

Startbehandeling van hypertensie: enkele recente publicaties

Lange tijd waren thiazidediuretica en aanverwanten eerste keuze voor de startbehandeling van hypertensie. De meeste actuele richtlijnen stellen geen voorkeursgeneesmiddel meer voor bij de opstart van een antihypertensieve behandeling of verkiezen andere geneesmiddelenklassen (ACE-inhibitoren of sartanen, calciumantagonisten) of zelfs combinatieproducten als initiële behandeling.

Nochtans blijft een thiazide een correcte keuze bij hypertensie. Een grote observationele studie uit het najaar van 2019 en een update in 2018 van een *Cochrane Review* over de startbehandeling van hypertensie leveren hiervoor verdere onderbouwing. Zowel op harde eindpunten als qua veiligheidsprofiel lijken de thiaziden zich minstens even goed te tonen als de andere klassen van antihypertensiva.

In deze studies werd initiële combinatietherapie niet onderzocht. De aanbevelingen hierover in de recente ESC-richtlijnen berusten niet op data uit gerandomiseerde onderzoeken.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz – Hypertensie. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

Lange tijd waren thiazidediuretica en aanverwanten eerste keuze voor de behandeling van hypertensie op basis van hun in vele placebogecontroleerde studies bewezen werkzaamheid op harde eindpunten, de uitgebreide gebruikservaring, hun milde ongewenste effecten en hun lage kostprijs. Andere geneesmiddelenklassen (ACE-inhibitoren, calciumantagonisten, β -blokkers, sartanen) hebben ondertussen ook hun werkzaamheid bewezen in deze indicatie in gerandomiseerde studies en er is met deze geneesmiddelen ook een ruime gebruikservaring opgebouwd. De kostprijs van deze middelen is ook gedaald. Hierdoor stellen de meeste actuele richtlijnen¹⁻³ geen voorkeursgeneesmiddel meer voor bij de opstart van een antihypertensieve behandeling of verkiezen ze andere geneesmiddelenklassen (ACE-inhibitoren of sartanen, calciumantagonisten) of zelfs combinatieproducten als initiële behandeling. Sommige artsen en patiënten ervaren de ongewenste effecten van de thiaziden en aanverwanten als minder goed aanvaardbaar.

Nochtans blijven volgens het BCFI thiaziden of aanverwanten een correcte keuze en zijn ze volgens sommige onafhankelijke EBM-bronnen zoals *La Revue Prescrire*⁴ en *Therapeutics Initiative*⁵ nog steeds de eerste keuze voor de opstart van een behandeling van ongecompliceerde hypertensie.

Observationele data

Eind 2019 werden in *The Lancet* de resultaten van een zeer grote “real-world” observationele studie over de startbehandeling van hypertensie gepubliceerd⁶. De studie verzamelde de gegevens van iets minder dan 5 miljoen patiënten die met een antihypertensieve behandeling startten uit 9 administratieve en medische databases. Iets meer dan de helft van de patiënten startte met een ACE-inhibitor en telkens 1/6 startte met een thiazide (voornamelijk hydrochloorthiazide), een calciumantagonist of een sartaan. Voor alle 3 de primaire eindpunten (acuut myocardinfarct, cerebrovasculair accident en ziekenhuisopname wegens hartfalen) was de incidentie bij de thiazidegebruikers na een mediane follow up van meer dan 2 jaar significant lager dan bij de gebruikers van een ACE-inhibitor. Verder waren er geen significante verschillen tussen de verschillende geneesmiddelenklassen, met uitzondering voor de niet-dihydropyridine calciumantagonisten (die slechts bij 3% van de geïncludeerde patiënten gestart werden) die zich op alle eindpunten significant slechter toonden dan de andere klassen. De auteurs maakten ook een analyse van de veiligheid van de verschillende klassen en kwamen tot de conclusie dat het veiligheidsprofiel van de thiaziden opvallend beter was dan dat van de ACE-inhibitoren. In hun conclusies stellen de auteurs dat de resultaten van hun studie over het algemeen de

gelijkwaardigheid tussen de verschillende antihypertensiva lijken te bevestigen, maar toch ook superioriteit van de thiaziden ten opzichte van de ACE-inhibitoren (en inferioriteit van de non-dihydropyridine calciumantagonisten ten opzichte van de andere klassen) aantonen.

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies

Hoewel er veel RCT's zijn die de werkzaamheid van de verschillende antihypertensiva onderzochten ten opzichte van placebo of ten opzichte van elkaar, bieden ook zij geen eenduidig antwoord op de vraag welk geneesmiddel de beste keuze is voor het opstarten van een antihypertensieve behandeling. In de meeste van deze studies werden immers niet enkel patiënten met een recente diagnose van hypertensie geïnccludeerd, maar ook patiënten met een bestaande en reeds behandelde hypertensie.

Een in 2018 geüpdatete *Cochrane Review*⁷, specifiek over de startbehandeling van hypertensie, beperkte zich tot gerandomiseerde placebogecontroleerde studies en vond dat de evidentie voor een gunstig effect in deze situatie het grootst was voor laaggedoseerde thiazidediuretica, waarmee ook de meeste studies (8) voorhanden waren. Ook de ACE-inhibitoren toonden zich op alle eindpunten (totale mortaliteit, totaal aantal cardiovasculaire events, acuut myocardinfarct en CVA) significant beter dan placebo, maar de kwaliteit van de evidentie wordt als lager ingeschat, mede door een beperkter aantal studies waarin ze met placebo vergeleken worden. Hooggedoseerde thiazidediuretica, β -blokkers en calciumantagonisten toonden zich niet op alle eindpunten significant beter dan placebo en met sartanen werden geen placebogecontroleerde studies gevonden in deze indicatie.

Hoewel het opzet van deze *Cochrane Review* directe vergelijking tussen de verschillende klassen niet toelaat, concluderen de auteurs toch dat een laaggedoseerd thiazide de eerste keuze startbehandeling zou moeten zijn bij de meeste patiënten met essentiële ongecompliceerde hypertensie.

Relatieve Risico's (met 95%BI) versus placebo voor de verschillende antihypertensiva als startbehandeling van hypertensie (Cochrane Wright 2018 ⁷)					
	N/n*	Totale mortaliteit	Totaal aantal CV events	Coronaire hartziekte	CVA
Lage dosis thiaziden	8 19.874	0,89 (0,82 tot 0,97)	0,70 (0,64 tot 0,76)	0,72 (0,61 tot 0,84)	0,68 (0,60 tot 0,77)
Hoge dosis thiaziden	11 19.839	0,90 (0,76 tot 1,05)	0,72 (0,63 tot 0,82)	1,01 (0,85 tot 1,20)	0,47 (0,37 tot 0,61)
β -blokkers	5 9.313	0,96 (0,86 tot 1,07)	0,89 (0,81 tot 0,98)	0,90 (0,78 tot 1,03)	0,83 (0,72 tot 0,97)
Calcium-antagonisten	1 4.695	0,86 (0,68 tot 1,09)	0,71 (0,57 tot 0,87)	0,77 (0,55 tot 1,09)	0,58 (0,41 tot 0,84)
ACE-inhibitoren	3 6.002	0,83 (0,72 tot 0,95)	0,76 (0,67 tot 0,85)	0,81 (0,70 tot 0,94)	0,65 (0,52 tot 0,82)
Sartanen	0 0				

* N = aantal studies, n = aantal patiënten
 Waarden in vet: statistisch significante verschillen ($p < 0,05$)

Conclusie

Bovenstaande 2 publicaties lijken de thiaziden opnieuw naar voor te schuiven als eerste keuze-geneesmiddelen voor de startbehandeling van ongecompliceerde hypertensie. Hun opzet (gebruik van observationele gegevens die bovendien niet specifiek voor dit onderzoek verzameld werden in de *Lancet*-studie, gebrek aan directe vergelijkingen in de *Cochrane Review*) laat echter niet toe de conclusie te trekken dat thiaziden en aanverwanten beter zouden scoren dan de andere antihypertensiva op harde eindpunten.

Wel kan hieruit geconcludeerd worden dat de thiaziden een minstens even goede keuze zijn als de ACE-inhibitoren, calciumantagonisten of sartanen. Het standpunt van het BCFI, dat een thiazide of aanverwante een correcte keuze is voor de behandeling van ongecompliceerde hypertensie, wijzigt niet.

Addendum: Combinatietherapie als startbehandeling

Bovenstaande studies onderzochten de plaats van combinatietherapie als startbehandeling voor hypertensie niet. Volgens de meest recente richtlijnen wordt initiële combinatietherapie aanbevolen voor sommige (Amerikaanse richtlijn¹) tot zelfs zo goed als alle patiënten (Europese richtlijn²). De auteurs van beide richtlijnen geven echter toe dat hun aanbevelingen over combinatietherapie niet op data uit gerandomiseerde studies berusten. De auteurs van de recente NICE-richtlijn over hypertensie (2019) stellen op basis van dezelfde gegevens als hun Amerikaanse en Europese collega's dat er onvoldoende evidentie is om combinatietherapie aan te bevelen als initiële behandeling³.

Dit wordt bevestigd in een update in 2020 van een *Cochrane Review*, die geen enkele gerandomiseerde studie vond waarin combinatietherapie als startbehandeling voor hypertensie werd vergeleken met monotherapie⁸. De auteurs moesten zich dus behelpen met de resultaten van niet vooraf gespecificeerde subgroepen uit 3 relatief kleine gerandomiseerde studies combinatietherapie versus monotherapie (568 patiënten in totaal). De auteurs concluderen dan ook dat er onvoldoende gegevens zijn om een conclusie te trekken over de werkzaamheid van initiële combinatietherapie ten opzichte van monotherapie voor de behandeling van hypertensie. Ook het BCFI is deze mening toegedaan (zie Folia maart 2019).

Specifieke bronnen

1 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.000000000000065>

2 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Via <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)

3 National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline 136. Published 28 August 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng136

4 Rédaction Prescrire. Hypertension artérielle essentielle chez un adulte : premiers traitements *Premiers Choix Prescrire*. Actualisation: avril 2019. www.prescrire.org

5 Therapeutics Initiative. Using best evidence for the management of hypertension *Therapeutics Letter* n° 106, May-June 2017. <https://www.ti.ubc.ca/2017/09/15/106-using-best-evidence-management-hypertension/>

6 Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet* 2019;394:1816-26. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32317-7

7 Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. doi: 10.1002/14651858.CD001841.pub3

8 Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD010316. doi: 10.1002/14651858.CD010316.pub3

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.