

INSIGHT: nieuwe horizonten met nifedipine (Adalat® Oros)

Tempo Medical, oktober 2000, nummer 216 - pg. 61-64

Atherosclerose is een complex proces dat onder meer wordt gekenmerkt door een endotheeldysfunctie en het optreden van ontstekingsprocessen. De aanpak van het cardiovasculaire risico moet dan ook heel wat meer omvatten dan louter een behandeling van de onderliggende hypertensie en/of hyperlipidemie. Dit ligt perfect binnen de mogelijkheden van nifedipine (Adalat® Oros), waarvan de intrinsieke eigenschappen werden voorgesteld tijdens het 22^{ste} jaarlijks congres van de Europese Vereniging voor Cardiologie ⁽¹⁾ te Amsterdam.

De endotheeldysfunctie is één van de vroegtijdige kenmerken van atherosclerose; ze manifesteert zich door een verminderde productie van stikstofmonoxide (NO), één van de krachtigste vasodilatoren die er bestaan. NO wordt geproduceerd in het endotheel uitgaande van L-arginine onder controle van het in het endotheel aanwezige stikstofmonoxide-synthase (eNOS); NO heeft ook een antitrombotisch effect door inhibitie van de adhesie van de bloedplaatjes en de witte bloedcellen en door inhibitie van de proliferatie van de gladde spiercellen. Welnu, zo verklaarde Prof. Thomas Luscher (Universiteit van Zürich) op het gepaste moment, de productie van NO vermindert met de leeftijd, bij hypertensie- en diabetespatiënten, en nifedipine kan deze productie verhogen. ⁽¹⁾

Beperking van het risico

Hoewel fundamentele studies ^(2, 3) de mogelijkheden van nifedipine duidelijk hebben aangetoond, moest het nut ervan in termen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit nog worden aangetoond, hetgeen bèta-blokkers en diuretica reeds hebben bewezen. In een meta-analyse van 17 studies uitgevoerd bij 48.000 patiënten onder diuretica of bètablokkers, merkte Prof. Giuseppe Mancina (Universiteit van Milaan) op dat deze preparaten resulteerden in een daling van het risico op hartinsufficiëntie met 52 %, van cerebrovasculaire accidenten met 38 %, van linkerventrikelhypertrofie met 35 %, van het risico op overlijden van cardiovasculaire oorsprong met 35 % en van coronair hartlijden met 16 %. ⁽¹⁾

Parallel daarmee heeft de UKPDSstudie ⁽⁴⁾ bij diabetespatiënten, aangetoond dat hoe efficiënter de bloeddrukcontrole is, des te lager is het risico te wijten aan diabetes en de complicaties ervan. Op dezelfde manier heeft de HOT-studie ⁽⁵⁾ aangetoond dat door de bloeddruk te verlagen tot minder dan 132/85 mm Hg, het risico tot een minimum kon worden beperkt. Welnu, in de INSIGHT-studie werden bloeddrukwaarden bereikt van gemiddeld 138/82 mm Hg.

Insight

INSIGHT, een acroniem voor Intervention Nifedipine once-daily Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment, vergeleek het effect van een behandeling met nifedipine GITS met dit van één van de klassieke referentiebehandelingen (de combinatie hydrochloorthiazide-amiloride) bij hypertensiepatiënten met minstens één cardiovasculaire risicofactor.

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde studie werd uitgevoerd bij 6.321 mannen en vrouwen van 55 tot 80 jaar met een bloeddruk hoger dan 150/95 mm Hg of een geïsoleerde systolische hypertensie (> 160 mm Hg) en één of meerdere cardiovasculaire risicofactoren: diabetes, roken, hyperlipidemie of aantasting van een doelorgaan. De patiënten kregen hetzij nifedipine GITS (n = 3.157), hetzij co-amilozide (n = 3.164) gedurende gemiddeld 4,5 jaar. Een bètablokker en/of een ACE-inhibitor konden als tweedelijns therapie aan de behandeling worden toegevoegd als de beoogde bloeddrukwaarden (< 140/90 mm Hg) niet werden bereikt.

“In de INSIGHT-studie blijkt duidelijk dat nifedipine metabole aandoeningen significant beter voorkomt dan diuretica.”

(Prof. Giuseppe Mancina, Universiteit van Milaan)

Overtuigende resultaten

Met een identieke mortaliteit in beide groepen (4,8 %, $p = 0,95$) en een vrijwel identieke morbiditeit (6,3 % versus 5,8 % voor het diureticum voor een samengestelde eindpunt met myocardinfarct, cerebrovasculaire accidenten, plotse dood en andere overlijdens van cardiovasculaire oorsprong en hartdecompensatie) (figuur 1) heeft Adalat® Oros zijn nut bewezen op het vlak van evidence based medicine.

Wat de bloeddruk betreft, waren de resultaten duidelijk: 69 % van de patiënten bleef onder monotherapie, en de gemiddelde bloeddruk daalde van 173/99 mm Hg tot 138/82 mm Hg, overeenkomstig de aanbevelingen van het JNC Vi. De andere resultaten die met nifedipine werden behaald, waren al even overtuigend:

- ♦ 28 % ernstige bijwerkingen voor co-amilozide versus 25 % voor nifedipine ($p = 0,02$) (figuur 2);
- ♦ significant minder metabole bijwerkingen onder nifedipine (tabel 1).

Bovendien wordt de superioriteit van nifedipine duidelijk in een domein dat te weinig wordt onderzocht in studies bij hypertensiepatiënten. Prof. Giuseppe Mancina herinnerde eraan dat, aangezien het gaat om patiënten met meerdere risicofactoren, het zeer belangrijk is het optreden van nieuwe aandoeningen te voorkomen (figuur 3).

En ENCORE?

Kan atherosclerose, een multifactoriële aandoening, efficiënt worden behandeld met een combinatie van nifedipine en cerivastatine? Precies daarom werden de studies ENCORE I en ENCORE II opgestart. In ENCORE I wordt nifedipine GITS (30 tot 60 mg/dag) vergeleken met placebo, met cerivastatine 0,4 mg en met de combinatie nifedipine-cerivastatine bij 400 patiënten die in aanmerking kwamen voor een PTCA. De respectieve effecten van deze vier behandelingen voor endotheeldisfunctie zullen na 6 maanden worden geëvalueerd. In ENCORE II zullen 600 patiënten worden gerandomiseerd tot drie armen: cerivastatine 0,2 mg, cerivastatine 0,8 mg en de combinatie cerivastatine 0,8 mg-nifedipine 3060 mg gedurende 24 maanden. De patiënten zullen op anatomisch vlak worden geëvalueerd door intravasculaire echografie van het lumen van de arteriën.

“Hoewel het voorspelde cardiovasculaire risico na 5 jaar van de onderzochte groep 34 per 1.000 patiënt-jaren bedraagt, registreerden we slechts 17 accidenten per 1.000 patiënt-jaren, wat een winst met 50 % betekent!” (figuur 4)

(Prof. Morris Brown, Clinical Pharmacology Unit, Cambridge)

Conclusie

De commentaren van de specialisten zijn unaniem: nifedipine (Adalat® Oros) is een voorkeurspreparaat in de preventie van het cardiovasculaire risico bij hypertensiepatiënten.

“Men weet reeds jarenlang dat diuretica en bètablokkers bij patiënten met arteriële hypertensie een beschermend effect hebben op hart en bloedvaten. Dit effect werd pas sinds kort aangetoond voor de calciumantagonisten. De SystEur-studie heeft aangetoond dat nitrendipine beter was dan placebo in termen van cardiovasculaire preventie bij bejaarde hypertensiepatiënten (Lancet 1997;350:757-67). Heel recent heeft de INSIGHT-studie een behandeling op basis van nifedipine met langdurige afgifte vergeleken met een behandeling op basis van een diureticum: de incidentie van cardiovasculaire accidenten (overlijden, myocardinfarct, hartinsufficiëntie, cerebrovasculaire accidenten) was vergelijkbaar in beide groepen (Lancet 2000;356:366-72). Deze resultaten bevestigen de plaats van de calciumantagonisten als eerstelijns bloeddrukverlagende behandeling volgens de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie en de Internationale Vereniging voor Hypertensie (J Hypertens 1999;17: 151-83) en het Belgisch Hypertensiecomité.”

(Prof. Marc Leeman, Clinique d'Hypertension Artérielle et Service des Soins Intensifs, Hôpital Erasme, ULB, Brussel)

“Op het einde van deze studie, die betrekking had op hypertensiepatiënten ouder dan 55 jaar met minstens één aanvullende risicofactor, blijkt Adalat® Oros eenzelfde antihypertensieve werking (zoals verwacht) en vooral eenzelfde cardiovasculair preventieve werking te hebben als een diureticum, een therapeutische groep die door velen nog steeds wordt beschouwd als de referentie in de behandeling van arteriële hypertensie. De calciumantagonist met lange werkingsduur bevestigt op klinisch vlak beslist zijn eerstekeuze plaats bij medicamenteuze behandeling van arteriële hypertensie in associatie met een hoog tot zeer hoog cardiovasculair risico. Bovendien veroorzaakt Adalat® Oros minder metabole bijwerkingen dan het diureticum, hetgeen beslist een economische impact zal hebben; daarenboven wordt ook de nierfunctie van de met Adalat® Oros behandelde patiënten beter gevrijwaard; zo heeft deze langwerkende calciumantagonist ook interessante nierbeschermende eigenschappen, onafhankelijk van het antihypertensief effect. Ten slotte blijkt de tolerantie bij de diabetespatiënten (20 % van de studiepopulatie) vrij goed te zijn, met zelfs minder optreden van diabetes bij de aldus behandelde hypertensiepatiënten dan in de groep behandeld met het diureticum.”

(Prof. J.-M. Krzesinski, Afdeling Inwendige Geneeskunde - Nefrologie, CHU de Liège)

“De INSIGHT-studie, die nifedipine (Adalat® Oros) GITS vergeleek met de gouden standaard in de behandeling van hypertensie, nl. de combinatie hydrochlorothiazide-amiloride, heeft aangetoond dat nifedipine doeltreffend is in primaire preventie van cardiovasculaire en cerebrovasculaire complicaties van arteriële hypertensie. Nifedipine kan dus worden beschouwd als een geschikte eerstelijnsbehandeling in deze indicatie.”

(Prof. Morris Brown, Clinical Pharmacology Unit, Cambridge)

“De INSIGHT-studie heeft aangetoond dat een langwerkende calciumantagonist een plaats kan innemen in de eerstelijnsbehandeling van arteriële hypertensie, want het bekomen cardiovasculair preventief effect is identiek met dit van de klassieke behandeling met diuretica. In de nifedipinegroep ging dit positief effect overigens gepaard met minder ongewenste metabole effecten van het type hyperglycemie en hyperuricemie en met een lagere incidentie van perifere vaatlijden.”

(Prof. Denis Clement, UZ Gent)

“De duidelijkste boodschap van de INSIGHT-studie is dat in beide behandelingsgroepen nagenoeg identieke resultaten werden behaald in termen van prognose, zij het met minder uitgesproken - vooral metabole - bijwerkingen in de groep behandeld met de calciumantagonist. Dit loopt parallel met vroegere studies, met name bij diabetespatiënten, bij wie het erop aankomt de bloeddruk te verlagen tot onder 135/85 mm Hg.”

(Prof. Jan Staessen, UZ Gasthuisberg, KU Leuven)

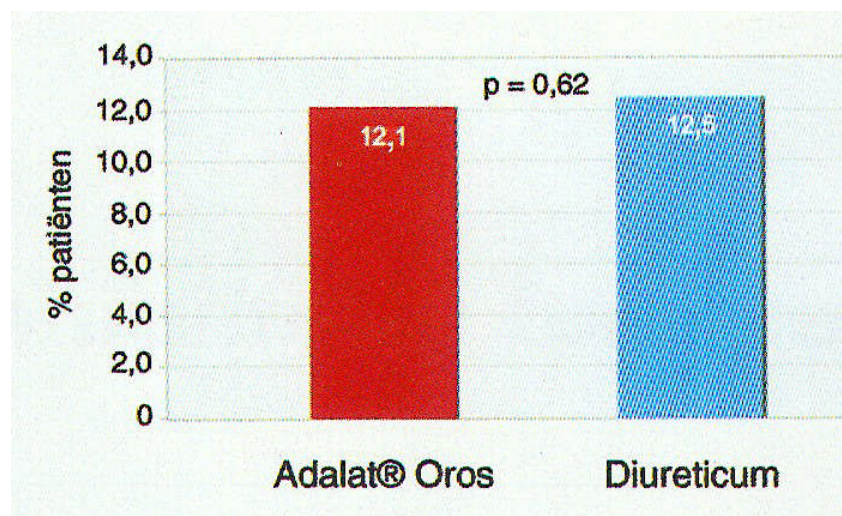
“INSIGHT heeft het nut van de optie van een behandeling met een calciumantagonist bij hoogrisicohypertensiepatiënten aangetoond; deze preparaten zijn dus een even waardevolle eerstekeuzebehandeling als diuretica, maar bieden bovendien het voordeel dat ze minder metabole bijwerkingen veroorzaken.”

(Dr. Robert Lins, ACZA Stuivenberg, Antwerpen)

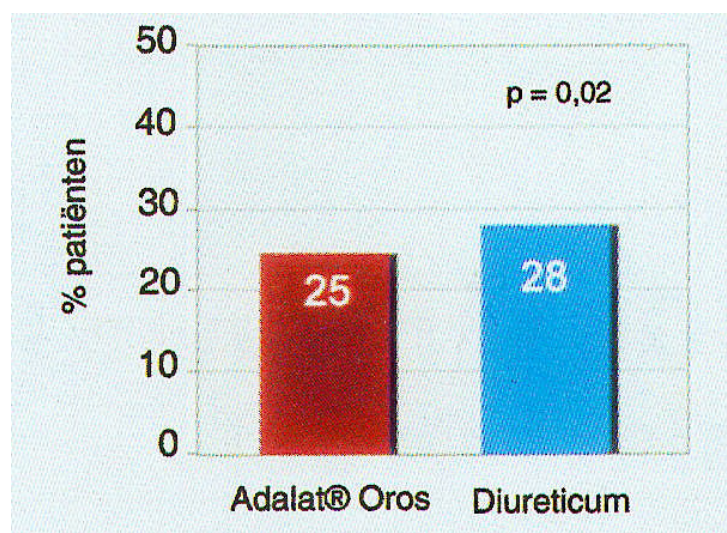
Tabel 1: Metabole bijwerkingen

	Adalat® Oros	Diureticum	p-waarde
Hypokaliëmie	1,9%	6,2%	< 0,0001
Hyponatrëmie	0,0%	1,9%	< 0,0001
Hyperlipidemie	4,0%	6,3%	< 0,0001
Hyperglycemie	5,6%	7,7%	0,001
Hyperuricemie	1,3%	6,4%	< 0,0001
Achteruitgang van de nierfunctie	1,8%	4,6%	< 0,0001

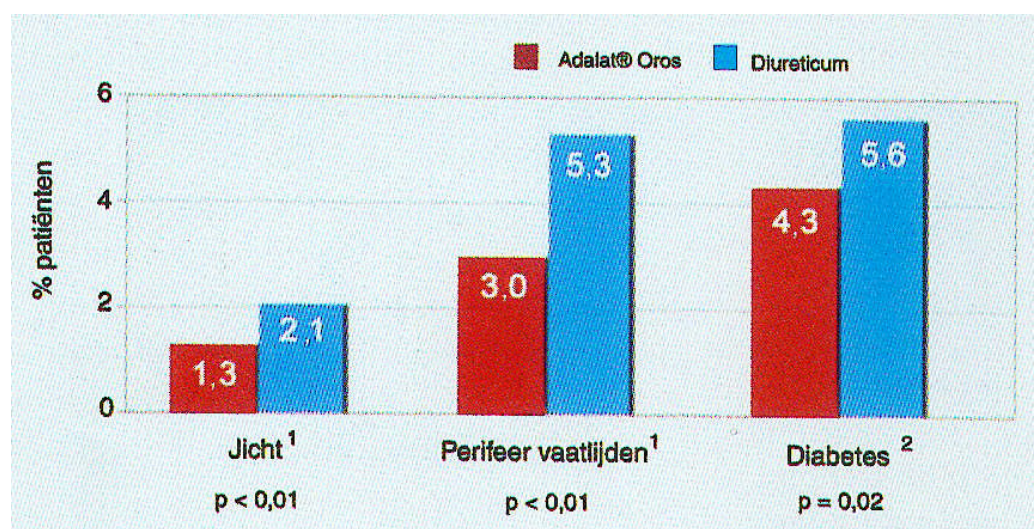
Figuur 1: Samengesteld eindpunt (som van de primaire en de secundaire eindpunten) van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ongeacht de oorzaak.



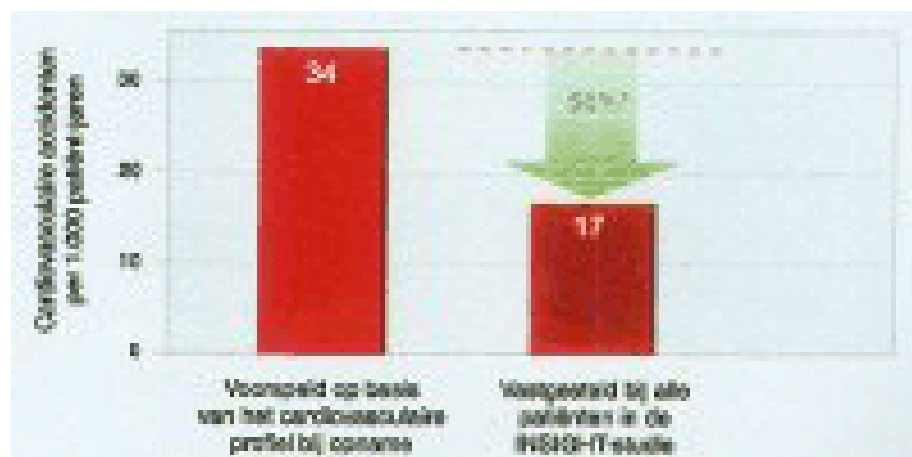
Figuur 2: Ernstige bijwerkingen.



Figuur 3: Optreden of wederoptreden van nieuwe aandoeningen.



Figuur 4: Nuttig effect van een behandeling in de INSIGHT-studie (geraamd op basis van het risico in de Framingham-studie).



Referenties

1. New horizons: refining treatment approaches in cardiovascular disease.
2. Bayer satellite symposium held during the XXIIInd Congress of the European Society of cardiology. Amsterdam, 28 aout 2000.
3. Gang et al. 'STONE study'- Shangai trial of nifedipine in the elderly. Journal of Hypertension 1996;14: 1237-45.
4. Zanchetti A et al. Antihypertensive affects of nifedipine. High Blood Pressure 1994; 3: 45-6.
5. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). Diabetes Care. 1999 Jul;22(7):1125-36.
6. Kendall MJ, Toescu V. The HOT Study. Hypertension Optimal Therapy. J Clin Pharm Ther. 1998 Apr;23(2):137-9.