mediane** follow-up duur bedroeg 350 dagen. De conventionele bloeddruk, de thuisbloeddruk en de ambulante bloeddruk waren op het einde van de follow-up significant ($p < 0,001$) hoger in de groep bij wie de behandeling werd aangepast volgens de thuisbloeddrukmeting (zie tabel). Op het einde van de studie kon 25,6% in de groep gevolgd met thuisbloeddrukmeting versus 11,3% in de groep gevolgd met conventionele bloeddrukmeting de bloeddrukmedicatie stoppen ($p < 0,001$). Het aantal patiënten dat met complexere combinatieschema's moest worden behandeld was gelijk in beide groepen (38,7% versus 45,1%; $p = 0,14$). Linkerkamerhypertrofie kwam in beide groepen even-

veel voor. De kosten waren lager in de groep gevolgd met thuisbloeddrukmeting (3 522 euro versus 3 875 euro; $p = 0,04$).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat het sturen van de medicamenteuze behandeling van hypertensie aan de hand van thuisbloeddrukmeting in plaats van conventionele bloeddrukmeting leidt tot minder medicatiegebruik en marginaal minder kosten, maar ook tot minder bloeddrukcontrole. Er is geen verschil in levenskwaliteit en optreden van linkerkamerhypertrofie. Met thuisbloeddrukmeting kan men patiënten met witte-jashypertensie identificeren.

Financiering

Astra Zeneca en Pfizer

Belangenvermenging

Astra Zeneca leverde logistieke steun en samen met Pfizer de onderzoeksmedicatie. De sponsors waren niet betrokken bij de studieopzet, analyse en interpretatie van de resultaten. Verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van farmaceutische firma's, waaronder de sponsors.

Tabel: Gemiddeld verschil in bloeddrukdaling (95% BI) tussen de groep die werd gevolgd met conventionele bloeddrukmeting versus de groep gevolgd met thuisbloeddrukmeting, gecorrigeerd voor bloeddruk, geslacht, leeftijd en BMI bij randomisatie.

	Verskil in systolische bloeddruk	Verskil in diastolische bloeddruk	p-waarde
Conventionele bloeddrukmeting	6,8 (3,6-9,9)	3,5 (1,9-5,1)	<0,001
Thuisbloeddrukmeting	4,9 (2,5-7,4)	2,9 (1,5-4,3)	<0,001
Ambulante bloeddrukmeting	4,9 (2,5-7,4)	2,9 (1,4-4,4)	<0,001

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Methodologisch is deze studie in orde. De randomisatie zorgt voor praktisch identieke onderzoeksgroepen, waarbij 77% van de patiënten gerekruteerd en gevolgd wordt door een huisarts. Samen met de inclusiecriteria die patiënten met ernstige comorbiditeit uitsluiten, garandeert dit een studiepopulatie die overeenkomt met de hypertensieven in de huisartspraktijk. Blindering van onderzoekers en patiënten blijft mogelijk omdat in beide groepen de drie methoden van bloeddrukmeting werden toegepast. De onderzoekscoördinator die de medicatiestrategie bepaalt, is geblindeerd voor de randomisatie. Het is echter onvermijdelijk dat de aandachtige arts vooral bij patiënten met witte-jashypertensie, na een tijdje wel doorheeft welke bloeddrukmethode de medicatie bepaalt. De follow-up graad van circa 87% voor beide onderzoeksgroepen is hoog en een intention-to-treat analysemethode is toegepast. Uit deze hoge graad van deelname mogen we besluiten dat de thuisbloeddrukmeting een aanvaardbare procedure is voor deze patiënten. Wij vragen ons echter af waarom het studieprotocol stelt dat de patiënt zijn bloeddruk moet meten in de (vroegere) ochtend of de

(latere) avond. Het is immers bekend dat deze 'transitiezones' van de dag minder representatieve bloeddrukmetingen opleveren^{2,3}. Studies over het diurne bloeddrukprofiel leren dat er een belangrijke bloeddrukstijging optreedt gedurende de periode na het ontwaken en vóór het slapengaan. Na een maaltijd daarentegen registreert men een wat lagere bloeddruk. Hiermee wordt ook geen rekening gehouden. Het zou dus logischer zijn om de patiënt in de loop van voormiddag, namiddag of vroege avond, na een vijftal minuten rust, de zelfmeting te laten doen.

Het is eveneens eigenaardig dat voor beide onderzoeksgroepen dezelfde streefwaarden voor de bloeddruk worden gehanteerd, terwijl toch algemeen aanvaard is dat in geval van thuismetingen de diastolische bloeddruk lager moet zijn dan 85 mm Hg. Men deed dit om de blindering te vergemakkelijken, maar deze keuze voor een 'eenvoudiger' protocol reduceert de waarde van de eindresultaten. Dat de systolische bloeddruk niet mee in overweging is genomen bij het bepalen van de therapiestrategie is eveneens een beperking van deze studie, waarschijnlijk ook gekozen om het studieprotocol zo eenvoudig mogelijk te hou-

den. Dit is een gemiste kans, want in deze onderzoekspopulatie met een gemiddelde leeftijd >50 jaar zijn toch ook patiënten met systolische hypertensie te verwachten, bij wie het fenomeen van witte jashypertensie nog prominenter aanwezig is.

Minder bloeddrukcontrole met thuismeting?

Het belangrijkste discussiepunt van deze studie is de ogenschijnlijk minder uitgesproken daling van de bloeddruk in de onderzoeksgroep die gevolgd wordt met thuisbloeddrukmeting, hetgeen de auteurs benadrukken. Dit slaat op een hogere gemiddelde conventioneel gemeten bloeddruk bij patiënten in de groep gevolgd door thuisbloeddrukmeting. Natuurlijk is dit het gevolg van het niet nodeloos (over)behandelen van de witte jashypertensieven, hetgeen resulteert in een globaal hogere conventionele bloeddruk bij deze patiënten. Maar is dit niet juist één van de sterke punten van de thuisbloeddrukmeting, namelijk het meer personaliseren van de behandeling en het ontdekken van witte jashypertensieven? Het eindresultaat voor de groep behandeld aan de hand van thuisbloeddrukmeting is zeker positief: perfecte bloeddrukcontrole, met dezelfde gunstige evolutie van linkerkamerhypertrofie als in de (overbehandelde!) groep die werd gevolgd met conventionele bloeddrukmeting, maar met minder gebruik van medicatie!

De reductie van kosten door minder medicatiegebruik in deze groep is toch ook niet gering. De onderzoekers kiezen niet voor de richtlijnen uit de WVVH-Aanbeveling, maar starten met een duurdere (en niet altijd relevante) eerste én tweede behandelingsstap⁴. Desondanks resulteert dit nog in een aanzienlijke reductie van de kosten, namelijk 5 184 euro per jaar per honderd patiënten uit de groep gevolgd met thuisbloeddrukmeting. Daarnaast is er een reductie van 3 348 euro per jaar per honderd patiënten door minder artsbezoeken in deze groep. De auteurs minimaliseren deze bedragen door te stellen dat de kostprijs voor de appa-

raten voor thuismeting hoog oplopen. Maar in de praktijk is het redelijk te verwachten dat een hypertensiepatiënt zelf een goede bloeddrukmeter aanschaft. Indien men voor thuisbloeddrukmeting bovendien de normaalwaarden voor deze methode zou hanteren, dan zouden de effecten op eindorgaanschade (linkerkamerhypertrofie) mogelijk nog beter zijn en zou men misschien een significante vermindering van het optreden van linkerkamerhypertrofie kunnen vaststellen.

Thuismeting klinisch relevant

Met deze belangrijke studie wordt voor een eerste maal aangetoond dat in de huisartspraktijk een efficiënte bloeddrukcontrole mogelijk is door het beleid van hypertensie te baseren op bloeddrukmetingen die de patiënt thuis zelf verricht, met minder medicatiegebruik en reductie van de kosten. Witte jashypertensie wordt niet langer nodeloos behandeld. Voor de patiënt zelf is thuismeting van de bloeddruk blijkbaar ook een aanvaardbare methode. Alhoewel er steeds meer prospectieve studies worden gepubliceerd⁵ die aantonen dat de correlatie van thuismetingen met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit beter is dan met de conventioneel gemeten bloeddrukwaarden⁴, moeten nog enkele beperkingen (zoals het bevestigen door prospectief onderzoek van de voorgestelde normaalwaarden) worden opgeklaard. De conventionele bloeddrukmeting blijft daarom de wetenschappelijke referentiemethode, maar de klinische relevantie van de thuisbloeddrukmeting ligt nu wel vast. Deze studie beklemtoont de moderne visie, waarvan ook de WVVH-Aanbeveling 'Hypertensie'⁶ getuigt. Eigenlijk is elke nieuwe hypertensiepatiënt een potentiële 'witte jashypertensieve', zodat het best altijd de bloeddruk ambulant wordt gecontroleerd. Aangezien de waarden van de zelfmetingen een hoge specificiteit (0,93) vertonen voor hypertensie, kunnen patiënten met een gemiddelde thuismeting van <135/85 mm Hg worden gerustgesteld⁷.

BESLUIT



Dit onderzoek toont aan dat door zelfmeting van de bloeddruk, vergeleken met conventionele bloeddrukmeting, een efficiëntere bloeddrukcontrole kan worden bereikt met minder medicatiegebruik en kosten. Conventionele bloeddrukmeting blijft de gouden standaard, maar zelfmeting van de bloeddruk kan een waardevol alternatief zijn bij de oppuntstelling en opvolging van hypertensiepatiënten.

Literatuur

1. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1065-72.
2. Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. Self-recorded blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: a meta-analysis of individual patient data. *Blood Press Monit* 1999; 4:77-86.
3. Weber MA. Whole-day blood pressure. *Hypertension* 1988;11:288-98.
4. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-5.
5. De Cort P. Prognostische waarde van thuis gemeten bloeddruk. *Minerva* 2005;4(5):83-4.
6. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;8:387-411.
7. Beltman FW, Van Der Meer K, Fennema MA. De diagnostiek van witte jashypertensie door middel van thuis bloeddrukmeting. *Huisarts Wet* 2000;43:155-8.

Prognostische waarde van thuis gemeten bloeddruk

Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9.

Duiding: P. De Cort



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de prognostische waarde van de zelf thuis gemeten bloeddruk versus de conventioneel gemeten bloeddruk bij behandelde hypertensiepatiënten?

Achtergrond

De voordelen van de thuisbloeddrukmeting door de patiënt zelf ten opzichte van de conventionele bloeddrukmeting door de arts zijn goed gedocumenteerd en vinden we terug in richtlijnen voor het beleid bij hypertensie. Echter, er bestaat slechts één prospectieve cohortstudie die de meerwaarde van zelfmeting met betrekking tot cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit aantoon¹. Deze studie werd uitgevoerd in Azië.

Bestudeerde populatie

Door 1 429 Franse huisartsen werden 5 649 patiënten met hypertensie gerekruteerd. De patiënten waren ouder dan 60 jaar en konden gedurende een inlooffase van twee weken minstens vijftienmaal de bloeddruk zelf meten. Patiënten met een recente cardiovasculaire gebeurtenis werden uitgesloten. Uiteindelijk includeerde men 4 939 patiënten (evenveel mannen als vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar (SD 6,5) en die met minstens één antihypertensivum werden behandeld. Bij aanvang kreeg 45% van de hypertensieve patiënten één klasse van antihypertensieve medicatie; de overigen kregen een combinatie van twee of meer medicamenten.

Onderzoekopzet

Deze **observationele studie** verliep in twee fasen. Tijdens een inlooffase van twee weken bepaalde men de gemiddelde conventionele en thuis gemeten bloeddruk. Bij twee bezoeken aan de huisarts werd de bloeddruk na vijf minuten rust driemaal gemeten in zittende houding. De bloeddrukmeting thuis gebeurde met een gevalideerd semi-automatisch toestel met afdrukmogelijkheid. Gedurende vier opeenvolgende dagen werd de bloeddruk 's morgens (8 uur) en 's avonds (20 uur) door de patiënt na vijf minuten rust telkens driemaal gemeten in zittende positie. Tijdens de follow-up fase van drie jaar werden de patiënten door hun huisarts verder opgevolgd en behandeld. Gegevens over morbiditeit en mortaliteit werden jaarlijks verzameld.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was cardiovasculaire mortaliteit. Secundaire eindpunten waren: totale mortaliteit

en combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of beroerte, TIA en hospitalisatie voor coronair lijden of hartfalen. Voor de analyse gebruikte men het **Cox proportional hazards model**.

Resultaten

De gemiddelde follow-up was drie jaar (SD 0,6) en de cardiovasculaire mortaliteit bedroeg 5,6 per duizend patiëntjaren. De incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen bedroeg 22,2 per duizend patiëntjaren. Voor de thuismeting kwam elke verhoging van 10 mm Hg systolische bloeddruk overeen met een stijging van het cardiovasculaire risico met 17,2% (95% BI 11,0 tot 23,8) en elke stijging van 5 mm Hg diastolische bloeddruk met een cardiovasculaire risicoverhoging van 11,7% (95% BI 5,7 tot 18,1). Dezelfde verhoging van de conventioneel gemeten bloeddruk kwam, zowel systolisch als diastolisch, niet overeen met een statistisch significante verhoging van het cardiovasculaire risico. Voor beide methoden van bloeddrukmeting was er geen verband tussen bloeddruk en cardiovasculaire mortaliteit. In een multivariate analyse met normotensieve patiënten (zowel op consultatie als thuis) als referentie was de **hazard ratio** voor het krijgen van een cardiovasculaire gebeurtenis 1,96 (95% BI 1,27 tot 3,02) bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie (verhoogde thuis- én conventionele bloeddruk), 2,06 (95% BI 1,22 tot 3,47) bij patiënten met normale conventionele bloeddruk maar verhoogde thuisbloeddruk ('gemaskeerde hypertensie') en 1,18 (95% BI 0,67 tot 2,10) bij patiënten met verhoogde conventionele, maar normale thuisbloeddruk ('witte jashypertensie').

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat thuismeting van de bloeddruk een betere prognostische waarde heeft dan conventionele bloeddrukmeting. Deze methode zou systematisch moeten worden gebruikt om de bloeddruk te meten bij patiënten die worden behandeld voor hypertensie.

Financiering

Aventis

Belangenvermenging

Studieopzet, interpretatie en rapportering van de resultaten verliep onder supervisie van de firma Aventis.

BESPREKING

Observationeel versus experimenteel

Dit prospectief observationeel **cohortonderzoek** onderzoekt het verschil in prognostische waarde tussen twee manieren van bloeddrukmeting. Details van de interventie op zich (frequentie van metingen, type medicamenteuze behandeling en streefwaarden van de bloeddruk) zijn van secundair belang. Elke huisarts past daarom zijn eigen beleidsplan toe. De eindpunten worden gecorreleerd aan de metingen van de patiënten bij aanvang van de studie. Men zoekt naar een verband tussen cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit en de verschillende initiële bloeddrukwaarden. De resultaten van dit cohortonderzoek zouden vervolgens moeten worden bevestigd in gerandomiseerd interventieonderzoek om de bewijskracht van de resultaten te verhogen. Nochtans is deze beschrijvende vorm van wetenschappelijk onderzoek ook al relevant en belangrijk, want het duidt de richting aan waarin verder moet worden gezocht.

Klinische meerwaarde van thuismeting

De wetenschappelijke en klinische meerwaarde van de thuismeting ten opzichte van de conventionele meting zijn met de dag beter bekend. Zo is in **cross-sectioneel onderzoek** een betere correlatie van thuismeting met eindorgaanschade beschreven ². De betere prognostische waarde van de ambulante bloeddrukmonitoring, een andere manier om buiten de consultatie de bloeddruk te registreren, werd eveneens aangetoond ³. In een ander ambulant bloeddrukonderzoek volgde Björklund gedurende 8,4 jaar 578 gezonde 70-plussers die bij aanvang van de studie geen medicatie voor verhoogde bloeddruk gebruikten ⁴. In multivariate analyse, gecorrigeerd voor cardiovasculaire risicofactoren, toonde zij aan dat 'geïsoleerde ambulante hypertensie' (geregistreerd door middel van automatische ambulante bloeddrukmonitoring) en 'aanhoudende hypertensie' (verhoogde bloeddruk zowel ambulant als door de arts gemeten) eenzelfde slechtere prognose hebben voor cardiovasculaire morbiditeit. Gegevens over door de patiënt zelf verrichte thuismetingen waren tot nu toe schaarser. Een Japans bevolkingsonderzoek toont aan

dat elke 10 mm Hg stijging van de door de patiënt zelf gemeten systolische bloeddruk gepaard gaat met een toename van de cardiovasculaire mortaliteit en beroerte van 23% ¹. Voor de diastolische bloeddruk kon zo'n verband echter niet worden aangetoond.

Belang van 'gemaskeerde hypertensie'

Deze Franse studie is na de Japanse de tweede in haar soort, nu uitgevoerd in westerse huisartspraktijken bij 60-plussers met een gemiddelde conventionele bloeddruk bij aanvang van 152 mm Hg (SD 17) systolisch en 85 mm Hg (SD 9) diastolisch en van wie 45% werd behandeld met minstens één antihypertensivum. Het is dus een populatie die we kunnen extrapoleren naar de Belgische situatie. Men toont niet alleen dat thuismeting beter correleert met de harde eindpunten dan de conventionele meting, maar men bevestigt daarenboven de bevindingen uit het onderzoek van Björklund met automatische ambulante metingen. De prognose van een patiënt met 'gemaskeerde hypertensie' (dat wil zeggen dat de bloeddruk enkel verhoogd is bij zelfmeting, ondanks behandeling met antihypertensiva waardoor de meting bij de arts wel normaal is) even slecht is als van een patiënt met 'echte hypertensie' (verhoging van de bloeddruk, zowel op consultatie als thuis). Dit is toch wel merkwaardig en nieuw. De zelfmetingen gebeurden weliswaar op een gestandaardiseerde manier en men baseerde zich telkens op een gemiddelde van meerdere metingen gedurende meerdere dagen. Het betreft dus niet de geïsoleerde verhoogde thuismeting van de bloeddruk na bijvoorbeeld stress of inspanning. Het lijkt wel of 'gemaskeerde hypertensie' een nieuwe vorm van hypertensie is, die redelijk frequent voorkomt (9% van de hypertensieven) en die enkel kan worden opgespoord via zelfmeting of ambulante monitoring van de bloeddruk. Gemaskeerde hypertensie blijkt een even slechte prognose te hebben als 'echte hypertensie', hetgeen niet het geval is bij wittejashypertensie. Dit zou tevens één van de verklaringen kunnen zijn waarom thuismeting beter gecorreleerd is met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit dan conventionele meting.

BESLUIT



Dit observationele onderzoek onderbouwt het belang van thuismeting van de bloeddruk, zoals ook wordt beklemtoond in de WVVH-Aanbeveling 'Hypertensie' ⁵. Daarnaast wijst men op het belang van 'geïsoleerde hypertensie thuis' of 'gemaskeerde hypertensie'. Hierover is echter nog onvoldoende wetenschappelijk onderzoek gepubliceerd, zodat voorlopig geen besluiten voor de praktijk kunnen worden geformuleerd.

Literatuur

- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-5.
- Kok RH, Beltman FW, Terpstra WF, et al. Home blood pressure measurement: reproducibility and relationship with left ventricular mass. *Blood Press Monit* 1999;4:65-9.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-15.
- Björklund K, Lind L, Zethelius B, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297-302.
- De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.



Absoluut risicoverschil/toename, ARR

Het risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil *absolute risicoreductie (ARR)*, bij toename *absolute risicoename (ARI)*.

Cohortonderzoek

In een (observatieel) prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.

Cox-regressieanalyse

Het 'Cox proportional hazards model' is een statistisch model (Cox, 1972) om een overlevingscurve te berekenen, dat rekening houdt met de invloed van co-variabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

Cross-sectioneel onderzoek

Cross-sectioneel of dwarsdoorsnedeonderzoek is een vorm van observationeel epidemiologisch onderzoek, waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Voorbeelden zijn: het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

Gouden standaard

Dit is een methode, procedure of meting die algemeen wordt beschouwd als de best beschikbare methode. Een gouden standaard of 'referentietest' wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische tests en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte. Aangezien de gouden standaard meestal een omslachtige of invasieve test is, gebruikt men in de praktijk minder accurate diagnostische tests. De waarde van diagnostische tests wordt in vergelijking met de gouden standaard onder andere uitgedrukt in sensitiviteit en specificiteit.

Hazard Ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst bij analyse met het Cox-regressiemodel.

Mediaan

De mediaan is de middelste waarde wanneer alle waarnemingen worden gerangschikt van laag naar hoog. De mediaan verdeelt alle waarnemingen in twee delen die elk 50% van de waarnemingen bevatten.

NNT

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.

$NNT = 1/ARR \times 100$ of $1/ARR$ (wanneer ARR is uitgedrukt als %)

Patiëntjaren

Bij cohortonderzoeken met een langdurige follow-up periode kunnen meestal niet alle onderzochte personen even lang worden geobserveerd. Om rekening te houden met de variërende observatieperioden wordt gebruik gemaakt van patiëntjaren of persoonjaren bij het berekenen van incidentiecijfers. Het aantal patiëntjaren of persoonjaren is de som van de observatieduur (deelname aan het onderzoek) van alle afzonderlijke deelnemende personen.

Rankin-score

De 'Rankin Handicap Scale' (1957) werd ontwikkeld op basis van de prognose van patiënten na een CVA en wordt gebruikt om het functioneren te meten. De Rankin-schaal kent vijf scores van 'geen functionele beperking' (score 1) tot 'ernstige functionele beperking'; 'bedlegerig', 'incontinent en continue verzorging nodig' (score 5). Een score 3 betekent dat de patiënt hulp nodig heeft, maar zonder hulp kan lopen.

Relatief Risico (RR)

Het quotiënt van twee (absolute) risico's is het relatief risico of RR. In een interventieonderzoek is dit een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie.