

Hypertensiebehandeling meer personaliseren?

Referentie

Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, et al. Heterogeneity in blood pressure response to 4 antihypertensive drugs: a randomized clinical trial. JAMA 2023;329:1160-9. DOI: 10.1001/jama.2023.3322

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Kan een gepersonaliseerd gebruik van vier courante klassen van antihypertensiva het potentieel bloeddrukverlagend effect bij personen met hypertensie vergroten?

Achtergrond

In 2003 bespraken we in Minerva een meta-analyse die aantoonde dat het bloeddrukverlagend effect van de standaarddosis van een antihypertensivum voor elke medicatieklasse hetzelfde is (1,2). De arts moet de dosis van een antihypertensivum optitreren tot de streefbloeddruk bereikt wordt (3,4). Bij de keuze voor een bepaald antihypertensivum, moet men ook rekening houden met het cardiovasculaire risico en de comorbiditeit van de patiënt. Deze strategie houdt dus een zekere vorm van personalificatie van de behandeling in. Allerlei fysiologische veranderingen, zoals temperatuur, stress en vermoeidheid, kunnen de bloeddruk voortdurend op een individuele manier beïnvloeden en bijdragen tot het ontstaan van hypertensie. Deze gevarieerde pathogenese zou echter ook een individueel verschillende reactie op de aangeboden medicatie kunnen veroorzaken. Behalve het feit dat de clinicus dagelijks ervaart dat eenzelfde antihypertensivum niet bij elke patiënt even doeltreffend is, wordt deze hypothese sedert de laatste jaren van vorige eeuw ook wetenschappelijk onderzocht (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen tussen 40 en 75 jaar, met gekende hypertensie (systolische bloeddruk (SBD) tussen 140 en 159 mmHg gemeten binnen een periode van 5 jaar voor de start van de studie), zonder medicamenteuze behandeling of behandeld met één antihypertensivum (dat tijdens de studie gestopt kan worden); alleen personen die tijdens een run-in-fase van 2 weken met placebo een conventionele systolische bloeddruk tussen 140 en 179 mmHg en een diastolische bloeddruk ≤ 109 mmHg hadden, konden geïnccludeerd worden
- exclusiecriteria: personen met secundaire hypertensie, jicht, ernstige ziekte, cardiovasculaire ziekte, nierfalen, diabetes of contra-indicaties voor de studiemedicatie
- uiteindelijk includeerde men 280 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, 54,3% mannen, met hypertensie sinds gemiddeld 3 jaar, waarbij 62,1% een antihypertensivum in monotherapie kreeg; na de run-in-fase met placebo bedroeg de conventionele bloeddruk gemiddeld 154/89 mmHg en het ambulant daggemiddelde 145/89 mmHg; de gemiddelde BMI bedroeg 29 (SD 15) en 60% had nooit gerookt.

Onderzoeksopzet

Monocenter dubbelblind cross-over gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (6)

- men randomiseerde elke deelnemer over 6 verschillende behandelsequenties
- in elke behandelsequentie werden 6 behandelperiodes van 7 tot 9 weken met een bepaald antihypertensivum afgewisseld met een washoutperiode van 1 week met placebo
- in elke behandelperiode werd na een periode van 1 tot 2 weken het antihypertensivum aan halve dosis getitreerd naar de volledige dosis (16 mg candesartan of 20 mg lisinopril of 10 mg amlodipine of 25 mg thiazide): elke deelnemer kreeg elk antihypertensivum minstens eenmaal aangeboden en twee antihypertensiva ad random tweemaal aangeboden

- op het einde van elke behandelperiode werd een ambulante bloeddrukmeting uitgevoerd van 24 uur met een bloeddrukmeting om de 20 minuten overdag en om het uur 's nachts.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: intra- en interpersoonlijke variatie van het ambulante daggemiddelde (tussen 10 uur en 20 uur) voor systolische bloeddruk voor de 4 gebruikte antihypertensiva
- alleen de behandelperiodes met 90% therapietrouw (volgens het aantal gebruikte pillen) en met een geslaagde 24-uurs bloeddrukmonitoring (minstens 22 uur, minstens 2 metingen per uur en minstens 14 metingen tussen 10 uur en 20 uur) werden in de analyse opgenomen.

Resultaten

- 270 deelnemers ondergingen 1 468 volledige behandelperiodes met een mediane lengte van 56 dagen
- men zag gemiddeld een hoger daggemiddelde voor systolische bloeddruk met thiazide versus lisinopril (gemiddeld verschil van 6,4 mmHg met 95% BI van 5,3 tot 7,6), met thiazide versus candesartan (gemiddeld verschil van 4,3 mmHg met 95% BI van 3,2 tot 5,4), met thiazide versus amlodipine (gemiddeld verschil van 5,1 mmHg met 95% BI van 3,9 tot 6,2) en met amlodipine versus lisinopril (gemiddeld verschil van 1,4 mmHg met 95% BI van 0,2 tot 2,5), terwijl het daggemiddelde voor systolische bloeddruk gemiddeld lager was met lisinopril versus candesartan (gemiddeld verschil -2,1 met 95% BI van -3,3 tot -1,0); er was geen statistisch significant verschil tussen amlodipine en candesartan
- men zag voor alle behandelingen een sterke variatie in gemiddeld daggemiddelde voor systolische bloeddruk tussen patiënten onderling, alsook tussen de behandelperiodes met eenzelfde behandeling bij individuele patiënten (die tweemaal dezelfde behandeling kregen)
- een gepersonaliseerde behandeling levert in vergelijking met een vaste behandeling potentieel gemiddeld 4,4 mmHg extra daling op in het daggemiddelde voor systolische bloeddruk; voor de keuze candesartan versus lisinopril en amlodipine versus thiazide is er geen evidentie voor gepersonaliseerde effecten (zowel voor de uitgebreide analyse met alle patiënten als voor de enge analyse met alleen patiënten die de behandeling in twee behandelperiodes kregen).

Besluit van de auteurs

Deze studie onthult een substantiële heterogeniteit in de bloeddrukverlagende respons op antihypertensiva. Deze gegevens kunnen implicaties hebben voor het concept van gepersonaliseerde behandeling.

Financiering van de studie

De studie kreeg vergoedingen van de Zweedse Raad voor Onderzoek, van de Kjell and Märta Beijer Foundation, en van Anders Wiklöf.

Belangenvermenging van de auteurs

De hoofdauteur verklaart aandelen te bezitten van 2 bedrijven, met name Symptoms Europe AB en Anagram Kommunikation AB; een tweede auteur ontving vergoedingen van diverse farmaceutische firma's; een derde werd vergoed door de universiteit van Uppsala voor zijn deelname aan de Physics-studie; geen andere belangen werden gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor de huidige onderzoeksvraag had men een methodologie nodig die kan controleren voor de brede persoonlijke achtergrondvariabiliteit in bloeddruk. Een klassieke RCT is hiervoor minder geschikt omdat men hiermee alleen gegevens in parallele groepen genereert. Met een **cross-overdesign** kan men daarentegen per individu verschillende behandelingen gedurende 7 tot 9 weken aanbieden en achteraf de variabiliteit van de behandel-effecten binnen en tussen elk individu berekenen (7).

De randomisatie van de deelnemers over de verschillende behandelingen verliep in elke fase computergestuurd met inachtneming van concealment of allocation. De studie is ook volledig dubbelblind: studieverpleegkundigen bezorgden aan de patiënten de studiemedicatie in genummerde blisters met identieke capsules en ook de statistici die de resultaten achteraf analyseerden, waren blind voor de toewijzing. Slechts 10 van de 280 gerandomiseerde patiënten (3,8%) namen uiteindelijk niet deel aan de studie en bovendien werden 1 468 van de geplande 1 680 behandelperiodes (87,3%) effectief uitgevoerd. Door deze lage studie-uitval en hoge therapietrouw mogen we aannemen dat de vooropgestelde power van de studie bereikt werd.

Beoordeling van de resultaten

De rekrutering gebeurde in de 2^e lijn, onder bezoekers aan een universitair ambulant centrum van de universiteit van Uppsala, Zweden. Dit bemoeilijkt de extrapolatie naar de 1^e lijn omdat de onderzoeksgroep hier waarschijnlijk homogener is dan een steekproef uit de algemene populatie zou opleveren. Ook de run-in-periode kan tot een homogener onderzoeksgroep geleid hebben. Dit alles kan ervoor gezorgd hebben dat de heterogeniteit in behandel-effecten dus mogelijk onderschat werd. Bovendien gaat het om een selecte groep van patiënten met ongecompliceerde hypertensie en met een laag cardiovasculair risico. Sommige parameters om het totale cardiovasculaire risico te berekenen ontbreken trouwens in deze studie (zoals lipiden en familiale voorgeschiedenis), waardoor het onmogelijk is om het cardiovasculaire risico, de basis om eventueel een medicamenteuze behandeling op te starten, correct in te schatten (8). Merk op dat de meeste onderzoekspersonen lichte hypertensie (graad I) hadden en dus strikt genomen niet in aanmerking kwamen voor een medicamenteuze behandeling van hun bloeddruk.

De gemiddelde statistisch significante extra daling van het ambulante daggemiddelde van de systolische bloeddruk met een gepersonaliseerde benadering bedraagt 4,4 mmHg. Dit resultaat is het gevolg van een ‘theoretische schatting’ waarbij men ervan uitgaat dat van elk medicament een equipotente dosis gebruikt werd, wat blijkens de resultaten van de studie duidelijk niet het geval is. Daarenboven is dit verschil klinisch weinig relevant. Het moedigt echter wel aan tot verder wetenschappelijk onderzoek, geholpen door het voorhanden zijn in de toekomst van meer comfortabele en accuratere 24-uurs bloeddrukmonitors. Men verwacht eveneens de ontwikkeling van accuratere en snellere laboratoriumtesten om fenotypische karakteristieken te berekenen. Vroeger is bijvoorbeeld in dit kader de plasma-renine-activiteit vermeld, maar het klinisch gebruik ervan is verlaten door gemis aan specificiteit (9). Uit de huidige studie kunnen we geen persoonlijke kenmerken halen die kunnen helpen bij een meer geschikte medicatiekeuze. Het ontwikkelen van een beter predictief model voor gepersonaliseerde bloeddrukbehandeling op basis van biomarkers en klinische karakteristieken kan zeker onderwerp uitmaken van verder onderzoek. Dit zou moeten helpen om voor een patiënt het ‘juiste’ medicament te kiezen in plaats van nog een medicament aan de behandeling toe te voegen. Tot slot moeten we nog opmerken dat de huidige studie geen rekening houdt met de reeds bekende voor- of nadelen van sommige medicaties op comorbiditeit (bijvoorbeeld gunstig effect van thiazide in geval van hartfalen). De vraag is of de significante verschillen tussen de medicatievergelijkingen nog steeds waren opgetreden wanneer men dit wel gedaan had.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De huidige richtlijnen raden aan om de medicamenteuze behandeling van een patiënt met hypertensie individueel te kiezen op basis van de inschatting van zijn cardiovasculair risico en zijn comorbiditeit (10,11). Hoewel eigenschappen zoals etniciteit, leeftijd, fysieke activiteit en comorbiditeit al sturend kunnen werken, is het includeren van fenotypische eigenschappen van de patiënt momenteel nog niet aan de orde.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde monocenter dubbelblinde cross-over gerandomiseerde gecontroleerde studie kunnen we besluiten dat personen met ongecompliceerde lichte hypertensie zowel intra- als interpersoonlijk verschillend reageren op een behandeling met antihypertensiva. Ondanks het

feit dat het verschil in bloeddrukdaling tussen een gepersonaliseerde en een vaste behandeling klinisch niet relevant lijkt, blijft het een interessant en veelbelovend denkspoor om verder wetenschappelijk onderzoek uit te voeren naar parameters die een optimale behandeling met antihypertensiva kunnen bepalen.

Referenties

1. De Cort P. Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties. *Minerva* 2005;4(4):55-7
2. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1427
3. De Cort P. Bloeddrukdaling: de kern van cardiovasculaire risicoreductie. *Minerva* 2003;2(1):14-5.
4. Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06411-X
5. Attwood S, Bird R, Burch K, et al. Within-patient correlation between the antihypertensive effect of atenolol, lisinopril and nifedipine. *J Hypertens* 1994;12:1053-60.
6. Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, et al. Heterogeneity in blood pressure response to 4 antihypertensive drugs: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:1160-9. DOI: 10.1001/jama.2023.3322
7. Senn S. Statistical pitfalls of personalized medicine. *Nature* 2018;563:619-21. DOI: 10.1038/d41586-018-07535-2
8. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2009, opvolgrapport 2013.
9. Robert M. Carey. Is personalized antihypertensive drug selection feasible? *JAMA* 2023;329:1153-4. DOI: 10.1001/jama.2023.3704
10. Hypertensie. Belgische richtlijn. *Domus Medica*, 2009.
11. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard. (M84) Gepubliceerd: juni 2019. Laatste aanpassing: juni 2019.