

Captopril bij primaire hypertensie

HANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L, et al., for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611-16.*

Duiding: T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.



<i>Klinische vraag</i>	Wat is het effect van antihypertensieve behandeling met de ACE-inhibitor captopril op mortaliteit en morbiditeit vergeleken met een standaardbehandeling met diuretica of β -blokkers?
<i>Achtergrond</i>	ACE-inhibitoren worden frequent gebruikt in de behandeling van hypertensie, ondanks het feit dat bewijs uit gerandomiseerde studies over een effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ontbreekt. Het Captopril Prevention Project (CAPPP) is opgezet om aan deze lacune tegemoet te komen.
<i>Bestudeerde populatie</i>	In 536 Zweedse en Finse (eerstelijns)gezondheidscentra werden 10.985 patiënten tussen 25 en 66 jaar oud in de studie geïnccludeerd. Zij hadden een primaire hypertensie (al dan niet gediagnosticeerd) met een diastolische bloeddruk ≥ 100 mm Hg. Personen met secundaire hypertensie werden geëxcludeerd, evenals patiënten met een serumcreatininespiegel > 150 ($\mu\text{mol/l}$ of aandoeningen waarbij β -blokkers geïndiceerd zijn. De onderzoekspopulatie bestond uit ongeveer evenveel vrouwen als mannen en hun gemiddelde leeftijd was 52 jaar (SD 8 jaar). Rokers maakten 22% uit van de gehele groep en ongeveer 5% had diabetes.
<i>Onderzoeksopzet</i>	Een gerandomiseerde open interventiestudie (RCT) met blinde uitkomstmeting. De patiënten werden aselekt verdeeld in een groep die captopril kreeg ($n=5.492$) en een groep die een conventionele behandeling volgde ($n=5.493$). Captopril werd toegediend als 50 mg in een of twee dagelijkse doses. De conventionele behandeling bestond uit β -blokkers (vooral atenolol en metoprolol) en diuretica (vooral hydrochloorthiazide en bendrofluazide). Het streven van de behandeling was een diastolische bloeddruk ≤ 90 mm Hg. Hiervoor mocht de dosering van captopril tot 100 mg daags worden opgehoogd en zo nodig werd een diureticum en/of een calciumantagonist toegevoegd. Bij de conventionele behandeling werd de optimale dosering van β -blokker en/of diureticum en/of calciumantagonist gezocht. De gemiddelde follow-up duur bedroeg 6,1 jaar. Analyses werden uitgevoerd volgens het intention-to-treat principe.
<i>Uitkomstmeting</i>	Primaire uitkomsten waren: de combinatie van fatale en niet-fatale myocardinfarcten en CVA's en andere cardiovasculaire mortaliteit. De uitkomsten werden geregistreerd door een onafhankelijke commissie die niet op de hoogte was van de toegepaste behandeling.

Resultaten

Van alle gerandomiseerde patiënten waren er slechts 27 (0,25%) verloren voor follow-up. In totaal werden 67.239 patiëntjaren geregistreerd. Een primair eindpunt (fataal en niet-fataal gecombineerd) werd vastgesteld bij 363 patiënten in de captoprilgroep (11,1 per 1.000 patiëntjaren) en bij 335 patiënten in de conventioneel behandelde groep (10,2 per 1.000 patiëntjaren); het relatieve risico (**RR**) was 1,05 (95% BI 0,90-1,22; $p=0,52$). De cardiovasculaire mortaliteit was (*niet-significant, nvdv*) lager in de captoprilgroep dan in de conventionele groep (76 versus 95 gevallen; RR 0,77 met 95% BI 0,57-1,04, $p=0,092$). Er was geen verschil in het aantal fatale of niet-fatale myocardinfarcten (162 versus 161), maar een fataal of niet-fataal CVA trad vaker op in de groep behandeld met captopril (189 versus 148; RR 1,25 met 95% BI 1,01-1,55; $p=0,044$).

De auteurs concluderen dat behandeling met captopril even effectief is als een conventionele behandeling wat morbiditeit en mortaliteit betreft.

Belangenvermenging/financiering

De CAPPP-studie werd gefinancierd door de firma Bristol-Myers Squibb.

Bespreking

Tot nu toe had het gebruik van ACE-inhibitoren in hypertensie meer te maken met geloof (en goede marketing) dan met wetenschap: namelijk het geloof dat als je de bloeddruk doet dalen, de risico's gebonden aan hypertensie automatisch mee dalen. Helaas blijkt de realiteit minder rechtlijnig. Dat artsen evidentie niet altijd nodig achten alvorens te handelen, bewijzen alvast de verkoopcijfers in de VS: het aandeel van de ACE-inhibitoren binnen de antihypertensiva steeg van 25% in 1992 tot 33% in 1995¹. Maar er komt goed nieuws: de langverwachte ACE-inhibitoren trials met **harde eindpunten** komen eraan. Gedaan met uitkomsten gemeten als ejectiefracties, nierparameters of vaatwandelasticiteit; wat telt is de daling van mortaliteit en morbiditeit.

De CAPPP-trial bestudeert *onze patiënten*: eerstelijnsapatiënten van middelbare leeftijd met milde tot matige hypertensie. Misschien zijn Vlaamse hypertensieven iets minder dik (gemiddelde BMI in de CAPPP-studie is 28), maar roken zij iets meer (in de CAPPP-studie slechts 22% rokers) en we weten ook dat Finnen (als populatie) met een torenhoog initieel risico starten vergeleken met Vlamingen (meer dan het dubbele). In de CAPPP-studie is ook de goede methodologie een pluspunt: strikte randomisatie die resulteert in twee zeer goed vergelijkbare groepen bij de start, vergelijking met gangbare standaardbehandelingen, zeer weinig uitval en een intention-to-treat analyse. Het is hierbij duidelijk dat het om een erg belangrijke studie gaat.

De resultaten van captopril blijken perfect vergelijkbaar met die van de β -blokkers of diuretica voor de meeste eindpunten: de globale en de cardiovasculaire sterfte is dezelfde en het aantal infarcten (fataal en niet-fataal) is vergelijkbaar. We vinden ook heel interessante en hoopvolle gegevens omtrent diabetes: een potentieel protectief effect ten opzichte van de ontwikkeling van diabetes tijdens het gebruik van de ACE-inhibitoren én een significante daling van de globale sterfte en vooral van het aantal infarcten bij de groep die diabetes had bij de aanvang van de studie. Het gaat hier wel om een subgroepenanalyse (572 patiënten of 5,2% van de populatie) en het is spijtig dat we uit de voorstelling van de resultaten de **NNT** niet kunnen berekenen. Deze positieve resultaten bij suikerziekte staan in contrast met deze van de veel grotere UKPDS-studie waar captopril niet beter scoorde dan een β -blokker (atenolol) bij diabetici wat globale sterfte of morbiditeit betreft^{2,3}.

Een andere subgroepenanalyse gebeurde bij patiënten die vóór de studie geen antihyper-

Literatuur

- 1 SIEGEL D, LOPEZ J. Trends in antihypertensive drug use in the United States. Do the JNC V recommendations affect prescribing? *JAMA* 1997;278:1745-8.
- 2 UKPD STUDY GROUP. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-26.
- 3 VERMEIRE E. Strikte bloeddrukcontrole bij diabetes type 2-patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:129-30.
- 4 PHILLIP T, ANLAUF M, DISTLER A, et al. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nifedipine and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. *BMJ* 1997;315:154-9.
- 5 OPIE LH. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. Scientific basis for clinical use.* New York: New York Authors' Publishing House, 1992
- 6 FURBERG CD, HERRINGTON DM, PSATY BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
- 7 RAMSAY LE, WILLIAMS B, JOHNSTON GD, et al. *British hypertension society guidelines for hypertension management 1999: summary.* *BMJ* 1999;319:630-5.
- 8 SAKLAYEN MG. Commentary on: Review: low-dose thiazides are the most effective first-line drugs for hypertension. *Evidence-Based Medicine* 2000;5:10. Comment on: Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug. *CMAJ* 1999;161:25-32.

tensieve medicatie namen (ongeveer de helft van de gehele populatie). Een intrigerende vaststelling hier is de sterk significante daling van het globaal aantal "fatal cardiovascular events" (RR 0,54 met 95% BI 0,33-0,89) bij patiënten behandeld met de ACE-inhibitor, vergeleken met diegenen die een diureticum of een β -blokker kregen. Spijtig genoeg blijkt de totale sterfte niet significant te dalen, maar ook niet de gecombineerde morbiditeit/mortaliteit van CVA, noch de gecombineerde morbiditeit/mortaliteit van myocardinfarct. Zulke tegenstrijdige bevindingen impliceren dat het om kleine groepen gaat en we dit "positief bericht" heel voorzichtig moeten interpreteren. De auteurs nemen hiermee een loopje als ze alleen dat ene mooie cijfer gebruiken om te theoretiseren over een betere therapietrouw bij gebruik van ACE-inhibitoren, wel toegevend dat ze dit niet hebben gemeten. Recente gegevens spreken tegen dat ACE-inhibitoren beter worden verdragen dan thiaziden en β -blokkers⁴. Opnieuw is het te betreuren dat de reële cijfers in de subgroep niet worden gegeven en men dus geen NNT kan berekenen.

Naast de positieve bevindingen is er de onverwachte toename van het aantal niet-fatale CVA's (127 in de conventionele groep en 173 in de captoprilgroep; χ^2 met Yates-correctie $p=0,01$). Of dit helemaal te wijten is aan de 3 mm kwikdruk hogere starttensie van de captoprilgroep, zal moeten blijken uit andere prospectieve vergelijkende studies.

Een andere teleurstellende bevinding is dat de ACE-inhibitor geen enkele meerwaarde bleek te hebben in de preventie van hartfalen. Dit ondanks de vele overtuigende studies met ACE-inhibitoren in bestaand hartfalen en de pathofysiologische voorspellingen van een protectief effect⁵.

Over de plaats van captopril in de behandeling van hypertensie bij bejaarden kunnen we niets zeggen op basis van de CAPPP-studie, aangezien de maximumleeftijd hier 66 jaar was. Hetzelfde probleem stelt zich in verband met de extrapolbaarheid van deze gegevens op de andere ACE-inhibitoren. Als algemene regel geldt dat als men slechts over gegevens beschikt van enkele trials, het voorzichtig is die producten voor te schrijven die in studies werden gebruikt. Ondertussen beloont men ook de producenten die geld steken in goede trials met "nieuwe medicamenten" in plaats van in de marketing van een vergelijkbaar ("me too") product⁶.

Als *conclusie* kan men stellen dat de belangrijkste les uit de CAPPP-trial is dat captopril het in milde en matige hypertensie even goed doet als een β -blokker of een diureticum. Of er een meerwaarde is ten opzichte van de klassieke behandeling, valt niet te zeggen. Misschien werkt captopril protectief tegen ontwikkeling van diabetes en is het beter beschermend bij bestaande diabetes, maar misschien verhoogt captopril de kans op CVA. Is de meerprijs dan de moeite waard? Captopril 50 mg dd vergeleken met hydrochloorthiazide 25 mg (de startdosissen in de studie) kosten in België respectievelijk 27 BEF en 3 BEF per dag. Als ze het even goed doen, wat belet ons dan om meer thiazides voor te schrijven^{7,8}? Zeker niet de CAPPP-trial, hoe cruciaal deze studie ook is.



Aanbeveling voor de praktijk

Ook na deze studie blijft een diureticum of een β -blokker de eerste keuze bij patiënten met primaire hypertensie (uitgangswaarde van de diastolische bloeddruk ≥ 100 mm Hg). Omwille van een negatieve kosten-batenbalans blijft captopril een tweedekeuze-preparaat.

De redactie