

# Losartan of atenolol bij hypertensie: resultaten van de LIFE-studie

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

Duiding: P. De Cort

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Beschermen angiotensine-II-antagonisten beter dan  $\beta$ -blokkers tegen cardiovasculaire complicaties bij hypertensie?

### Achtergrond

Over het bloeddrukverlagend effect van  $\beta$ -blokkers en diuretica en het effect hiervan op de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie bestaat voldoende evidentie. Angiotensine-II-antagonisten zouden, naast het verlagen van de bloeddruk, ook linkerventrikelhypertrofie (LVH) reduceren. Omdat LVH beschouwd wordt als een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire complicaties bij hypertensie, zou behandeling met angiotensine-II-antagonisten kunnen resulteren in een grotere reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

### Bestudeerde populatie

In deze studie includeerde men patiënten tussen 55 en 80 jaar met essentiële hypertensie en LVH zichtbaar op ECG. Patiënten met secundaire hypertensie, door-gemaakt myocardinfarct of CVA in de afgelopen zes maanden werden geëxcludeerd. Bij aanvang van de studie waren de relevante karakteristieken gelijkmatig verdeeld over de onderzoeksgroepen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 70 jaar en 54% was vrouw. De gemiddelde bloeddruk was systolisch 174,4 mm Hg en diastolisch 97,8 mm Hg. De **Sokolow-Lyon-Index** voor LVH was gemiddeld 30 mm en een kwart van de deelnemers had een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte.

### Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie werden na een inlooperperiode van één à twee weken met placebo 9 193 patiënten met een bloeddruk van 160-200/95-115 mm Hg behandeld met losartan (n=4 605) of atenolol (n=4 588). Er werd gestart met een dosis van 50 mg losartan of 50 mg atenolol. Om een streefbloeddruk van 140-90 mm Hg te bereiken, werd zonodig in een eerste stap 12,5 mg hydrochloorthiazide toegevoegd en in een tweede

stap de dosis losartan opgedreven tot 100 mg. In een volgende stap werden eventueel andere antihypertensiva ingeschakeld.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een combinatie van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA. Secundaire eindpunten waren: totale mortaliteit, angor, hartfalen met hospitalisatie, coronaire of perifere revascularisatieprocedures, CPR en ontwikkeling van diabetes.

De analyse gebeurde volgens het intention-to-treat principe. De resultaten zijn uitgedrukt in **hazard ratio's**. Er werd gecorrigeerd voor LVH en Framingham-risicoscore bij de start van de studie. Het primaire eindpunt werd uitgezet in een **Kaplan Meier-curve**.

### Resultaten

Na een gemiddelde follow-up van 4,8 jaar bereikten 1 096 patiënten het primaire eindpunt. Met hetzelfde percentage additieve medicatie bereikt men een bloeddrukreductie van 30,2/16,6 mm Hg in de losartangroep en van 29,1/16,8 mm Hg in de atenololgroep. Enkel de reductie in systolische bloeddruk is hoger in de losartangroep. Voor het gecombineerde primaire eindpunt ziet men in de losartangroep een **relatieve risicoreductie (RRR)** van 13%, vergeleken met de atenololgroep (*zie tabel 1*).

De **Kaplan Meier-curves** tonen dat het verschil in het gecombineerde primaire eindpunt en het CVA-eindpunt tussen de twee groepen groter wordt met de tijd. **Cox-regressie** toont een verband tussen daling in LVH en het effect van losartan op het primaire eindpunt. Voor variatie in bloeddruk bestaat dit verband niet. Significant meer patiënten in de atenololgroep hebben last van duizeligheid, moeheid, oedeem van de onderste ledematen, rugpijn en dyspneu. Significant minder patiënten in de losartangroep stoppen omwille van nevenwerkingen.

De auteurs besluiten dat losartan met hetzelfde bloeddrukverlagend effect als atenolol, beter beschermt tegen cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en beter wordt verdragen.



Tabel 1: Resultaten van het gecombineerde primaire eindpunt, de drie primaire eindpunten en twee secundaire eindpunten.

Eindpunt	Losartan (n=4 605)	Atenolol (n=4 588)	Gecorrigeerde HR (95% BI; p-waarde)**
Gecombineerd primair eindpunt	508 (11%)*	588 (13%)	0,87 (95% BI 0,77-0,98; p=0,021)
Cardiovasculaire mortaliteit	204 (4%)	234 (5%)	0,89 (95% BI 0,73-1,07; p=0,206)
CVA	232 (5%)	309 (7%)	0,75 (95% BI 0,63-0,89; p=0,001)
Myocardinfarct	198 (4%)	188 (4%)	1,07 (95% BI 0,88-1,31; p=0,491)
Totale mortaliteit	383 (8%)	431 (9%)	0,90 (95% BI 0,78-1,03; p=0,128)
Ontwikkeling van diabetes	241 (6%)	319 (8%)	0,75 (95% BI 0,63-0,88; p=0,001)

\*Het aantal (n) en het percentage (%) patiënten dat het eindpunt bereikt.

\*\*Er werd gecorrigeerd voor LVH en Framingham-risicoscore bij start van de studie.

### Belangenvermenging/financiering

Deze studie werd gefinancierd door de firma Merck. Eén van de auteurs is werknemer bij deze firma.

## BESPREKING

Dit is een eerste grote gerandomiseerde dubbelblinde interventiestudie met als onderwerp de behandeling van essentiële hypertensie met een angiotensine-II-receptor antagonist (het 'sartaan' losartan) versus de meer beproefde  $\beta$ -blokker atenolol. Het resultaat met losartan blijkt na vier jaar het voordeligst: een significante vermindering van het aantal beroerten ten opzichte van de behandeling met een  $\beta$ -blokker, plus een **relatieve risicoreductie** van 25% voor de ontwikkeling van diabetes. Er is geen significant verschil tussen de twee geneesmiddelen wat cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, totale mortaliteit, frequentie van hospitalisatie en revascularisatie-ingrepen betreft. Maar als men de som maakt van al deze niet-significante eindpunten, scoort de behandeling met losartan beter: de relatieve winst bedraagt 13% (p=0,021). Vooral dit cijfer wordt in de medische pers breed uitgesmeerd. Volgens de auteurs zijn deze resultaten trouwens voldoende om hun publicatie als volgt te besluiten: "Our results are directly applicable in clinical practice and should affect future guidelines".

### De juiste plaats voor sartanen?

Het is inderdaad belangrijk dat artsen de resultaten van deze methodologisch correcte studie *de juiste plaats geven* in hun beleid bij de hypertensiepatiënt. En hierbij maken we enkele kanttekeningen.

De in deze studie geïnccludeerde patiënten zijn bejaard tot hoogbejaard (gemiddelde leeftijd 67 jaar), vertonen een ernstige graad van hypertensie (gemiddeld 174/98 mm Hg) en een ernstige graad van linker-kamerhypertrofie (**Sokolow-Lyon-index (SL)**) bij inclusie minstens 38 mm).

Wat is het aandeel van deze patiëntengroep in een huisartsenpraktijk? Hiervoor bekijken we een recent epidemiologisch onderzoek in één Vlaamse huisartsenpraktijk (n=2 044) met 462 zestigplussers<sup>1</sup>. Van de

420 subjecten (91%) die bereid zijn deel te nemen aan deze **cross-sectionele studie**, vertonen er 155 (37%) hypertensie. Slechts tien van hen bereiken de SL-inclusiecriteria van de LIFE-studie. Dus minder dan één op vijftien hypertensiepatiënten uit deze huisartsenpraktijk zou in aanmerking komen voor de LIFE-studie, tenminste als ze daarenboven ook nog een *ernstige* graad van hypertensie (bloeddruk >160/95 mm Hg) vertonen. De studiepopulatie van de LIFE-studie is dus zeer select. In de huisartsenpraktijk is het dat groepje patiënten met de meest ernstige vorm van essentiële hypertensie én LVH. Deze patiënten zullen altijd behandeld moeten worden met een combinatie van verschillende antihypertensieve medicaties. In de LIFE-studie krijgen ook slechts 11% van de patiënten in de losartangroep en 12% in de atenololgroep, een monotherapie. En wat is er op dit ogenblik al bekend over de veiligheid en de interacties van en tussen een combinatietherapie met een sartaan en alle andere medicatiegroepen?

Bèta-blokkers gecombineerd met diuretica zijn de eerstekeusgeneesmiddelen in meerdere interventiestudies bij hypertensie. We zijn geïnteresseerd in het effect van  $\beta$ -blokkers in studies met een gelijkaardige patiëntenpopulatie als de LIFE-studie (alhoewel ECG-criteria nergens als inclusiecriteria zijn behouden). Een eerste voorbeeld is de 'Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP)'<sup>2</sup>. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers (n=1 627) was in deze studie 75,7 jaar, de gemiddelde bloeddruk was 195/102 mm Hg en de startbehandeling bestond uit een thiazidediureticum en één van drie  $\beta$ -blokkers. Een vergelijkbare studie is de 'Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)'<sup>3</sup>. De gemiddelde leeftijd in deze placebogecontroleerde studie (n=4 736) over geïsoleerde systolische hypertensie was 71,6 jaar en de gemiddelde bloeddruk bedroeg 170/77 mm Hg. De eerstekeus-

behandeling was eveneens een thiazidediureticum en een  $\beta$ -blokker. *Tabel 2* geeft een samenvatting van de absolute en procentuele aantallen van beroerte (som van fataal en niet-fataal), hartinfarct (som van fataal en niet-fataal) en totale mortaliteit in deze studies en in de twee armen van de LIFE-studie ter vergelijking.

Het is opvallend dat zowel in de STOP- als in de SHEP-studie de  $\beta$ -blokkers een beter resultaat geven dan in de LIFE-studie: respectievelijk 4% en 4,4% vergeleken met 7% beroerten in de LIFE-studie. Wat myocardinfarct betreft, zijn de drie studies gelijk en de LIFE-studie scoort slechter voor totale mortaliteit. Beta-blokkers doen het dus in vergelijkbare populaties beter dan in de LIFE-studie. De juiste vraag hierbij is dus niet 'waarom de sartanen het in LIFE beter doen', maar wel 'wat is hier mis met de  $\beta$ -blokkers'. De specifieke eigenschap van LVH zou het antwoord kunnen zijn. Het is bekend dat de blokkering van het renine-angiotensinesysteem de LVH, op zichzelf een autonome cardiovasculaire risicofactor, reversibel maakt <sup>4</sup>. Het is de aandachtige lezer trouwens niet ontgaan dat men halverwege de studie de inclusiecriteria voor LVH zonder uitleg flink verhoogt! Zodanig zelfs dat bij analyse de onderzoekspopulatie niet meer voldoet aan de inclusiecriteria voor LVH. De enige verklaring voor deze bedenkelijke ingreep is dat de onderzoekers onderweg beseften dat er problemen zouden rijzen met de significantie, tenzij er meer patiënten met zeer ernstige LVH werden geïnccludeerd. Een andere tactische zet van deze onderzoekers is om sartanen versus atenolol te onderzoeken en niet versus een ACE-inhibitor. Van een ACE-inhibitor kan eigenlijk hetzelfde effect verwacht worden maar hiermee heeft men meer ondervinding inzake veiligheid, nevenwerkingen, kostprijs en specifieke indicaties. Een head-to-head onderzoek tussen ACE-inhibitoren en sartanen zou in deze optiek nuttiger zijn geweest.

Verder vragen wij ons af wat de *echte* winst is van deze behandeling met losartan. Een relatieve risicoreductie van 25% voor het optreden van beroerte, wat betekent dit echt? Een berekening geeft slechts een absolute risicoreductie van 1,7%, wat overeenkomt met een NNT van 59 over vier jaar. Dit betekent dat 59 patiënten gedurende één jaar behandeld moeten wor-

den met losartan in plaats van met atenolol, om één beroerte te voorkomen. Op dezelfde manier betekent de relatieve risicoreductie van 13% voor de som van alle cardiovasculaire eindpunten, dat per jaar 62 patiënten gedurende vier jaar moeten worden behandeld om deze winst te kunnen verzilveren. En het gaat dan praktisch altijd om het vermijden van een CVA (*zie kader*).

### Ongewenste effecten

Dat een behandeling met losartan geen bijwerkingen geeft, is zeker niet juist. Er zijn significante verminderingen van bepaalde bijwerkingen ten voordele van het sartaan, maar de werkelijke verschillen zijn klein: bradycardie (1% versus 9%), koude extremiteiten (4% versus 6%), seksuele disfunctie (4% versus 5%), albuminurie (5% versus 6%), hyperglykemie (5% versus 7%), moeheid (15% versus 17%), enkeloedeem (12% versus 14%) en kortademigheid (10% versus 14%). De meeste van deze bijwerkingen zijn bekend en gerelateerd aan de  $\beta$ -blokkers, maar ze komen ook frequent voor met sartanen (onverwacht). Patiënten behandeld met losartan vertonen daarbij significant meer hypotensie (3% versus 2%), lage rugpijn (12% versus 10%) en thoracale pijn (11% versus 10%).

### Besluit

De LIFE-studie toont aan dat voor een zeer kleine groep van essentiële hypertensiepatiënten in een huisartsenpraktijk (bejaarden met ernstige hypertensie en ernstige linkerventrikelhypertrofie) losartan een kleine winst geeft (voor beroerte en de som van alle cardiovasculaire gebeurtenissen) ten opzichte van atenolol. Men moet 62 patiënten gedurende vier jaar met losartan behandelen in plaats van met een  $\beta$ -blokker, om bij één patiënt een eindpunt te vermijden (NNT 62/4 jaar). Dit gaat niet zonder nevenwerkingen. Het is niet onderzocht of ACE-inhibitoren in deze indicatie niet even doeltreffend zouden zijn.

Bij de behandeling van de ernstigste vormen van essentiële hypertensie is een combinatietherapie steeds noodzakelijk <sup>5</sup>. Hierbij zijn de ACE-inhibitoren een vaste waarde <sup>6</sup>. Of, in geval van ernstige linkerventrikelhypertrofie, een sartaan hieraan kan worden toegevoegd of eventueel een ACE-inhibitor kan vervangen, is uit deze studie niet af te leiden.

*Tabel 2: Vergelijking tussen drie studies voor het optreden van fataal en niet-fataal CVA, fataal en niet-fataal myocardinfarct en totale sterfte in absolute cijfers (n) en in procenten (%).*

Studie	Populatie (behandeld)	CVA		Myocardinfarct		Totale sterfte	
		n	%	n	%	n	%
STOP	812	32	4	31	3,8	36	4,4
SHEP	2 365	106	4,4	109	4,6	109	4,6
<b>LIFE</b>							
-Losartangroep	4 605	232	5	198	4	383	8
-Atenololgroep	4 588	309	7	188	4	431	9

## Risicoberekeningen voor de LIFE-studie

### Risicoberekeningen in de LIFE-studie voor het optreden van CVA gebaseerd op de resultaten uit tabel 1.

Absoluut risico (AR) op CVA in de losartangroep: $232/4\ 605 = 0,05$	5%
Absoluut risico (AR) op CVA in de atenololgroep: $309/4\ 588 = 0,067$	6,7%
Relatief risico (RR) op CVA tussen de losartan- en de atenololgroep: $0,05/0,067 = 0,75$	75%
Absoluut risicoverschil (ARV) voor CVA tussen de twee groepen: $0,067-0,05 = 0,017$	1,7%
Relatieve risicoreductie (RRR) voor CVA door sartanen: $ARV/AR\ atenolol: 0,017/0,067 = 0,25$	25%
Number Needed to Treat (NNT): $1/ARV = 1/0,017 =$	59/4 j.

### Risicoberekeningen in de LIFE-studie voor het optreden van de som van cardiovasculaire eindpunten gebaseerd op de resultaten uit tabel 1.

Absoluut risico (AR) op CVA in de losartangroep: $508/4\ 605 = 0,11$	11%
Absoluut risico (AR) op CVA in de atenololgroep: $580/4\ 588 = 0,126$	13%
Relatief risico (RR) op CVA tussen de losartan- en de atenololgroep: $0,11/0,126 = 0,87$	87%
Absoluut risicoverschil (ARV) voor CVA tussen de twee groepen: $0,126-0,11 = 0,016$	1,6%
Relatieve risicoreductie (RRR) voor CVA door sartanen: $ARV/AR\ atenolol = 0,016/0,126 = 0,13$	13%
Number Needed to Treat (NNT): $1/ARV = 1/0,016 =$	62/4 j.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Sartanen zijn niet geïndiceerd in de behandeling van niet-gecompliceerde essentiële hypertensie in de huisartsenpraktijk.

De redactie

## Literatuur

1. De Cort P. Vergelijkende studie van de bloeddruk, verkregen met verschillende methoden, bij personen boven de 60 jaar [proefschrift]. Leuven: Katholieke Universiteit Leuven, 1998.
2. 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.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the SHEP. *JAMA* 1991;265:3255-64.
4. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
5. De Cort P. De rol van de huisarts in de aanpak van hypertensie. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58:1168-71.
6. Christiaens T, De Sutter J. Hypertensiebehandeling in de eerste lijn: consensus en evidentie. *Tijdschr Geneeskunde* 2001;57:1671-5.