

Strikte bloeddrukcontrole tegen nefroangiosclerose?

Duiding: J.-M. Pochet, Service de Néphrologie, Clinique Ste Elisabeth Namur et CHU Mont-Godinne

Referentie: Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. African-American Study of Kidney disease and hypertension. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.

Klinische vraag

Heeft een strikte bloeddrukcontrole een beschermend effect op de nierfunctie bij Afro-Amerikanen met nefroangiosclerose?

Achtergrond

In de V.S. en in België is hypertensieve nefroangiosclerose de tweede oorzaak van terminale nierziekte. Nefroangiosclerose komt in de V.S. voor bij 30% van de patiënten met terminaal nierfalen en de frequentie en ernst ervan is groter bij Afro-Amerikanen¹. Uit epidemiologische studies blijkt dat hypertensie gepaard gaat met een snellere progressie van nierziekte ongeacht de oorzaak hiervan. Een strikte bloeddrukcontrole kan de prognose verbeteren van nefropathie met proteïnurie (>1 gram per dag)². Heeft een strikte bloeddrukcontrole ook een beschermend effect bij patiënten met vasculaire nefropathie veroorzaakt door hypertensie en waarbij proteïnurie in geringe mate aanwezig of helemaal afwezig is?

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 1 094 Afro-Amerikaanse patiënten met arteriële hypertensie en nierziekte, leeftijd van 18 tot 70 jaar, glomerulaire filtratiesnelheid van 20 tot 65 ml/min (klaring van de radioactieve tracer iothalamaat), één derde van de patiënten met proteïnurie
- belangrijkste exclusiecriteria: diabetes, verhouding proteïne/creatinine in de urine >2,5 (komt ongeveer overeen met een proteïnurie >2,5 gram per 24 uur) of aanwezigheid van een bepaalde nierziekte (incl. stenose van de nierarteriën).

Onderzoekopzet

- initiële studie (gedurende vijf jaar): randomisatie met vergelijking tussen twee bloeddrukstreefwaarden: gemiddeld ≤ 92 mmHg (stemt overeen met $<125/75$ mmHg) of gemiddeld 102 tot 107 mmHg (stemt overeen met $<140/90$ mmHg), gevolgd door randomisatie van elke groep tussen ramipril, metoprolol of amlodipine als eerste keuze hypertensiebehandeling
- cohortstudie na de vijf eerste onderzoeksjaren:
 - ~ inclusie van 87% van de patiënten uit de RCT
 - ~ behandeling met ramipril (beter nierbeschermend effect aangetoond tijdens de gerandomiseerde studie (2)), behalve bij intolerantie
 - ~ eventuele toevoeging van andere medicatie om de bloeddruk onder 140/90 mmHg te houden (vóór 2004) en nadien onder 130/80 mmHg (vanaf 2004, in navolging van de herwerkte Amerikaanse richtlijnen)
- totale opvolgingsduur: 8,8 tot 12 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: progressie van nierziekte (verdubbeling van het initiële plasmacreatinine, terminaal nierfalen of overlijden)
- analyse van de resultaten voor de cohort en vervolgens voor de vastgelegde subgroepen (na randomisatie, dus geen stratificatie) in functie van het niveau van proteïnurie (urinaire proteïne/creatinine ratio > of $\leq 0,2$, een drempel die ongeveer overeenkomt met een proteïnurie >300 mg per 24 u; deze drempel is arbitrair gekozen door de auteurs na aanvang van de studie maar vooraleer de resultaten binnen waren).

Resultaten

- resultaten voor de bloeddrukwaarden
 - ~ RCT: significant verschil in bloeddruk tussen beide groepen: 130/78 mmHg in de intensieve behandelingsgroep versus 141/86 mmHg in de controlegroep
 - ~ cohortstudie: geen duidelijk verschil in bloeddruk tussen beide groepen: 131/78 mmHg in de intensieve behandelingsgroep versus 134/78 mmHg in de controlegroep
- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil tussen beide groepen bij analyse van alle patiënten en alle studieperiodes: **HR** 0,91; 95% BI van 0,77 tot 1,08; $p=0,27$
- subgroepanalyse van de patiënten met initiële urinaire proteïne/creatinine ratio $>0,2$: verbetering van de primaire uitkomstmaat in de intensieve behandelingsgroep: **HR** 0,73; 95% BI van 0,58 tot 0,93; $p=0,01$; **NNT** = 4 patiënten te behandelen gedurende vijf jaar om één supplementaire gebeurtenis te vermijden (verdubbeling van het plasmacreatinine, terminaal nierfalen of overlijden).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van de volledige steekproef geen voordeel aantonen van intensieve bloeddrukcontrole op de progressie van nierziekte. Het effect van intensieve bloeddrukcontrole kan echter wel verschillend zijn bij patiënten met of zonder proteïnurie bij aanvang.

Financiering van de studie: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Center on Minority Health and Health Disparities, National Institutes of Health (NIH) King Pharmaceuticals; verschillende firma's leverden de studiemedicatie, maar kwamen in geen enkele fase van de studie tussen.

Belangenconflicten van de auteurs: van de talrijke auteurs verklaren drie auteurs geen belangenconflicten te hebben; de overige auteurs verklaren dat hun instituten vergoedingen kregen van verschillende farmaceutische firma's; enkele auteurs kregen deze vergoedingen ook persoonlijk.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is ingewikkeld. Na een eerste gerandomiseerde fase volgt een cohortonderzoek waarbij men bijna alle patiënten behandelt met ramipril. De bloeddrukwaarden tijdens het cohortonderzoek liggen in beide groepen dicht bij de waarden van de intensieve behandelingsgroep in het gerandomiseerde gedeelte van de studie. Een dergelijk opzet vermindert uiteraard het eventuele voordeel van een strikte bloeddrukcontrole. Bij de randomisatie stratificeerden de onderzoekers niet volgens het proteïnuriegehalte. De subgroepanalyse op basis van initiële proteïnurie is dus een post-hoc analyse met resultaten die slechts hypothesevormend zijn en geen definitieve conclusie toelaten.

De **power** van de gerandomiseerde studie was voor de primaire uitkomstmaat (vermindering in daling van de glomerulaire filtratiesnelheid) vastgelegd op 99%. Voor deze uitkomstmaat was er geen significant verschil tussen de twee studie-armen. Voor een secundaire samengestelde uitkomstmaat (daling glomerulaire filtratiesnelheid, dialyse of transplantatie, overlijden) was ramipril binnen elke studie-arm superieur aan amlodipine en aan metoprolol. Daarom kozen de onderzoekers in de cohortstudie die volgde op de RCT alleen voor ramipril. De primaire uitkomstmaat van de cohortstudie is niet dezelfde als deze van de RCT. Niets wijst er echter op dat de power van de cohortstudie voldoende was voor deze uitkomstmaat.

Interpretatie van de resultaten

Op ieder moment in de studie is het aantal patiënten dat ramipril toegediend krijgt, even groot in de intensieve behandelingsgroep als in de controlegroep: dat aantal varieert echter van 40% in de gerandomiseerde studie tot 80% in de cohortstudie. We kunnen de winst van een strikte bloeddrukcontrole bij patiënten met proteïnurie niet toeschrijven aan ramipril, vermits beide groepen in gelijke mate met ramipril behandeld werden. Aan de andere kant kunnen we ons afvragen of een strikte bloeddrukcontrole niet effectief zou geweest zijn bij alle patiënten indien het gebruik van ACE-inhibitoren beperkt was gebleven tot 40%. Nefroangiosclerose is waarschijnlijk geen homogene entiteit en niets wijst erop dat de fysiopathologische mechanismen die een rol spelen, voor alle patiënten dezelfde zijn. Het NIH zette de AASK-studies (African-American Study of Kidney Disease and Hypertension) op omwille van de controversen naar aanleiding van het kleine aantal Afro-Amerikanen dat deelnam aan de klinische studies over cardiovasculaire preventie. De resultaten van de AASK-studies stellen echter hetzelfde probleem in omgekeerde zin: kunnen we deze resultaten veralgemenen naar alle patiënten met nefroangiosclerose?

Resultaten in perspectief

Bij diabetische en glomerulaire nefropathie hebben een strikte bloeddrukcontrole en ACE-inhibitoren een nierbeschermende functie. Daarom beveelt men aan om bij chronische nefropathie te streven naar een bloeddruk onder de 130/80 mmHg en onder de 125/75 mmHg indien de proteïnurie hoger is dan 1 gram over 24 uur^{3,4}. Het is mogelijk dat het nierbeschermende effect dat we vaststellen bij nefropathie met proteïnurie niet zichtbaar is in het geval van nefroangiosclerose. Bij afwezigheid van proteïnurie en bij uitgebreide renale vasculaire letsels zoals in het geval van nefroangiosclerose, komt het voordeel van een daling van de proteïnurie mogelijk niet naar voor en leiden renale hemodynamische veranderingen niet tot een progressieve vermindering van de glomerulaire filtratie.

In de gerandomiseerde studie was een intensieve behandeling van de bloeddruk niet effectiever dan een minder intensieve behandeling (zie *methodologische beschouwingen*). Ramipril had bij deze populatie wel een voordeel ten opzichte van amlodipine of metoprolol. De verdienste van de AASK-studie (RCT + cohortonderzoek) is het bewijs dat bij nefroangiosclerose – zelfs al gaat het hier om een specifieke populatie – het beschermende effect van de ACE-inhibitoren behouden blijft (besluit van het gerandomiseerde studiegedeelte dat we hier niet bespreken) en dat een strikte bloeddrukcontrole enerzijds geen nadelig renaal effect heeft, maar anderzijds ook geen enkel voordeel biedt behalve bij de subgroep van patiënten met urinaire proteïne/creatinine ratio >0,2 (proteïnurie opspoorbaar met teststrookje). Mogelijk wijst de proteïnurie indirect op een andere parameter, zoals een verhoogde glomerulaire capillaire druk.

Alle inspanningen om de nieren te beschermen zijn lovenswaardig, maar we mogen niet vergeten dat de cardiovasculaire complicaties de grootste bedreiging vormen bij nierziekte, veel meer dan terminaal nierfalen. Tot nog toe is het niet aangetoond dat een strikte bloeddrukcontrole die een nierbeschermende functie heeft bij nefropathie met proteïnurie (>1g/24 uur), ook leidt tot een vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen. De resultaten van sommige studies suggereren zelfs dat een extreem sterke bloeddrukdaling nadelig kan zijn. Dat zette de European Society of Hypertension ertoe aan om de streefwaarden op een veiliger niveau vast te leggen⁵.

Besluit Minerva

De resultaten van deze AASK-studie tonen aan dat bij Afro-Amerikanen met nefroangiosclerose een strikte bloeddrukcontrole (<125/75 mmHg) geen renaal voordeel biedt. Streefwaarden <140/90 mmHg blijken even effectief te zijn, behalve eventueel voor de subgroep van patiënten met initiële urinaire proteïne/creatinine ratio >0,2 (wat overeenkomt met proteïnurie opspoorbaar via teststrookje). Deze resultaten vragen om bevestiging in studies met een adequaat studie-opzet en bij andere populaties.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over hypertensie raadt een streefbloeddruk aan van 130/80 mmHg bij patiënten met nierziekte zonder proteïnurie en van 125/75 mmHg in het geval van nierziekte met proteïnurie (aanbevolen proteïnuriedrempel: <0,5 g/24 uur) (GRADE 1B)⁶. De AASK-studie stelt deze aanbevelingen niet in vraag.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be