

Klinische vraag

Blijft het klinische voordeel van een medicamenteuze antihypertensieve behandeling voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen behouden bij 80-plussers met hypertensie?

Duiding

P. De Cort

Bespreking van

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.

Achtergrond

Omdat de grote hypertensiestudies onvoldoende 80-plussers includeerden, blijft het onduidelijk of hypertensie in deze leeftijdsgroep medicamenteus behandeld moet worden. Epidemiologisch onderzoek bij deze oudere populatie stelt een omgekeerde correlatie vast tussen hoge bloeddruk en sterfte, waarschijnlijk omdat ernstig zieke ouderen een lage bloeddruk hebben¹. Er bestaan aanwijzingen in de literatuur dat het risico van beroerte daalt wanneer men zeer oude mensen met hypertensie toch behandelt, maar misschien gebeurt dit ten koste van de cardiovasculaire en de totale sterfte.

Bestudeerde populatie

- 3845 personen uit Europa, China, Australië en Tunesië met een gemiddelde leeftijd van 83,6 jaar en een gemiddelde bloeddruk van 173/90,8 mmHg; 11,8% had een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte
- inclusiecriteria: 80-jarigen of ouder; een persisterende systolische bloeddruk (SBD) tussen 160 en 199 mmHg zittend; een diastolische bloeddruk (DBD) <110 mmHg zittend (gemiddelde van vier metingen zittend tijdens twee doktersbezoeken) (en een SBD \geq 140 mmHg staand)
- exclusiecriteria: contra-indicaties voor de studiemedicatie, secundaire hypertensie, maligne hypertensie, voorgeschiedenis van hemorragische beroerte gedurende de laatste zes maanden, hartfalen waarvoor antihypertensiva nodig zijn, serumcreatinine >1,7 mg/dl, serumkalium <3,5 mmol/l of >5,5 mmol/l, jicht, klinische diagnose van dementie en nood aan (thuis)verpleging.

Onderzoeksopzet

- dubbelblinde RCT
- interventiegroep (n= 1933): 1,5 mg indapamide (met vertraagde vrijstelling) met toevoeging (volgens het oordeel van elke individuele onderzoeker) van 2 of 4 mg perindopril om de streefbloeddruk te bereiken
- controlegroep (n=1912): placebo met eventuele toevoeging van placebo om de streefbloeddruk te bereiken
- streefwaarden: SBD <150 mmHg en DBD <80 mmHg
- uitsluiting uit de studie in geval van >3 maanden additionele andere antihypertensieve medicatie dan de studiemedicatie, SBD \geq 220 mmHg en/of DBD \geq 110 mmHg ondanks maximale studiemedicatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: fataal en niet-fataal CVA (TIA's niet inbegrepen)
- secundaire uitkomstmaten: totale mortaliteit, cardiovasculaire sterfte, cardiale sterfte (myocardinfarct, hartfalen of plotse dood), fataal CVA
- zowel per protocol als intention to treat analyse.

Resultaten

- vroegtijdige stopzetting van de studie omwille van ethische redenen, mediane follow-up: 1,8 jaar
- na twee jaar was de SBD 15,0 mmHg en de DBD 6,1 mmHg lager in de interventiegroep dan in de placebogroep; in de interventiegroep bereikte 48% van de proefpersonen de streefbloeddruk in vergelijking met 19,9% in de placebogroep
- primaire uitkomst voor de interventie- versus de placebogroep: relatieve reductie voor fataal en niet-fataal CVA (30%; 95% BI -1 tot 51; p=0,06) niet significant
- secundaire uitkomsten voor de interventie- versus de placebogroep: relatieve reductie voor fataal CVA (39%; 95% BI 1 tot 62; p=0,05), totale mortaliteit (21%; 95% BI 4 tot 35; p=0,02) en hartfalen (64%; 95% BI 42 tot 78; p<0,001)
- minder ongewenste effecten in de interventiegroep (358) dan in de placebogroep (448; p=0,001 voor het verschil); slechts vijf hiervan (drie in de interventie- en twee in de placebogroep) werden door lokale onderzoekers in verband gebracht met de studiemedicatie.

Besluit van de auteurs

Een behandeling met indapamide, met of zonder perindopril, is voordelig bij 80-plussers met hypertensie.

Financiering: British Heart Foundation en Institut de Recherches Internationales Servier

Belangenvermenging: alle auteurs kregen vergoedingen van meerdere firma's voor 'consultancy' en voordrachten.

1. Oates DJ, Berlowitz DR, Clickman ME, et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:383-8.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
3. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al; Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17.

4. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
5. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278:212-6.
6. De Cort P, Phillips H, Govaerts F, Van Royen P. Hypertensie. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Methodologische beschouwingen

Dit is een methodologisch goed opgezette studie, waarvoor de onderzoekersgroep trouwens garant staat: het zijn zo goed als dezelfde onderzoekers die de vroegere gigantische Syst-Eur-trial tot een goed einde brachten. Er gebeurde een perfecte randomisatie (basiskarakteristieken van de proefpersonen zijn niet verschillend) en **concealment of allocation**. Verder gebruikte men een intention to treat analyse. Opvallend is dat de rekrutering van de proefpersonen in West-Europa erg moeizaam verliep en zelfs dramatisch laag bleef (2% van de totale onderzoekerspopulatie), hoewel de onderzoekers toch een beroep konden doen op het Syst-Eur-netwerk. De Oost-Europeanen (Bulgarije, Roemenië, Rusland) (56%) en de Chinezen (39%) zijn het best vertegenwoordigd. Dit doet vragen rijzen naar de extrapolatie van de resultaten naar onze huisartsenpopulatie. Het gaat bovendien vooral om gezonde ouderen: slechts 11,8% had een cardiovasculaire voorgeschiedenis, circa 7% had diabetes en de gemiddelde BMI was net onder de 25.

De auteurs merken terecht zelf op dat een bepaling van de doodsoorzaak bij deze oudere bevolkingsgroep dikwijls extra moeilijk is: de strikte criteria worden vaak niet correct vermeld. We kunnen ons voorstellen dat het in minder ontwikkelde landen nog moeilijker is om een correcte doodsoorzaak van een oudere persoon te bepalen dan in het westen met zijn meer technische mogelijkheden. Het bepalen van de doodsoorzaak is nochtans zeer belangrijk voor de statistische berekeningen.

De resultaten in de context van andere studies

Een belangrijke review stelde vast dat een vermindering van de gemiddelde systolische bloeddruk met 20 mmHg bij mensen tussen 50 en 59 jaar oud het risico van beroerte deed dalen met 62%, maar slechts met 33% bij 80- tot 89-jarigen². Zoals in de hoger vermelde INDANA-meta-analyse moet dit voordeel in balans gebracht worden met het potentiële nadeel door de toename van de globale mortaliteit¹. Het gaat hier om een meta-analyse van de gegevens van alle 80-plussers, geïncludeerd in grote interventieonder-

zoeken voor hypertensie. De individuele resultaten van de proefpersonen (n=1 670) werden van de verschillende onderzoekers verkregen. Men vond een significante daling van het aantal beroertes (RRR 34%; 95% BI 8 tot 52) maar niet van de globale mortaliteit (RRR 6%; 95% BI -5 tot 18). Het toppunt is dat in de pilootstudie van HYVET eenzelfde tendens werd vastgesteld³. Het betrof hier een strikt Europese, multicenter (tien landen), open label studie bij 80-plussers met hypertensie (n=1 283) die gerandomiseerd werden in een diureticum-, lisinopril- of placebogroep. Indien nodig kon diltiazem worden toegevoegd. Ook hier zag men een significante daling van het aantal beroertes (HR 0,47; 95% BI 0,24 tot 0,93), maar een tendens tot verhoogde globale sterfte (HR 1,23; 95% BI 0,75 tot 2,01). Voor elke vermeende beroerte was er een mogelijke toename van één sterfte door een andere oorzaak!

De definitieve HYVET-studie werd om ethische redenen vroegtijdig gestopt. Na twee jaar trad immers een totaal onverwachte daling van de globale mortaliteit op. Deze daling was tijdens het eerste interimrapport, twee jaar eerder, nog niet significant. Ook de reductie van beroertes was nog niet significant. In een interventieonderzoek voor hypertensie is een daling van de globale mortaliteit eerder uitzonderlijk en slechts aangetoond in de open label STOP-hypertensionstudie van Dahlof et al.⁴. Een mogelijke verklaring voor de daling van de totale sterfte zou kunnen zijn dat het thiazide-analoog indapamide in associatie met perindopril vooral beschermt tegen hartfalen (25% van de behandelde patiënten kreeg alleen indapamide). De bescherming tegen hartfalen was ook bijzonder hoog in de HYVET-studie: HR 0,36 (95% BI 0,22 tot 0,58, p<0,001). In de Syst-Eur-studie daarentegen werd met een calciumantagonist als initiële behandeling geen significante daling van het aantal gevallen met hartfalen (29%) vastgesteld. In de SHEP-studie⁵ gebeurde de interventie met een thiazide en was de HR voor hartfalen dan weer 0,51 (95% BI 0,37 tot 0,71; p<0,001).

● Besluit Minerva

De HYVET-studie bij 80-plussers met niet-gecompliceerde hypertensie toont aan dat indapamide met vertraagde vrijstelling en eventuele toevoeging (bij onvoldoende effect) van perindopril, de totale mortaliteit en de incidentie van hartfalen reduceert. Deze studie includeert echter ouderen die relatief gezond zijn en etnisch verschillen van West-Europeanen. Toch kan deze behandelingsstrategie met een thiazide of een aanverwant diureticum, conform de huidige richtlijnen⁶, met enige voorzichtigheid uitgebreid worden naar West-Europese 80-plussers.

