

# ASCOT-resultaten overtuigen niet

EP Walma, S Thomas

In de ASCOT-BPLA-trial worden amlodipine en perindopril vergeleken met atenolol en het diureticum bendroflumethiazide; volgens de auteurs zouden de nieuwere bloeddrukmiddelen beter zijn dan de klassieke middelen.

De resultaten van het ALLHAT-onderzoek uit 2002 en het nieuwe ASCOT-BPLA-onderzoek lijken lijnrecht tegenover elkaar te staan.<sup>1,2</sup> De ALLHAT-onderzoekers concludeerden dat chloor-thalidon, eventueel aangevuld met atenolol, even goed werkt als amlodipine of lisinopril, terwijl de ASCOT-onderzoekers juist stellen dat met een calciumantagonist en een ACE-remmer betere resultaten geboekt worden dan met een bètablokker en een thiazidediureticum. De belangrijkste uitkomsten op grond waarvan deze conclusies worden getrokken zijn in beide trials dezelfde: hartinfarct + fatale coronairziekte, totale sterfte, CVA, hartfalen en nieuw gediagnosticeerde diabetes. Voor al deze uitkomsten werd in de ALLHAT-trial of geen verschil, of een verschil in het voordeel van het thiazidediureticum gevonden. In de ASCOT-trial is het precies andersom: in alle gevallen werd een beter resultaat bereikt met de combinatie van amlodipine en perindopril.

Beide onderzoeken zijn zeer grote gerandomiseerde trials met een looptijd van ongeveer 5 jaar: ALLHAT met 33.357 en ASCOT met 19.257 patiënten. ALLHAT was met 2956 cardiovasculaire events binnen de onderzoeksperiode en een dubbelblinde opzet aanzienlijk robuuster dan ASCOT met 903 events en een ongeblindeerde opzet. De sponsoring van ASCOT door Pfizer en Servier en hun aanwezigheid met 3 leden in de stuurgroep gedurende de hele looptijd van de trial bevordert a priori het vertrouwen in de onafhankelijkheid van de trial niet. De ALLHAT-trial werd daarentegen gefinancierd door de Amerikaanse overheid (National Heart, Lung and Blood Institute).

De gemiddelde systolische-bloeddrukdaling die werd bereikt met de nieuwere middelen was in de ALLHAT-trial 2 mmHg kleiner en in de ASCOT-trial 3 mmHg groter dan met de klassieke combinatie diureticum-bètablokker. Bij elkaar opgeteld is dat een verschil van 5 mmHg en hiermee is meteen het verschil in uitkomst tussen beide trials verklaard.

Het is niet juist om te concluderen dat het bloeddrukverlagende potentieel van de nieuwere middelen groter zou zijn dan van de klassieke. Bij de vergelijking van verschillende middelen dient ide-

aliter in beide groepen een gelijke gemiddelde bloeddrukdaling te worden bereikt om verschillen in uitkomsten te kunnen toeschrijven aan het type – en dus niet aan de dosis – bloeddrukverlagend middel. De doseerstappen in de ASCOT-trial waren kennelijk zo ongelukkig gekozen dat een relatief groot verschil in bloeddrukdaling tussen beide trialarmen ontstond hetgeen de interpreteerbaarheid van de eindresultaten bemoeilijkt. Verder is ook de vergelijking met atenolol erg ongelukkig omdat deze bètablokker uit de gratie is geraakt naar aanleiding van een recente meta-analyse.<sup>3</sup> Tot slot worden de ALLHAT-resultaten en niet de ASCOT-resultaten gesteund door gegevens uit 2 meta-analyses.<sup>4,5</sup>

De ASCOT-onderzoekers stellen dat het risico op het ontstaan van diabetes 40% hoger is met atenolol-thiazide dan met amlodipine-perindopril. Dit klinkt erger dan het is. In feite gaat de gemiddelde glucosebloedspiegel in de atenolol-thiazidegroep 0,2 mmol/l meer omhoog dan in de amlodipine-perindoprilgroep. Bij een nuchtere glucosegrenswaarde voor de diagnose diabetes van 7,0 mmol/l wordt deze in de loop van de 6 jaar durende trial overschreden door 8% van de patienten in de atenolol-thiazidegroep en 5% in de amlodipine-perindoprilgroep. Klinische gevolgen van dit kleine verschil in metabool neveneffect kunnen nooit groot zijn.

In wetenschappelijke publicaties wordt meestal zo neutraal mogelijk geformuleerd en zijn understatements gebruikelijker dan overstatements. Niets van dat al bij de auteurs van ASCOT. Zij schrijven suggestief en proberen de lezer te beïnvloeden. Onverdedigbaar is verder dat de enige trial waarvan bespreking in de discussieparagraaf absoluut onmisbaar is wegens de overeenkomstige vraagstelling en strijdige resultaten, grotere broer ALLHAT, wordt doodgezwegen! Hier treft zeker ook de redactie van de *Lancet* blaam. De farmaceutische industrie zal ongetwijfeld de resultaten van het ASCOT-onderzoek gepubliceerd in dit gerenommeerde tijdschrift breed gaan uitmeten. U bent gewaarschuwd.

De resultaten van de ASCOT-trial wegen niet op tegen het bestaande bewijs uit de ALLHAT-trial en de twee meta-analyses. Er is dan ook geen aanleiding om op grond van de ASCOT-resultaten het huidige medicatiebeleid bij hypertensie aan te passen.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam; dr. E.P. Walma en prof.dr. S. Thomas, huisartsen.

Correspondentie: e.walma@erasmusmc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Voor literatuurlijst: zie pagina 665.