



Evidentie begint bij het nauwkeurig klinisch onderzoek

Na twee uren treinreis arriveert een wat obese man van middelbare leeftijd uit 'de periferie' in het academisch ziekenhuis. Hij heeft een privé-afspraak, waar hij zes weken moest op wachten, bij een befaamd professor hypertensie omdat zijn huisarts een verhoogde bloeddruk vaststelde en er gevreesd werd voor een vorm van secundaire hypertensie. Het probleem blijkt helemaal niet zo ingewikkeld en na tien minuten is de diagnose gesteld: pseudo-hypertensie door foutieve bloeddrukmeting bij gebruik van een te kleine manchet. De verbouwereerde patiënt reist terug van de derde naar de eerste lijn met de boodschap dat de huisarts in het vervolg het best meer aandacht besteedt aan het toepassen van standaardisatie van de conventionele bloeddrukmeting en alleszins de manchetgrootte van zijn bloeddrukmeter optimaliseert.

Dit is geen uitzonderlijke praktijksituatie, maar een wetenschappelijk onderbouwde vaststelling, recent gerapporteerd in een gerenommeerd hypertensietijdschrift¹. De verbazende resultaten zijn afkomstig van een beschrijvend onderzoek in een belangrijk Londens opleidingsziekenhuis waar alle bloeddrukmeters aan een nauwkeurigheidsonderzoek werden onderworpen. Tevens werd een steekproef gedaan naar de kennis van bloeddrukmeting bij de artsen. Van de bijna vijfhonderd kwikkolommen en de geassocieerde manchetten in dit ziekenhuis vertoonde meer dan de helft ernstige technische problemen. Door oxidatie van het kwik was 21% van de toestellen ernstig bevuild, zodat nauwkeurig aflezen herleid werd tot een schatting van de bloeddruk. In 20% van de toestellen was de hoek tussen de kwikkolom en de tafel onjuist (normaal 90°). Bij 38% van de toestellen was de leiding tussen het reservoir en de manchet beschadigd en bij drie toestellen werd zelfs een lek van kwik gevonden. Een andere kolom kreeg van de staf de bijnaam 'dansende bloeddrukmeter', want in dit toestel bleef zo weinig kwik over dat bij elke inflatie vermenging met lucht een bubbelen effect in de kolom veroorzaakte. Nochtans blijft deze kolom in dienst, alhoewel elk dienstoverste in het ziekenhuis weet dat een defect toestel onmiddellijk kan worden ingeruild voor een nieuw.

De resultaten van dit onderzoek gaan zo verder: 35% van de velcromanchetten kleefde onvoldoende boven de 180 mm Hg (de patiënt moet de manchet dan mee 'ondersteunen'), van de 82 onderzochte eenheden bezaten er slechts 19 (23%) de volledige set van de drie voorgeschreven manchetafmetingen (*zie voetnoot*). Bovendien mat nog 41% van de artsen de diastolische bloeddruk op basis van Korotkoff-toon 4 ('muffling') in plaats van 5 (verdwijning) en wist 45% van de artsen en lectoren niet dat minstens 80% van de bovenarm door de manchet moet bedekt zijn.

Dit zijn vervelende verhalen in een decennium van 'evidence-based medicine'. Vijfentwintig jaar geleden kon mijn stagemester het zich permitteren om een stethoscoop te gebruiken zonder membraan; het was zelfs geen punt voor de patiënt die het dan al zou opgemerkt hebben. Maar dergelijke toestanden zouden nauwelijks veranderd zijn in onze opleidingsziekenhuizen en ... huisartsenpraktijken? En nochtans gaat het over een foutenmarge in onze metingen van klinische veranderingen die we zelf in de hand kunnen houden en waardoor dikwijls het verschil wordt gemaakt. Al te dikwijls moet een huisarts zich immers baseren op testen met een beperkte sensitiviteit en specificiteit waarvan de aantonnende of ontkenkende kracht laag is. Voeg hierbij de foutenmarge van de referentiewaarden (bij elke meting bestaat er een statistische kans van 5% dat het meetresultaat onterecht als abnormaal wordt geprotocolleerd), dan kan het kritisch verschil (is een test dan nog wel waardevol of niet) bepaald worden door het meten zelf. Voeg daarbij dat de arts geen vat heeft op de biologische variatie van de parameters (bijvoorbeeld de diurne variatie van de bloeddruk, het lichaamsgewicht,...) maar wel op de technische meetvariatie. Een reden te meer om de technische uitvoering van de meting zo nauwkeurig mogelijk uit te voeren met perfecte apparatuur en volgens de gangbare richtlijnen wat de meetprocedure betreft.

Momenteel is het algemeen erkend dat ook in het elektronische tijdperk van coronarografies en kernspintomografies aan de lopende band, niet alleen het kosten-batenevenwicht maar tevens de accuratesse en de patiëntvriendelijkheid van onze gezondheidszorg moet verzekerd blijven. Een goed functionerende eerste lijn is hierbij primordiaal, wat slechts mogelijk is als essentiële randvoorwaarden, zoals onder andere een perfecte basisuitrusting, in orde zijn.

P. De Cort

Literatuur 1 MARKANDU ND, WHITCHER F, ARNOLD A, CARNEY C. The mercury sphygmomanometer should be abandoned before it is proscribed. *J Hum Hypertens* 2000;14:31-6.

Voetnoot Volgens de richtlijnen van de WHO en de British Hypertension Society moeten in elke praktijk manchetten beschikbaar zijn met de volgende afmetingen: (1) 23 x 12,5 cm voor normale volwassenen, (2) 35 x 12,5 cm voor grote volwassenen, en (3) 42 x 15 cm voor zeer grote en obese volwassenen. Eigenlijk moet minstens 80% van de bovenarm bedekt zijn.

Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven.
T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.

Het effect van antihypertensiva: een overzicht

BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. EFFECTS OF ACE INHIBITORS, CALCIUM ANTAGONISTS, AND OTHER BLOOD-PRESSURE-LOWERING DRUGS: RESULTS OF PROSPECTIVELY DESIGNED OVERVIEWS OF RANDOMISED TRIALS. LANCET 2000;356:1955-64.

Duiding: P. DE CORT

Klinische vraag De auteurs stellen zich de volgende vragen met betrekking tot de invloed van behandeling van hypertensie op mortaliteit en belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen:

- Wat is het effect van ACE-inhibitoren vergeleken met placebo?
- Wat is het effect van calciumantagonisten vergeleken met placebo?
- Bestaat er meerwaarde van een intensieve medicamenteuze behandeling voor hypertensie ten opzichte van een minder intensieve behandeling?
- Wat is het verschil tussen de verschillende antihypertensieve behandelingsstrategieën?

Onderzoeksoepzet Systematische review van RCT's. Studies werden geïncludeerd als zij voldeden aan een van de volgende criteria: randomisatie van patiënten over actieve behandeling en placebo, randomisatie van patiënten over verschillende therapeutische doelstellingen of randomisatie over verschillende antihypertensieve behandelingen. Alleen studies met meer dan duizend patiënt-jaren follow-up in elke groep die hun resultaten niet voor juli 1995 publiceerden, kwamen in aanmerking.

Bestudeerde populatie De auteurs identificeerden 15 studies bij in totaal 74.696 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 62 jaar en 53% was man.

Uitkomstmeting Het effect van behandeling op mortaliteit (totale en cardiovasculaire) en op cardiovasculaire gebeurtenissen (CVA, coronair lijden, hartfalen en 'major cardiovascular events') is gerapporteerd.

Resultaten Over het effect van *ACE-inhibitoren* verschenen vier studies met 12.124 patiënten. Door behandeling met ACE-inhibitoren werd een significante relatieve reductie vastgesteld ten opzichte van placebo van beroerte (**RR** 0,70 met 95% BI 0,57-0,85; **RRR** 30%), coronair lijden (**RRR** 20%), belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen (**RRR** 21%), cardiovasculaire sterfte en totale sterfte (*zie tabel 1*). De reductie van hartfalen door behandeling is niet significant! Acht studies vergeleken ACE-inhibitoren met andere antihypertensiva (n=37.872). Behandeling met ACE-inhibitoren bood geen enkel statistisch voordeel ten opzichte van behandeling met diuretica en/of bètablokkers (drie studies).

Over het effect van *calciumantagonisten* vergeleken met placebo werden slechts twee studies gevonden met 5.520 patiënten (zie tabel 2). Er was een significante relatieve reductie van het aantal beroerten, de som van de belangrijkste cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire sterfte. Ten opzichte van de diuretica en/of de bètablokkers gaf behandeling met calciumantagonisten een significant betere bescherming tegen beroerte (13%), maar een borderline significante slechtere bescherming tegen coronaire hartziekten. De resultaten op totale sterfte bleven ongewijzigd voor de twee behandelingsregimes (vijf studies). In vergelijking met ACE-inhibitoren scoorden de calciumantagonisten significant slechter wat coronaire sterfte betrof (twee studies).

De vergelijking tussen een *intensieve medicamenteuze behandeling* voor hypertensie ten opzichte van een minder intensieve behandeling werd gemaakt in drie studies met 20.408 patiënten (zie tabel 3). Strengere bloeddrukcontrole resulteerde in een significant beter resultaat wat betreft de preventie van beroerte, coronaire hartziekten en de som van alle hartziekten. De auteurs concluderen dat er sterk bewijs is voor een gunstig effect van ACE-inhibitoren en calciumantagonisten. Dit is minder sterk voor verschillende intensiteit van behandeling en voor behandeling met producten uit andere klassen van antihypertensiva.

Belangenvermenging/financiering Dit project werd ondersteund door diverse onderzoeksfondsen en farmaceutische firma's.

	RR	95% BI
ACE-inhibitoren vs placebo (4 studies)		
CVA	0,70	0,57-0,85
Coronair lijden	0,80	0,72-0,89
Hartfalen (2 studies)	0,84	0,68-1,04
CV-incidenten	0,79	0,73-0,86
CV-mortaliteit	0,74	0,64-0,85
Totale mortaliteit	0,84	0,76-0,94
ACE-inhibitoren vs diureticum of bètablokker (3 studies)		
CVA	1,05	0,92-1,19
Coronair lijden	1,00	0,88-1,14
Hartfalen	0,92	0,77-1,09
CV-incidenten	1,00	0,93-1,08
CV-mortaliteit	1,00	0,87-1,15
ACE-inhibitoren vs calciumantagonisten (2 studies)		
CVA	1,02	0,85-1,21
Coronair lijden	0,81	0,65-0,97
Hartfalen	0,82	0,67-1,00
CV-incidenten	0,92	0,83-1,01
CV-mortaliteit	1,04	0,87-1,24
Totale mortaliteit	1,03	0,91-1,18

Tabel 1: Resultaten van de studies met ACE-inhibitoren. Statistisch significante resultaten zijn vet gedrukt.

	RR	95% BI
Calciumantagonisten vs placebo (2 studies)		
CVA	0,61	0,44-0,85
Coronair lijden	0,79	0,59-1,06
Hartfalen	0,72	0,48-1,07
CV-incidenten	0,72	0,59-0,87
CV-mortaliteit	0,72	0,52-0,98
Totale mortaliteit	0,87	0,70-1,09
Calciumantagonisten vs diureticum of bètablokker (5 studies)		
CVA	0,87	0,77-0,98
Coronair lijden	1,12	1,00-1,26
Hartfalen	1,12	0,95-1,33
CV-incidenten	1,02	0,95-1,10
CV-mortaliteit	1,05	0,92-1,20
Totale mortaliteit	1,01	0,92-1,11

Tabel 2: Resultaten van de studies met calciumantagonisten. Statistisch significante resultaten zijn vet gedrukt.

	RR	95% BI
Intensieve vs niet-intensieve behandeling (3 studies)		
CVA	0,80	0,65-0,98
Coronair lijden	0,81	0,67-0,98
Hartfalen	0,78	0,53-1,15
CV-incidenten	0,85	0,76-0,96
CV-mortaliteit	0,90	0,75-1,09
Totale mortaliteit	0,97	0,85-1,11

Tabel 3: Resultaten van de studies die intensieve en minder intensieve behandeling van hypertensie vergelijken. Statistisch significante resultaten zijn vet gedrukt.

BESPREKING

Deze systematische overview is gemaakt door een werkgroep bestaande uit de belangrijkste namen van de internationale hypertensiewereld, gesteund door de WHO-International Society of Hypertension, de fondsen van enkele universiteiten en onafhankelijke instituten en de farmaceutische industrie (alle belangrijkste producenten van antihypertensiva). Deze werkgroep heeft de ambitie deze berekeningen regelmatig te herhalen. Deze analyse maakt gebruik van alle beschikbare gegevens tot juli 2000.

Enkele bedenkingen

Zoals de auteurs zelf aangeven, heeft deze studie niet de bewijskracht van een meta-analyse (de statistische berekeningsmethode is conform, maar de **homogeniteit** tussen de studies onderling is dikwijls laag); het is een **systematische review**.

De studie bevestigt dat intensievere bloeddrukcontrole het resultaat van de behandeling zal verbeteren, maar blijft in gebreke wat het bepalen van een ideale streefbloeddruk betreft. De spreiding van de onderzoeksresultaten is hiervoor te groot. Totdat meer gegevens bekend zullen zijn, blijft de streefwaarde voor behandeling van ongecompliceerde hypertensie zoals voor-

gesteld door de WHO/ISH en de Aanbeveling Hypertensie van de WVVH, namelijk 140/90 mm Hg als de bloeddruk conventioneel gemeten wordt en 135/85 mm Hg als de huisarts zich baseert op de bloeddruk die door de patiënt zelf is gemeten.

Het is opvallend dat in dit overzicht de ACE-inhibitoren niet significant beter scoren dan placebo wat het effect op hartfalen betreft, terwijl dit meermaals werd aangetoond, recent zelfs in een degelijke review¹. Het geringe aantal eindpunten in de vier placebogecontroleerde studies, de inclusie van patiënten die vooral lijdten aan een coronaire ziekte of een andere hartziekte en minder aan hypertensie en het uitvoerige gebruik van ACE-inhibitoren voor de studietijd zijn mogelijke verklaringen voor dit vertekende beeld.

Merk op dat er over de werking van de calciumantagonisten versus placebo slechts twee studies in de literatuur bekend zijn, waarvan de Syst-Eur studie², die enkel handelt over geïsoleerde systolische hypertensie bij zestigplussers, zesmaal meer patiënten includeert dan de andere. Hierdoor beïnvloedt deze studie de resultaten van de analyse volledig. Meerdere studies met dit opzet zijn om ethische redenen niet meer te verwachten.

Een andere belangrijke conclusie is dat er onvoldoende gegevens bestaan om aan te tonen dat ACE-inhibitoren superieur zijn ten opzichte van diuretica of bètablokkers. De optelsom van alle studies levert enkel *de suggestie* op dat ACE-inhibitoren beter zouden zijn in de preventie van hartfalen. Behandeling met calciumantagonisten kan het risico op beroerte verminderen, in vergelijking met diuretica en bètablokkers, maar niet in vergelijking met ACE-inhibitoren. Maar het risico op coronaire hartziekte, hartfalen en cardiovasculaire gebeurtenissen in het algemeen (beroerte, myocardinfarct, hartfalen of cardiovasculaire dood) kan hoger zijn met behandeling met calciumantagonisten dan met diuretica, bètablokkers of ACE-inhibitoren. Er moet wel onmiddellijk aan worden toegevoegd dat er waarschijnlijk nog onvoldoende statistische zekerheid bestaat (onvoldoende gegevens) om deze gegevens als definitief te kunnen beschouwen.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De eerste keuze van medicamenteuze therapie voor ongecompliceerde en gecompliceerde hypertensie in de eerste lijn is onomstootbaar een diureticum en/of een bètablokker. Als toevoeging van een derde product nodig is, komen ACE-inhibitoren en calciumantagonisten aan de beurt, wetende dat de calciumantagonisten eventueel minder goed zouden beschermen tegen coronaire hartziekten en hartfalen.

De huisarts bereikt de beste resultaten als door zijn behandeling de streefbloeddruk zo dicht mogelijk wordt benaderd.

De redactie

- Literatuur**
- 1 FLATHER M, YUSUF S, KOBER L, et al. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
 - 2 STAESSEN J, FAGARD R, THIJS L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;351:1755-62.

Calciumantagonisten bij hypertensie: een meta-analyse

MARCO P, PSATY BM, ALDERMAN MH, ET AL. HEALTH OUTCOMES ASSOCIATED WITH CALCIUM ANTAGONISTS COMPARED WITH OTHER FIRST-LINE ANTIHYPERTENSIVE THERAPIES: A META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS. LANCET 2000;356:1949-54.

Duiding: P. DE CORT

Klinische vraag Wat is het effect van lang- en middellangwerkende calciumantagonisten op het voorkomen van cardiovasculaire complicaties?

Achtergrond Resultaten van observationeel onderzoek en individuele RCT's suggereren dat calciumantagonisten vergeleken met andere antihypertensiva bij een gelijk effect op de bloeddruk, geassocieerd zijn met een hoger risico op coronair lijden.

Onderzoekopzet Meta-analyse van RCT's. Studies over calciumantagonisten met minstens honderd patiënten en een follow-up duur van twee jaar zijn via Medline en Cochrane Library (tot september 2000) geïdentificeerd. Negen studies bij 27.743 patiënten zijn geïnccludeerd.

Bestudeerde populatie De gemiddelde leeftijd van de hypertensiepatiënten in de verschillende trials varieerde van 57,2 tot 76,1 jaar. Tussen de 28,5% en 79,9% was man en de uitvalpercentages liepen uiteen van 18% tot 60,4%. De onderzochte calciumantagonisten zijn: nisoldipine, nifedipine, amlodipine, isradipine, nicardipine, diltiazem, felodipine en verapamil.

Uitkomstmeting Het effect op de bloeddruk werd gepoold, evenals het effect op het optreden van myocardinfarct, CVA, belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen, hartfalen en totale mortaliteit.

Resultaten Het effect van calciumantagonisten op de systolische en diastolische bloeddruk was vergelijkbaar met andere antihypertensiva. Bij gebruik van calciumantagonisten (n=12.699) was het risico op myocardinfarct, hartfalen en belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen significant verhoogd in vergelijking met diuretica, bètablokkers, ACE-inhibitoren of clonidine (n=15.044) (zie tabel 1).

De auteurs concluderen dat calciumantagonisten inferieur zijn aan andere antihypertensiva wat het reduceren van het risico op complicaties van hypertensie betreft en derhalve niet geschikt zijn als eerste keus in de behandeling van hypertensie.

	OR	95% BI
Myocardinfarct	1,26	1,11-1,43
CVA	0,90	0,80-1,02
Hartfalen	1,25	1,07-1,46
Cardiovasculaire incidenten	1,10	1,02-1,18
Totale mortaliteit	1,03	0,94-1,13

Tabel 1: De resultaten van de meta-analyse van calciumantagonisten vergeleken met andere antihypertensiva. Statistisch significante resultaten zijn vet gedrukt.

Belangenvermenging/financiering Niet vermeld

BESPREKING

In deze meta-analyse werden alle RCT's die een calciumantagonist als eerste keuze in de behandeling van hypertensie gebruiken, tot september 2000 verzameld. Hiervan zijn vijf studies niet dubbelblind en vermelden drie studies de gegevens over hun deelnemers niet of onvolledig.

De twee belangrijke studies over geïsoleerde systolische hypertensie (ISH) (Syst-Eur en SHEP^{1,2}) zijn niet geïnccludeerd, maar een kleinere (FACET, n=380) wel. In de individuele studies zijn er trouwens heel wat patiënten met ISH geïnccludeerd, hetgeen te verwachten is bij bejaarde onderzoekspersonen.

Tussen de drie groepen van calciumantagonisten die op een veilige manier de bloeddruk doen dalen (dihydropyridine, verapamil en diltiazem) is geen onderscheid gemaakt, tenminste als de preparaten met een verlengde werking worden gekozen³. Nochtans hebben deze groepen een specifiek profiel en indicatiegebied. De diltiazem-studie (NORDIL⁴) en de verapamil-studie (VHAS⁵) worden gewoon in rekening gebracht naast de zeven dihydropyridine-studies. Deze methodologische opmerkingen zullen in overweging worden genomen bij het interpreteren van de resultaten van deze meta-analyse.

Deze meta-analyse berekent dat in vergelijking met diuretica, bètablokkers, ACE-inhibitoren en clonidine, de calciumantagonisten weliswaar dezelfde bloeddrukdaling geven, maar geassocieerd zijn met *een significant hoger risico op myocardinfarct, hartfalen en een combinatie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (hiermee wordt de som van beroerte, hartinfarct en sterfte door elke cardiovasculaire oorzaak bedoeld)*. De totale sterfte is dezelfde, er is ook geen verhoogde kans op niet-cardiovasculaire sterfte en er bestaat een tendens tot vermindering van beroerte.

Onopgeloste vragen

Dit is globaal een belangrijk besluit maar alle vragen zijn niet opgelost:

- De **power** van deze studie is nog te klein om alle eventuele significante relaties aan te tonen van specifieke behandelingen met specifieke eindpunten. Het eventueel gunstige effect van calciumantagonisten bijvoorbeeld ten opzichte van diuretica en bètablokkers in de preventie van beroerte (zoals in de Syst-Eur trial is aangetoond: 37%-daling van het re-

latieve risico op beroerte met dihydropyridine als eerste keuze bij de behandeling van geïsoleerde systolische hypertensie bij 60-plussers ¹⁾. De afwezigheid van die correlatie in deze meta-analyse zou kunnen impliceren dat de eventuele relatie klein moet zijn. De NNT zal alleen maar toenemen als men de meta-analysen moet groter maken om een correlatie te kunnen aantonen en ondertussen kan een eventuele positieve beïnvloeding van een aantal versturende variabelen ook toenemen.

- Voor verapamil en diltiazem bestaan er aanwijzingen dat na een myocardinfarct de morbiditeit en de mortaliteit worden gereduceerd, als er tenminste geen hartfalen of linker-ventrikeldisfunctie aanwezig zijn ⁶⁾. Deze suggestie kan door deze meta-analyse moeilijk getoetst worden.
- Het is dringend nodig dat in deze meta-analysen ook niet-medicamenteuze interventies bij individuen en in populaties worden betrokken in de berekeningen.

Besluit

Niettegenstaande de beperkingen van deze meta-analyse levert ze enkele belangrijke argumenten voor de eerder geformuleerde richtlijnen voor de behandeling van ongecompliceerde essentiële hypertensie in de eerste lijn ⁷⁾: de calciumantagonisten zijn geen eerste keuze en moeten zelfs omzichtig worden gebruikt in populaties met verhoogde kans op hartfalen of myocardinfarct (de westerse populaties, waar de prevalentie van deze aandoeningen hoog is). Deze evidentie staat in schril contrast met het voorschrijven van antihypertensieve medicatie in België gedurende de laatste jaren.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



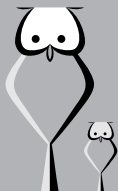
De calciumantagonisten zijn geen eerstekeuze preparaten in de behandeling van essentiële hypertensie.

De redactie

- literatuur**
- 1 STAESSEN J, FAGARD R, THIJS L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;351:1755-62.
 - 2 ANONYMOUS. 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.
 - 3 JOSEFSON D. Infarction risk found with calcium channel blocker. *BMJ* 1998;316:797-800.
 - 4 HANSSON L, HEDNER T, LUND-JOHANSEN P, et al. Randomised trials of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
 - 5 ZANCHETTI A, ROSEI E-A, DAL-PALU C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:667-76.
 - 6 AD HOC SUBCOMMITTEE OF THE LIAISON COMMITTEE OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION AND THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 1997;15:105-15.
 - 7 WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie (publicatie in voorbereiding).

minerva

kort



Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

Moet wittejashypertensie bij ouderen worden behandeld?

FAGARD RH, STAESSEN JA, THIJS L, ET AL. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000;102:1139-44.

Duider P. De Cort

Samenvatting In deze supplementaire analyse van het nevenproject 'ambulante bloeddrukmonitoring' van de Syst-Eur Trial¹ onderzochten de auteurs bij de 695 deelnemende 65-plussers wat het effect is van medicamenteuze behandeling op de klinische en ambulante bloeddruk, de ECG-voltages en de harde eindpunten. Zij maakten deze berekeningen voor drie groepen van geïsoleerde systolische hypertensiepatiënten (ISH): de 'witte jas'-hypertensieven (tegenwoordig vaak 'geïsoleerde klinische' of 'nonsustained' hypertensieven genoemd, namelijk de patiënten die in aanwezigheid van een arts een verhoogde bloeddruk vertonen, maar niet volgens het daggemiddelde van de ambulante metingen), de lichte (SBD gemiddeld 149,8 ± 5,6 mm Hg) en de ernstige ISH-patiënten (SBD gemiddeld 172,1 ± 10,3 mm Hg).

Deze analyse is boeiend omdat er nog steeds controversie bestaat over het feit of wittejashypertensie al of niet schadelijk is, dus wel of niet moet worden behandeld.

De studie vond in de therapiegroep geen significante daling van het dag- (en nacht)gemiddelde van de ambulante bloeddruk en de som van de ECG-voltages bij de witte jas ISH-patiënten, maar wel bij de andere groepen van ISH-patiënten. Het verschil was het grootst in de groep met de meer ernstige verhoging van de systolische bloeddruk. Ook de kans op het ontwikkelen van beroerte en cardiovasculaire accidenten was significant groter bij de echte ISH-patiënten.

Bespreking Deze gegevens argumenteren in de richting van het relatief onschuldig zijn van geïsoleerde wittejashypertensie. Daarenboven veranderen de secundaire en harde eindpunten nauwelijks met de medicamenteuze behandeling van witte jas ISH.

Dit degelijk RCT-onderzoek, uitgevoerd door een gerenommeerde groep wetenschappers, vertoont enkele beperkingen: subanalyse met beperkt aantal deelnemers (slechts 167 witte jas ISH-patiënten), beperkte duur (een jaar), enkel 65-plussers met ISH geïnccludeerd, relatief laag aantal cardiovasculaire eindpunten (29 beroerten) en het ontbreken van een algemeen aanvaarde definitie van wittejashypertensie, zodat de cut-off waarden niet vastliggen.

Besluit Enkele relevante besluiten voor de huisartsenpraktijk kunnen worden overwogen. Ten eerste is de behandeling van witte jas ISH niet nodig. Zelfs bij echte ISH moet medicamenteuze behandeling slechts worden overwogen bij een ambulante dag SBD (160 mm Hg. Daarom is het noodzakelijk om de diagnose van witte jas ISH te stellen en dit kan alleen gebeuren aan de hand van een ambulante methode van bloeddrukmeting. In de huisartsenpraktijk is hiervoor de thuismeting door de patiënt zelf door middel van een gevalideerd automatisch toestel de meest aangewezen methode.

Belangenvermenging/financiering De Syst-Eur studie werd gefinancierd door de Europese Gemeenschap, de firma Bayer AG en het Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (België).

Literatuur 1 STAESSEN JA, FAGARD R, THIJS L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.

Zijn vitamine E en polyonverzadigde vetzuren zinvol na een infarct?

GISSI-PREVENZIONE INVESTIGATORS. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.

Duider T. Christiaens

Samenvatting De zeer productieve Italiaanse GISSI-groep probeert in dit onderzoek de vraag te beantwoorden of de toediening van vitamine E en/of van polyonverzadigde vetzuren (PUFA) een klinisch voordeel geeft bij patiënten in secundaire cardiovasculaire preventie. Vanuit epidemiologische observaties en dierproeven wordt een protectief effect vermoed voor beide componenten met zelfs de mogelijkheid van synergie tussen beide producten. Gecontroleerd onderzoek voor de anti-oxidantia was dan weer teleurstellend ¹⁻³.

In deze studie werden 11.324 patiënten die hooguit drie maanden geleden een infarct doormaakten, gerandomiseerd. Ze kregen gedurende 3,5 jaar ofwel vitamine E (300 mg per dag) ofwel een supplement polyonverzadigde vetzuren (1 g per dag) ofwel beide ofwel geen van beide (controlegroep). Als primaire eindpunten werden dood door elke oorzaak, niet-fatale infarcten en CVA genomen, de meest relevante harde eindpunten qua mortaliteit en morbiditeit.

De vier groepen hadden zeer gelijklopende basiseigenschappen wat betreft geslacht, leeftijd, andere cardiovasculaire risicofactoren, dieet of comorbiditeit. Het verdere beleid gedurende de studieperiode qua medicatie en eventuele coronaire chirurgie of PTCA was analoog.

De resultaten in verband met vitamine E zijn teleurstellend: als alle patiënten die vitamine E kregen, worden vergeleken met de twee groepen die geen vitamine E kregen (tweewegsanalyse), wordt geen enkel primair eindpunt significant beïnvloed. Ook bij verdere subanalyse kon geen effect worden gevonden. Alleen bij de vergelijking van de groep die alleen vitamine E kreeg met de groep die niets kreeg (een vierwegsanalyse), is de *cardiovasculaire* sterfte net significant verbeterd (RR 0,80 met 95% BI 0,65-0,99); de primaire eindpunten blijven niet-significant beïnvloed. Voor de PUFA is het beeld positiever: er is 10% winst op het gecumuleerd

eindpunt 'dood, niet-fatale infarcten en CVA's'. De winst zit vooral in de totale sterfte, wat iets explicieter is in de totale cardiovasculaire sterfte. Niet-fatale cardiovasculaire problemen worden niet significant beïnvloed.

Bespreking Concluderend kunnen we stellen dat uit deze goed gerandomiseerde studie geen effect van vitamine E kon worden gevonden ter preventie van sterfte of niet-fataal CVA/infarct. Voor PUFA kan een beperkt effect worden aangetoond. De uitval van 25% en meer op het einde van de studie zegt iets over tolerantie (2-4% uitval) maar vooral over een fenomeen dat huisartsen heel goed kennen: het saturatiegevoel van patiënten in verband met 'preventieve' geneesmiddelen. Om een beeld te krijgen van het klinische belang van de resultaten berekenden we de **Number Needed to Treat (NNT)**: om één overlijden te vermijden moet je 77 patiënten gedurende 3,5 jaar PUFA-supplement geven. Voor het gecumuleerde eindpunt (dood, niet-fatale infarcten en CVA's) is de NNT identiek. In de vierwegsanalyse zijn de NNT's respectievelijk 48 (voor dood) en 43 (voor het gecumuleerde eindpunt). We moeten blijven accentueren dat het om secundaire preventie gaat (postinfarct); de winst die hier kan worden gehaald, is groter dan bij primaire preventie.

Besluit Deze studie toont aan dat het niet zinvol is om na een myocardinfarct een behandeling met vitamine E te starten. Behandeling met polyonverzadigde vetzuren (PUFA) kan de totale sterfte reduceren, maar de NNT is hoog (77 patiënten moeten gedurende 3,5 jaar worden behandeld om één overlijden te vermijden). Het is daarom niet aan te bevelen om bij postinfarctpatiënten PUFA te starten.

Belangenvermenging/financiering De GISSI-studie werd gesponsord door de firma's Bristol-Myers Squibb, Pharmacia-Upjohn, Società Prodotti Antibiotici en Pfizer.

- Literatuur**
- 1 STEPHENS NG, PARSON A, SCHOFIELD PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
 - 2 RAPOLA JM, VIRTAMO J, RIPATTI S, et al. Randomised trial of α -tocopherol and β -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarctions. *Lancet* 1997;349:1715-20.
 - 3 THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.



Verklarende woordenlijst

Homogeniteit Studies zijn homogeen wanneer ze goed overeenkomen in onderzochte populatie, onderzoeksvraag en methode van analyseren. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan met behulp van een statistische toets (Q-toets) testen op statistische heterogeniteit.

Systematische review In een review of literatuuroverzicht worden publicaties met betrekking tot een thema of onderzoeksvraag bijeengebracht. Wanneer de besproken referenties op een systematische wijze zijn verzameld (d.w.z. met een gestructureerde, systematische zoekstrategie), spreekt men van een *systematische review*. Elke meta-analyse wordt in principe voorafgegaan door een systematische review. In een 'narratieve review' heeft men niet systematisch gezocht naar literatuur; de wetenschappelijke waarde van een dergelijke review is daarom beperkt.

Meta-analyse In een *meta-analyse* worden de resultaten van een aantal vergelijkbare klinische studies gebundeld en herberekend. Hierdoor wordt het mogelijk om met een grotere betrouwbaarheid een uitspraak te doen over de effectiviteit van een interventie of behandeling.

NNT = Number Needed to Treat Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen. De NNT wordt als volgt berekend: $1/ARR(\text{absolute risicoreductie}) * 100$.

Odds De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte/gebeurtenis en de kans op het niet optreden ervan. Bijvoorbeeld: als er in een groep van 100 rokers er 10 longkanker ontwikkelen en 90 niet, dan is de odds voor het ontwikkelen van longkanker in de groep rokers $10/90=0,11$. In onderstaande vierveldentabel komt dit overeen met *a/c*. Op dezelfde wijze kan de odds voor het optreden van longkanker bij niet-rokers worden berekend. Wanneer in een groep van 100 niet-rokers er 1 geval van longkanker ontwikkelt, is de odds voor het optreden van longkanker in de groep niet-rokers $1/99=0,01$. In de vierveldentabel komt dit overeen met *b/d*.

	Blootgesteld	Niet-blootgesteld	
Ziek	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
Niet-ziek	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	

De *odds ratio (OR)* is de verhouding van twee odds, namelijk $(a/c)/(b/d)$, ofwel ad/bc . In bovenstaand voorbeeld is de odds ratio $0,11/0,01=11$. Dit betekent dat rokers elf keer meer kans hebben op het ontwikkelen van longkanker dan niet-rokers.

Patiëntjaren = Persoonjaren Wanneer bij een cohortonderzoek alle personen in de onderzoeksgroep gedurende dezelfde periode geobserveerd zijn, kunnen de incidentiecijfers gemakkelijk worden berekend. Bij cohortonderzoeken met een langdurige follow-up periode kunnen echter meestal niet alle onderzochte personen even lang worden geobserveerd. Om rekening te houden met de variërende observatieperioden wordt gebruikgemaakt 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.

Power De power is de kans om bij het onderzoeken van een steekproef een aanwezig klinisch effect te ontdekken.

RR = Relatief Risico Het quotiënt van twee (absolute) risico's noemt men het relatieve risico RR (R_i/R_c). In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal malen dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal malen dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld 'genezing') in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie. Bij het RR kan een 95%-betrouwbaarheidsinterval worden berekend.

RRR = Relative Risk Reduction Een relatieve maat voor risicodaling is de RRR (*relative risk reduction*). Dit is de verhouding van de het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep. De RRR wordt berekend als $(R_i - R_c) / R_c$. Bij de RRR kan een 95%-betrouwbaarheidsinterval worden berekend.