

ACE-inhibitoren combineren met calciumantagonisten in plaats van met thiaziden voor de behandeling van hypertensie?

- **Klinische vraag** Is bij patiënten met hypertensie en met een verhoogd cardiovasculair risico de combinatie van een ACE-inhibitor met een calciumantagonist effectiever dan de combinatie van een ACE-inhibitor met een thiazidediureticum voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen?
- **Achtergrond** Bij patiënten met hypertensie en een hoge cardiovasculaire belasting door co-morbiditeit, is meestal een combinatietherapie vereist om de streefbloeddrukwaarde te bereiken. Vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid van de verschillende combinaties is weinig voorhanden.

Duiding
P. De Cort

Referentie

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.

Bestudeerde populatie

- 11 506 patiënten uit Noord-Amerika en Scandinavië, gemiddeld 68 (SD 7) jaar oud, 60% mannen, 83% blanken
- met geïsoleerde systolische hypertensie, gemiddelde SBD 145 mmHg en DBD 80 mmHg, bij 3% nooit behandeld met medicatie, bij 74% in behandeling met twee of drie antihypertensiva
- met verhoogd cardiovasculair risico: myocardinfarct (23%), hospitalisatie voor instabiele angor (11%), coronaire revascularisatie (36%), linkerventrikelhypertrofie (13%), CVA (13%), diabetes mellitus (60%), nierinsufficiëntie met GFR <60 (18%), rokers (11%), dyslipidemie (74%) (waarvoor 67% lipidenverlagende medicatie innam), VKF (7%).

Onderzoeksopzet

- internationale, multicenter (548 centra) RCT
- randomisatie in twee behandelingsgroepen zonder **wash-out periode**: 20 mg benazepril + 5 mg amlodipine (n=5 744) versus 20 mg benazepril + 12,5 mg hydrochloorthiazide (n=5 762)
- streefbloeddruk <140/90 mmHg of <130/80 mmHg in het geval van diabetes of nierziekte
- bij niet bereiken van de streefbloeddruk: optitreren van studiemedicatie of toevoegen van een ander antihypertensivum (behalve ACE-inhibitor, calciumantagonist of thiazide) indien de maximale dosis was bereikt (was nodig voor 32% van de geïncludeerde patiënten)
- gemiddelde follow-up: 35,7 maanden voor de amlodipinegroep en 35,6 maanden voor de hydrochloorthiazidegroep.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: de tijd tot de eerste cardiovasculaire gebeurtenis (niet-fataal myocardinfarct, CVA, hospitalisatie voor instabiele angor, coronaire revascularisatie, geslaagde reanimatie na hartstilstand) of tot cardiovasculaire sterfte (door plotse dood, fataal myocardinfarct, CVA, coronaire interventie, congestief hartfalen of een andere cardiovasculaire oorzaak)

- secundaire uitkomstmaten: alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen (= primaire uitkomstmaat zonder fatale gebeurtenissen), som van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardinfarct, de componenten van de samengestelde primaire en secundaire uitkomstmaten, hospitalisatie voor hartfalen, globale mortaliteit
- intention to treat analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: **ARR** van 2,1% en **RRR** van 19,6% (**HR** 0,80; 95% BI van 0,72 tot 0,90; p<0,001) in het voordeel van de benazepril-amlodipinegroep
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ HR 0,78 (95% BI van 0,62 tot 0,99, p=0,04) voor fataal en niet-fataal myocardinfarct en HR 0,86 (95% BI van 0,74 tot 1,00; p=0,04) voor coronaire revascularisatie, alibi in het voordeel van de benazepril-amlodipinegroep
 - ~ HR 0,79 (95% BI van 0,67 tot 0,92; p=0,002) voor cardiovasculaire sterfte + niet-fataal myocardinfarct + niet-fataal CVA in het voordeel van de benazepril-amlodipinegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met de combinatie benazepril-amlodipine beter is dan de combinatie benazepril-hydrochloorthiazide om het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico te doen dalen.

Financiering: de firma Novartis financierde de studie, participeerde in het 'operations committee' en hielp bij het uitvoeren van de analyses.

Belangenconflicten: alle auteurs ontvingen vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's. Vier van de tien auteurs zijn werknemer bij Novartis.

Productnaam

benazepril : Cibacen®

1. Staessen JA, Birkenhäger WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet* 2005;366:869-71.
2. De Cort P. De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2(4):55-8.
3. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
4. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
6. Chevalier P. Combinatie ACE-inhibitor en diureticum voor alle diabetici? *Minerva* 2007;6(9):140-1.
7. De Cort P. Behandeling van hypertensie bij patiënten ouder dan tachtig jaar. *Minerva* 2008;7(8):114-5.
8. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61.

Methodologische beschouwingen

Globaal is deze studie methodologisch goed opgezet. De randomisatie gebeurde perfect waardoor bij aanvang de karakteristieken van de deelnemers in beide groepen volledig vergelijkbaar waren. Het registreren van de gekozen eindpunten gebeurde centraal. Er was een goede follow-up met slechts 1% studie-uitval. Toch zijn er enkele belangrijke methodologische beperkingen. Tijdens het verloop van de studie verlaagden de onderzoekers de **power** van 90% naar 80%, waarschijnlijk omdat tijdens de follow-up het aantal primaire eindpunten lager bleek uit te vallen dan verwacht. Ook de keuze van de samengestelde uitkomstmaat en de gebruikte analysetechniek bemoeilijken een correcte interpretatie van de resultaten.

Resultaten in perspectief

De resultaten van deze studie beperken zich tot een specifieke groep patiënten met een licht verhoogde systolische (gemiddeld 145 mmHg) en een normale diastolische (gemiddeld 80 mmHg) bloeddruk, maar met een belangrijke cardiovasculaire co-morbiditeit en een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel (overgewicht met gemiddelde BMI van 31 kg/m² en heupomtrek van 104 cm, 2/3 van de patiënten gebruikte een lipidenverlagend middel en anti-aggregantia, de helft werd supplementair behandeld met een bèta-blokker).

De gevonden significante winst van de combinatie ACE-inhibitor + amlodipine ten opzichte van de combinatie ACE-inhibitor + hydrochloorthiazide voor de primaire uitkomstmaat heeft betrekking op het optreden van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis in de tijd. Eventuele cardiovasculaire gebeurtenissen die zich nadien voordeden, registreerde men dus niet meer. Bovendien gaat het om een samengestelde primaire uitkomstmaat met individuele componenten waarvan de klinische relevantie onderling sterk verschillend is. Uit de analyse van de verschillende componenten (secundaire uitkomstmaten) bleek dat de daling van fataal en niet-fataal myocardinfarct en de vermindering van coronaire revasculatisatieprocedures statistisch niet significant waren, terwijl de daling van cardiovasculaire mortaliteit niet significant was.

Een ander probleem is dat er na drie jaar follow-up een significant systolisch bloeddrukverschil ontstond tussen beide studie-armen (0,9 mmHg systolisch en 1,1 mmHg diastolisch; $p < 0,001$ voor beide verschillen) ten voordele van de amlodipinegroep. Bij de analyse corrigeerden de auteurs niet voor dit verschil en ze gaven hier evenmin een verklaring voor. Dat op het eerste gezicht niet klinisch relevante bloeddrukverschil is in een dergelijk grootschalig interventie-onderzoek wel belangrijk. Staessen et al. toonden aan dat een systolisch bloeddrukverschil van 2 mmHg resulteert

in een relatieve risicodaling van 15% voor wat betreft het voorkomen van CVA, ongeacht het gebruikte antihypertensivum¹. In de hier besproken studie, waar slechts een RRR van 19,6% voor het samengestelde primaire eindpunt werd vastgesteld, is dat bloeddrukverschil dus van het grootste belang. Het is goed mogelijk dat het statistisch significante voordeel van de amlodipinegroep zal verdwijnen als men rekening houdt met dat verschil.

Uit de subgroepenanalyse leiden we af dat de winst van de primaire uitkomstmaat vooral duidelijk werd bij mannen van alle leeftijden met diabetes mellitus. Of deze subgroep specifiek gebaat is bij het vermijden van een thiazide als behandeling van gecompliceerde hypertensie, is een interessante vraagstelling voor verder onderzoek. Momenteel wijst geen enkel onderzoeksresultaat in deze richting. Zowel de ALHATT-studie², de netwerkmeta-analyse van Psaty³, de SHEP-studie⁴, de BPLTTC-studie⁵, de ADVANCE-studie⁶ als de recente Hyvet-studie⁷ tonen aan dat thiazidediuretica een belangrijke winst betekenen voor de behandeling van hypertensie in alle stadia en bij uiteenlopende patiëntenpopulaties.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling hypertensie raadt aan om bij hypertensiepatiënten zonder co-morbiditeit geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren, indien men de streefbloeddruk niet bereikt (**GRADE 1**)⁸. De keuze voor een bepaalde combinatietherapie hangt echter af van de eventuele co-morbiditeit van de patiënt. Zo gaat bij hypertensiepatiënten met coronair hartlijden de voorkeur naar een bèta-blokker waaraan in het geval van angor een calciumantagonist wordt toegevoegd. Voor alle andere vormen van co-morbiditeit is een combinatie met diuretica aanbevolen. De statistisch bewezen meerwaarde van de combinatie van benazepril met amlodipine ten opzichte van benazepril met hydrochloorthiazide in de ACCOMPLISH-studie bij patiënten met een geïsoleerde systolische hypertensie en een verhoogd cardiovasculair risico, verandert de huidige aanbeveling niet omwille van de methodologische beperkingen.

● Besluit Minerva

Deze studie bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie en een verhoogd cardiovasculair risico toont een voordeel aan van de associatie van benazepril met amlodipine ten opzichte van benazepril met hydrochloorthiazide voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Door de methodologische beperkingen en door een verschil in bereikte bloeddrukdaling tussen beide behandelingsgroepen is elke conclusie voor de praktijk onmogelijk.