
Commentaren

Calciumantagonisten: veilig of onveilig?

F R ROSENDAAL, B M PSATY EN C D FURBERG

Met belangstelling lezen wij het artikel van Van Zwieten et al.¹ en het referaat van De Leeuw,² handelend over ons patient-controlonderzoek naar calciumantagonisten,³ en over onze meta analyse.⁴ In onze onderzoeken toonden wij aan dat behandeling van hypertensie met calciumantagonisten gepaard gaat met een toegenomen kans op myocardinfarct en sterfte. Van Zwieten et al. concluderen dat er op dit moment geen reden is om het therapeutisch beleid bij hypertensie te herzien, noch om het voorschrijven van calciumantagonisten aan patienten met hoge bloeddruk te ontraden.¹

Op 1 september 1995 gaf het Amerikaanse National Heart, Lung and Blood Institute (een divisie van de National Institutes of Health) echter een verklaring uit waarin stond 'Short acting nifedipine should be used with great caution (if at all), especially at higher doses, in the treatment of hypertension, angina and MI'.⁵ Op dit ogenblik worden door de Food and Drug Administration hoorzittingen over de veiligheid van calciumantagonisten voorbereid. Kortom, in de VS lijkt men te onderkennen dat er wel degelijk iets aan de hand is.

Het gaat in deze discussie om veiligheid van geneesmiddelen en om wat men aan garanties en zekerheden over veiligheid mag en zou moeten verwachten. De recente onderzoeken zijn bovenal van belang omdat ze tot een discussie over de veiligheid van calciumantagonisten aanzetten. Dat deze discussie somtijds zulke heftige vormen heeft aangenomen komt vooral doordat er niet tijdig klinische onderzoeken, zoals gerandomiseerde trials, zijn uitgevoerd waarin de klinische effectiviteit op lange termijn en de veiligheid van calciumantagonisten werden aangetoond. Een zoekactie in *Medline* leert dat er in de periode 1990-1994 ruim 6000 artikelen over onderzoek bij mensen met betrekking tot calciumantagonisten werden gepubliceerd, waaronder ruim 1200 gerandomiseerde onderzoeken. Het is zeker verwonderlijk dat deze overvloed geen goede informatie over werking en veiligheid heeft opgeleverd, dit kan echter moeilijk verweten worden aan de auteurs van het patient controlonderzoek en van de meta-analyse die als eersten gegevens presenteren over het gebrek aan veiligheid van deze geneesmiddelen.

PATIENT CONTROLEONDERZOEK

Het artikel van Van Zwieten et al. spitst zich toe op twee punten: de overtuigingskracht van het patient-controlonderzoek en de extrapolatie van resultaten met nifedipine naar de werking van andere calciumantagonisten. In het patient-controlonderzoek vonden wij bij patienten die met calciumantagonisten behandeld werden een 60% grotere kans op een myocardinfarct dan bij patienten die andere antihypertensiva gebruikten. Hierover

Academisch Ziekenhuis ald. Klinische Epidemiologie Postbus 9600
2300 RC Leiden

Dr F R Rosendaal klinisch epidemioloog

University of Washington Department of Medicine Seattle USA

B M Psaty MD PhD

Bowman Gray School of Medicine Department of Public Health Sciences
Winston Salem NC USA

C D Furberg MD PhD

Correspondentie adres: dr F R Rosendaal

merken Van Zwieten et al. op dat de patiënten met een infarct een ongunstiger risicoprofiel hadden dan zij die geen infarct doormaakten (hogere bloeddruk, hogere cholesterolwaarde, meer rokers). Dit nu is de essentie van een patiënt-controleonderzoek. Om een bekend voorbeeld aan te halen: juist omdat wij onder patiënten met longkanker veel meer rokers aantreffen dan onder gezonde personen, kunnen wij concluderen dat roken longkanker veroorzaakt. In het onderhavige geval bevonden zich dus zowel patiënten die diuretica als patiënten die calciumantagonisten gebruikten onder de 'patiënten' én onder de 'controlepersonen', maar verhoudingsgewijs meer gebruikers van calciumantagonisten onder de 'patiënten'. Deze infarctpatiënten, of zij nu calciumantagonisten gebruikten of diuretica, hebben per definitie een slechter risicoprofiel.

Wanneer wij over mogelijke 'bias' spreken, gaat het erom of binnen de groep 'patiënten' en evenzo binnen de groep 'controlepersonen' verschil is tussen hen die calciumantagonisten voorgeschreven kregen en hen die andere antihypertensiva gebruikten. Dat zou er immers op wijzen dat artsen deze middelen juist voorschreven aan degenen met het grootste risico (prescriptiebias of 'confounding by indication'). Wat betreft de bekende risicofactoren (roken, mate en duur van de hypertensie, cholesterolwaarde) waren er geen aanwijzingen voor een dergelijk verschil; bovendien werd voor deze mogelijkheid gecorrigeerd met statistische multivariabelentechnieken. Omdat er wel vaker zowel β -blokkers als calciumantagonisten werden voorgeschreven aan patiënten met een klinisch manifeste cardiovasculaire aandoening werd de hoofdanalyse beperkt tot degenen zonder bekende cardiovasculaire ziekten; eveneens werd een vergelijking tussen alleen calciumantagonisten en β -blokkers uitgevoerd. De gegevens bleken stabiel, dat wil zeggen al deze analyses leidden tot hetzelfde resultaat: een groter cardiovasculair risico bij gebruik van calciumantagonisten.

Wat overblijft, zijn onbekende, niet gemeten risicofactoren. Wij kunnen niet geheel uitsluiten dat artsen onbewust, op grond van ons onbekende risicoprofielen, calciumantagonisten preferentieel aan patiënten met een groter risico voorschreven. Maar dit worden wel buitengewoon theoretische tegenwerpingen, waarbij men zich weinig meer kan voorstellen.

DE META-ANALYSE EN ANDER ONDERZOEK

Overigens is er wel wat af te dingen op de uitspraak waar het artikel van Van Zwieten et al. mee eindigt, namelijk dat wij prospectieve gerandomiseerde onderzoeken op grote schaal dienen te kiezen boven 'nog meer' meta-analysen en patiënt-controleonderzoeken: een van de grote pluspunten van een patiënt-controleonderzoek zoals dat in Seattle werd uitgevoerd binnen de groep verzekerden van een grote verzekeraar (Health Maintenance Organisation) is dat de dagelijkse praktijk getoetst wordt, terwijl het in grote trials veelal gaat om sterk geselecteerde patiëntengroepen. Wij stellen ons daarom graag op het wat genuanceerder standpunt dat verschillende vormen van onderzoek elkaar kunnen aan-

vullen. In dit opzicht is het nuttig te vermelden dat onlangs bij een andere onderzoeksofzet (vervolgonderzoek) in een cohort van oudere patiënten met hypertensie het gebruik van nifedipine bleek samen te hangen met een 70% hogere totale sterfte.⁶

Het gegeven dat de meta-analyse resultaten mengt van trials met verschillende indicatiestellingen versterkt onzes inziens onze conclusies: het ging in alle gevallen om patiënten met een of andere uiting van een coronaire aandoening en er waren geen statistische aanwijzingen voor heterogeniteit, zodat het bijeenvoegen van resultaten uit deze onderzoeken niet het combineren van statistisch verschillende resultaten inhoudt. De breedte van de indicaties (acute behandeling, langdurige behandeling en secundaire preventie) vormt juist een aanwijzing dat de waargenomen toegenomen sterfte bij gebruik van nifedipine geldt voor patiënten met een coronaire aandoening in allerlei omstandigheden.

OVERWEGINGEN VOOR HET BELEID

Op dit ogenblik wordt in een aantal grote klinische trials het effect van verschillende antihypertensiva, waaronder de calciumantagonisten, onderzocht. Wij concludeerden dat zolang hiervan nog geen resultaten bekend zijn (voor de 'Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial' (ALLHAT) worden deze in 2002 verwacht) wij ons het best kunnen houden aan richtlijnen zoals in de VS in 1993 zijn opgesteld door de zogenaamde JNC V, waarin diuretica en β -blokkers als eerstelijnsantihypertensiva worden aanbevolen,⁷ of aan de richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). De NHG-standaard 'Hypertensie' stelt dat het effect van calciumantagonisten op morbiditeit en sterfte onbekend is en adviseert diuretica en β -blokkers als de eerste keus bij de behandeling van hypertensie.⁸

Ondanks hun kritiek op het onderzoek lijken ook Van Zwieten et al. ten aanzien van nifedipine enige bezorgdheid te voelen. Zij menen echter dat het 'pertinent onjuist' is de resultaten met nifedipine te extrapoleren naar andere calciumantagonisten, die in een andere subklasse thuishoren of een langzamer en langer aanhoudend effect hebben. Inderdaad zijn er verschillen tussen preparaten. Toch kan niet verhuuld worden dat alle calciumantagonisten een gelijkaardig werkingsmechanisme hebben en ingrijpen in een zeer fundamenteel cellulair proces, zodat naast bloeddrukdaling een groot aantal effecten optreedt. Sommige hiervan zijn specifiek of zijn duidelijker bij nifedipine, andere effecten treden bij verscheidene of alle calciumantagonisten op. Zo hebben alle calciumantagonisten een negatief-inotroop effect.

Op dit ogenblik is simpelweg niet bekend waarom calciumantagonisten de kans op een myocardinfarct vergroten; derhalve is er reden tot een kritische houding ten aanzien van al deze middelen. De wereld wordt op zijn kop gezet wanneer wij zouden verlangen dat van iedere kleine farmacologische variant de onveiligheid zou moeten zijn aangetoond alvorens wij beslissen het middel niet meer te gebruiken: wij moeten op de veiligheid kunnen vertrouwen om het nog te willen gebruiken.

Een hierbij aansluitend punt dat Van Zwieten et al. aansnijden, is het volgende: is het afdoende dat van een antihypertensivum is aangetoond dat het de bloeddruk verlaagt (een surrogaat-onderzoekseindpunt), of wil men een gunstig effect op ziekte of sterfte aantoonbaar zien (klinisch eindpunt)? Deze discussie is moeilijk: enerzijds is een effect op surrogaat-eindpunten volstrekt betekenisloos zonder een verondersteld klinisch effect, anderzijds duurt het veel langer voor resultaten aangaande klinische eindpunten voorhanden zijn. Er zijn zeker omstandigheden waarin men een middel zal toelaten en gebruiken terwijl alleen effecten op surrogaat-eindpunten aangetoond zijn, in afwachting van de resultaten van klinisch onderzoek. In de afweging of een middel wegens een verondersteld, doch niet aangetoond gunstig effect kan worden voorgeschreven, speelt mee of er goede alternatieven zijn waarvan het effect wel aangetoond is en of er mogelijk bijwerkingen zijn. Het moge duidelijk zijn hoe de balans doorslaat wanneer er enerzijds op zijn zachtst gezegd een redelijk vermoeden van ernstige bijwerkingen bestaat, terwijl anderzijds een gunstig klinisch effect niet is aangetoond. Wanneer daar nog bijkomt dat in een groot aantal onderzoeken is komen vast te staan dat diuretica en β -blokkers veilig en effectief zijn in de preventie van myocardinfarct en cerebrovasculair accident bij patiënten met hypertensie, lijkt er ons alle reden te zijn het beleid wat betreft de behandeling van hypertensie te herzien.

In dit kader kan weer worden verwezen naar het standpunt van de National Heart, Lung and Blood Institute.⁵ Omdat van geen enkele calciumantagonist de veiligheid

of een klinisch effect is aangetoond, adviseert dit instituut calciumantagonisten niet te gebruiken als eerste middel bij de behandeling van hypertensie, en ze slechts dan voor te schrijven indien diuretica of β -blokkers geen effect hebben of niet verdragen worden.

LITERATUUR

- ¹ Zwieten PA van, Tijssen JGP, Lie KI, Leeuw PW de. Langdurige behandeling met calciumantagonisten: nuttige effecten en risico's. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2715-21
- ² Leeuw PW de. De kans op myocardinfarct als gevolg van behandeling met calciumantagonisten [referaat]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2753-4
- ³ Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-5
- ⁴ Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31
- ⁵ National Heart, Lung and Blood Institute. Statement: new analyses regarding the safety of calcium-channel blockers: a statement for health professionals from the national Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, Md: National Institutes of Health, 1995
- ⁶ Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbone P, Havlik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1191-7
- ⁷ Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-83
- ⁸ Binsbergen JJ van, Grundmeyer HGJM, Hoogen JPH van den, Kruysdijk M van, Prins A, Rec JW van, et al. NHG-standaard Hypertensie. In: Rutten GEHM, Thomas S, redacteuren. NHG-standaarden voor de huisarts. Utrecht: Bunge, 1993:155-67

Aanvaard op 29 januari 1996