

Calciumantagonist + inhibitor van het renine-angiotensinesysteem : de toekomst in de behandeling van hypertensie ?

De geldende richtlijnen laten de voorschrijver aanzienlijke vrijheid. Zowel voor de keus van het initiële beleid, monotherapie of bithherapie, als voor de keus van de antihypertensiva die het meest geschikt zijn om bloeddrukcontrole en de ermee gepaard gaande cardiovasculaire bescherming tot stand te brengen.

Professor Jean-Marie Krzesinski heeft onlangs dit onderwerp nader toegelicht aan de hand van de gegevens van enkele studies, die naar de juiste keuze lijken te leiden.

Eerst monotherapie of met een laaggedoseerde bithherapie ?

Bij lichte tot matige, niet-gecompliceerde hypertensie, dit wil zeggen zonder klinische aantasting van de doelorganen en zonder geassocieerde risicofactoren, is de normalisatie van de bloeddruk de kern van de cardiovasculaire bescherming. Door eerst levensstijlmaatregelen voor te schrijven, en vervolgens, als zij niet volstaan, een behandeling met antihypertensiva die doeltreffend is gebleken om de morbiditeit en de mortaliteit te verlagen.

De keus gebeurt rekening houdend met de voorgeschiedenis en de kenmerken van de patiënt. Vandaag ligt wel duidelijk vast dat het bereiken van cardiovasculaire bescherming veel meer verband houdt met de bloeddrukverlaging zelf dan met het voorschrift van een bepaald type antihypertensieve behandeling.

Zowel monotherapie als bithherapie zijn perfect verdedigbare keuzes. Op voorwaarde dat men goed

voor ogen houdt dat zelfs bij lichte hypertensie het heel dikwijls nodig zal zijn om een beroep te doen op de associatie van antihypertensiva om de bloeddruk onder controle te krijgen. Dit werd lang geleden al duidelijk aangetoond in de HOT-studie (*L Hansson et al. Lancet 1998 ; 351 : 1755-62*), bij patiënten met lichte hypertensie. In drie gevallen op vier diende men immers wel een beroep te doen op een associatie om de systolische bloeddruk tot 140 mmHg terug te brengen.

Het probleem lijkt complexer maar is eigenlijk eenvoudiger bij een hypertensiepatiënt met hoog cardiovasculair risico, voor zover men rekening houdt met het meest voorspelbare scenario.

In geval van hypertensie graad 2 (> 160/100 mmHg), met hoog cardiovasculair risico, diabetes en chronisch nierfalen, stellen de richtlijnen van de European Society of Hypertension van 2009 (*G Mancia et al. J Hypertens. 2009 ; 27 : 2121-58*) dat een bloeddruk lager dan 140/90 mmHg nastreven vermoedelijk verstandig en geschikt is. Om lager dan 140/90 mmHg te geraken, kan men inderdaad met monotherapie beginnen, maar het

is dan vrijwel zeker dat de bloeddrukstreefwaarde niet bereikt zal worden en dat men zal moeten :

- ofwel de dosis verhogen, met een groter gevaar van neveneffecten tot gevolg,
- ofwel een antihypertensivum uit een andere klasse toevoegen, wat dus bithherapie in tweede instantie inhoudt.

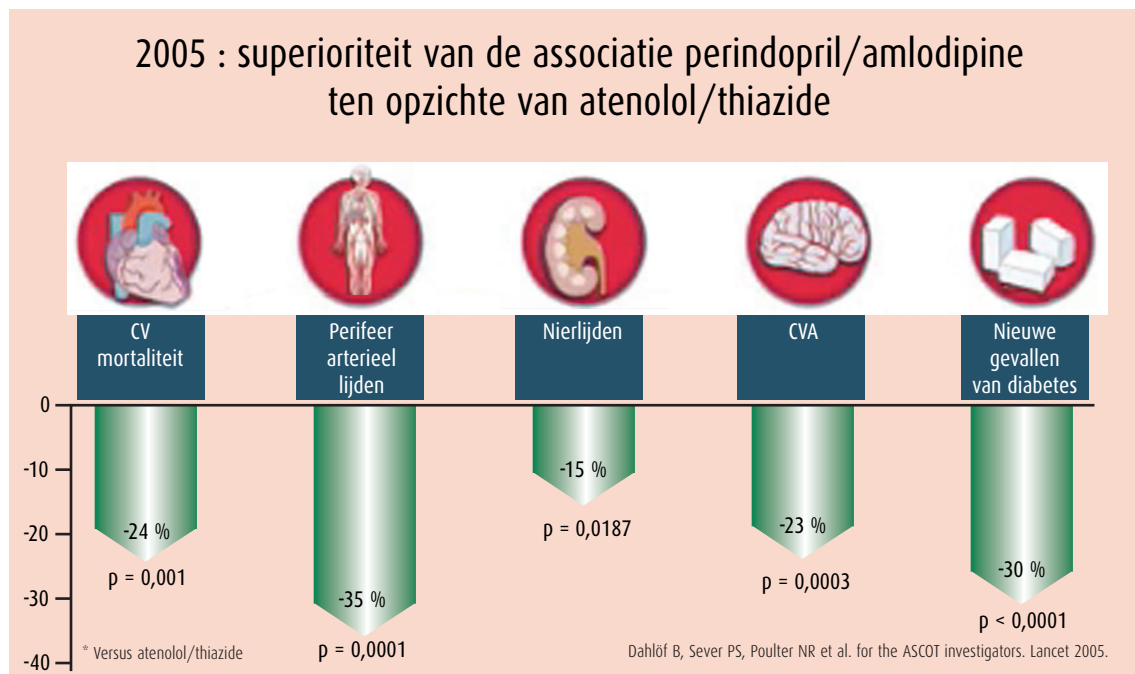
Het lijkt bijgevolg logisch om meteen de voorkeur te geven aan laaggedoseerde bithherapie.

Deze stelling in het voordeel van meteen ingestelde bithherapie werd onlangs nog versterkt door de heel recente publicatie van de resultaten van de ACCELERATE-studie (*MJ Brown et al. Lancet 2011 ; 377 : 312-20*).

Deze gerandomiseerde studie had betrekking op ongeveer 1.250 hypertensiepatiënten en vergeleek de associatie aliskiren/amlodipine in dubbel blind met elk van de componenten afzonderlijk.

De resultaten wijzen uit dat de bloeddrukcontrole sneller bereikt wordt met de combinatie en bovendien bij een hoger percentage hypertensiepatiënten.

Auteur : Dr. Jean-Claude Lemaire, naar een mondelinge mededeling tijdens de 4^e internationale vergadering van de Société Française d'Hypertension Artérielle (Parijs, 16-17 december 2010).



Figuur 1.

Leveren alle associaties van antihypertensiva dezelfde voordelen op voor de cardiovasculaire bescherming ?

In theorie is er geen enkele belemmering om elk antihypertensivum met een ander antihypertensivum uit een andere klasse te associëren (vergelijk met de diamant van de vroegere Europese aanbevelingen). De Europese aanbevelingen van 2009 hebben echter de meest logische associaties belicht, met name :

- de associatie van een β -blokker met een calciumantagonist of een diureticum. Toch mag men niet vergeten dat β -blokkers schadelijke metabole effecten hebben en bijwerkingen die dikwijls hun langdurig gebruik in de weg staan. Daarnaast lijken zij minder cardiovasculaire bescherming te bieden dan de andere geneesmiddelenklassen.
- de associatie van een inhibitor van het renine-angiotensinesysteem (RASI = ACE-inhibitor, sartan, renine-inhibitor) met een

calciumantagonist of eventueel met een diureticum. Deze laatste associatie versterkt tegelijk de bloeddrukverlagende effecten en compenseert de tegengestelde effecten van de twee therapeutische klassen op het kaliummetabolisme.

In deze laatste aanbevelingen gaat de voorkeur veeleer naar de dubbele blokkering, tegelijk van het RAS en de calciumkanalen. Dit versterkt de bloeddrukverlagende effecten en beperkt de bij-

TABEL 1
VOORNAAMSTE KENMERKEN VAN DE PATIËNTEN UIT ASCOT EN ACCOMPLISH

	ASCOT 2005	ACCOMPLISH 2008
Leeftijd / BMI (% mannen)	63 jaar / 29 kg/m ² (81 %)	68 jaar / 31 kg/m ² (60 %)
Diabetes / coronair lijden	24 % / 14 %	60 % / 55 %
Type hypertensie (% behandeld)	Vooral systolisch (81 %)	Louter systolisch (97 %)
Initiële / uiteindelijke BD	164/95 / 138/80 mmHg	145/80 / 132/74 mmHg

werkingen. Immers, de uitsluitend arteriële vasodilatatie door de calciumantagonisten, verantwoordelijk voor oedemen, wordt dan hemodynamisch gecompenseerd door de vasodilatatie van de RASI's, die ook op veneus vlak wordt uitgeoefend.

Voorbij de theoretische beschouwingen

Twee grote klinische studies hebben de respectieve verdiensten van de voornaamste bitherapieën beoordeeld :

- de ASCOT-studie, die een calciumantagonist + ACE-inhibitor (amlodipine + perindopril) vergelijkt met een β -blokker + diureticum (atenolol + bendroflumethiazide) bij hypertensiepatiënten met geassocieerde cardiovasculaire risicofactoren.
- de ACCOMPLISH-studie, die een ACE-inhibitor + calciumantagonist (benazepril + amlodipine) vergelijkt met een ACE-inhibitor + diureticum (benazepril + hydrochloorthiazide) bij hypertensiepatiënten met geassocieerde cardiovasculaire risicofactoren en/of met cardiovasculaire antecedenten.

Tabel 1 vat de voornaamste kenmerken samen van de populaties uit beide studies.

De ASCOT-studie (*B Dahlöf et al. Lancet 2005 ; 366 : 895-906*) toont de superioriteit aan van de associatie ACE-inhibitor/calciumantagonist vergeleken met de associatie β -blokker/diureticum op zeer veel criteria, samengevat in figuur 1.

Onder de hypothesen om de superioriteit van de associatie ACE-inhibitor/calciumantagonist te verklaren, onthouden we :

TABEL 2 VOORNAAMSTE RESULTATEN VAN DE ACCOMPLISH-STUDIE HAZARD RATIO (BI 95 %) VAN HET PRIMAIRE EINDPUNT EN VAN ZIJN COMPONENTEN	
Composiet primair eindpunt : Overlijden en cardiovasculaire gebeurtenissen	0,80 (0,72 – 0,90) p < 0,001
Componenten van het primaire eindpunt :	
Cardiovasculair overlijden	0,80 (0,62 – 1,03)
Al dan niet fataal infarct	0,78 (0,62 – 0,99)
Al dan niet fataal CVA	0,84 (0,65 – 1,08)
Hospitalisatie voor instabiele angina pectoris	0,75 (0,50 – 1,10)
Coronaire revascularisatie	0,86 (0,74 – 1,00)
Herstelde hartstilstand	1,75 (0,73 – 4,17)

- de betere perifere bloeddrukcontrole (Δ van -2 mmHg) ;
- de betere controle van de centrale aortadruk (CAFE-studie, Δ van -4,3 mmHg) ;
- de geringere bloeddrukvariatie tussen de raadplegingen (*Rotwell, Lancet 2010*) ;
- de geringere mate van endotheeldisfunctie ;
- de lagere incidentie van diabetes (-30 %) en van nierfalen (-15 %).

De ACCOMPLISH-studie (*K Jamerson et al. N Engl J Med. 2008 ; 359 : 2417-28*) toont aan dat bij een vergelijkbare bloeddrukcontrole de associatie ACE-inhibitor/calciumantagonist superieur was voor de cardiovasculaire bescherming (significante daling met 20 % van de al dan niet fatale gebeurtenissen, p < 0,0002). Tabel 2 vat de voornaamste resultaten van de ACCOMPLISH-studie samen.

De associatie ACE-inhibitor/calciumantagonist lijkt ook superieur op het vlak van de nierbescherming (*GL Bakris et al. Lancet 2010 ; 375 : 1173-81*). Toch dient vermeld dat deze resultaten waargenomen werden bij perso-

nen met aanvankelijk een goede nierfunctie en dat het percentage patiënten met proteïnurie laag was. De lagere frequentie van optreden van het renale primaire eindpunt (verdubbeling van de creatinine en evolutie naar terminaal nierfalen) in de groep onder ACE-inhibitor/calciumantagonisten opzichte van de groep onder ACE-inhibitor/diureticum (2 % versus 3,7 %, p < 0,001) zou dus te verklaren zijn door de wederzijdse compensatie van de glomerulaire effecten van de ACE-inhibitoren en de calciumantagonisten. Men weet immers dat de inname van een ACE-inhibitor of een sartan de intrarenale hemodynamiek wijzigt. De intraglomerulaire druk daalt door de verwijding van de efferente glomerulaire arterie. Hierdoor verlaagt de glomerulaire filtratiesnelheid en dit effect wordt gecompenseerd door vasodilatatie van de afferente glomerulaire arteriën, veroorzaakt door de calciumantagonisten. Daarnaast werd aangetoond dat de calciumantagonisten op lange termijn antioxiderende en antiatherosclerotische effecten uitoefenen, en dat de RASI's antifibrotische effecten hebben.

Het bewijs van de talrijke gunstige effecten met de associaties van een ACE-inhibitor en calciumantagonist werd onlangs nog versterkt door de resultaten van een studie die valsartan, amlodipine en de associatie van beide farmaca vergeleek bij type 2-diabetespatiënten met nierlijden. De associatie leidde tot een sterkere vermindering van de proteïnurie en een grotere correctie van de endotheeldisfunctie. Dit is gecorreleerd met de verbetering van parameters op het gebied van ontsteking, apoptose en angiogenese (*MI Yilmaz et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 ; 5 : 1174-81*). Alles is echter niet altijd even eenduidig. De GUARD-studie vergeleek benazepril + amlodipine of + hydrochloorthiazide bij 332 hypertensiepatiënten met type 2-diabetes. De vermindering van de proteïnurie na 1 jaar was meer uitgesproken wanneer de ACE-inhibitor geassocieerd was met het diureticum. De verlaging van de proteïnurie ging echter gepaard met een grotere vermindering van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid. Deze parameter bleef daarentegen beter bewaard met de associatie ACE-inhibitor/calciumantagonist (*GL Bakris et al. Kidney Int. 2008 ; 73 : 1303-9*).

Al deze gegevens suggereren dus dat de associaties van een ACE-inhibitor en een diureticum vooral interessant zijn in geval van aanzienlijke proteïnurie. In geval van microalbuminurie daarentegen genieten de gunstige effecten van de associatie van een ACE-inhibitor en een calciumantagonist vermoedelijk de voorkeur.

Met deze gegevens voor ogen lijkt een RASI de meest geschikte

behandelingsbasis bij de hypertensiepatiënt met hoog risico.

De associatie met een calciumantagonist biedt de volgende voordelen : coronaire bescherming zoals aangetoond in de EUROPA-studie (*Lancet 2003 ; 362 : 782-8*), behoud van de endotheelfunctie, verlaging van de centrale aortadruk, metabole neutraliteit en nierbescherming in geval van microalbuminurie.

Twee mogelijk klippen zijn de slechte tolerantie voor de calciumantagonist en de contra-indicaties voor een RASI (onder meer bij zwangerschap).

De associatie met een diureticum is doeltreffend gebleken na een CVA (*PROGRESS-studie, Lancet 2001 ; 358 : 1033-41*) en bij zeer oude patiënten (*HYVET-studie N Engl J Med. 2008 ; 358 : 1887-98*). Zij krijgt de voorkeur in geval van perifere oedeem en macroproteïnurie, zij beperkt het risico op hyperkaliëmie en gaat gepaard met een positieve calciumbalans die nuttig kan zijn bij oudere patiënten met osteoporose.

Bij relatief hoge dosissen kan deze associatie verschillende metabole stoornissen tot gevolg hebben (hyperurikemie, hyponatriëmie, dyslipidemie) en de bescherming tegen de incidentie van diabetes lijkt minder hoog.

Pragmatisch nu : bij patiënten vanaf 60 jaar (vooral mannen) met hypertensie (in het bijzonder systolische hypertensie) en andere risicofactoren of bij wie de hypertensie al complicaties heeft uitgelokt, pleiten de studie ASCOT en ACOMPLISH veeleer vóór de associatie RASI/calciumantagonist als bithérapie noodzakelijk blijkt. De bloeddrukcon-

trole aan de bovenarm is ongeveer gelijk en de nierbescherming blijkt beter.

Conclusie

Ondanks al onze inspanningen en de rijkdom van ons therapeutisch arsenaal blijft hypertensie een doder. Zij blijft een bedreiging, vooral voor ouderen, omdat zij na 65 jaar twee personen op drie treft.

De associaties van antihypertensiva zijn heel dikwijls noodzakelijk (in het bijzonder bij systolische hypertensie met rigide arteriën). Ondanks hun gebruik raakt slechts één hypertensiepatiënt op twee onder controle. Deze vaststelling van mislukking moet ons ertoe aanzetten om ons therapeutisch agressief beleid op te voeren en onze inertie en die van onze patiënten te bestrijden.

Als trithérapie noodzakelijk is, moet zij volgens de ESH-aanbevelingen van 2009 bestaan uit de associatie van een RASI, een diureticum en een calciumantagonist.

Last but not least mag men nooit behandeling van hypertensie verwarren met behandeling van een hypertensiepatiënt. Wij behandelen mannen en vrouwen met hypertensie. Om hen optimale cardiovasculaire bescherming te waarborgen, moeten we, naast het voorschrift van antihypertensiva, het belang benadrukken van levensstijlveranderingen via hygiëne- en voedingsmaatregelen en alle andere cardiovasculaire risicofactoren aanpakken.

