

Combinatie- of monotherapie voor de behandeling van hypertensie?

- **Klinische vraag** Wat is het bijkomend bloeddrukverlagende effect van een combinatietherapie van twee antihypertensiva (thiazide, bèta-blokker, calciumantagonist of ACE-inhibitor) in vergelijking met een monotherapie of met een dosisverdubbeling van hetzelfde antihypertensivum?
- **Achtergrond** De aanbevolen medicamenteuze starttherapie voor patiënten met hypertensie is een lage dosis thiazidediureticum¹. Vaak wordt hiermee de streefbloeddruk niet bereikt en is een dosisverhoging of de associatie met een ander antihypertensivum noodzakelijk. De meta-analyse van Law et al. toonde aan dat een combinatietherapie waarschijnlijk de voorkeur geniet^{2,3}. Verdere onderbouwing is echter noodzakelijk en het staat nog niet vast welke combinaties van antihypertensiva superieur zijn.

Duiding
P. De Cort

Referentie
Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Collaboration en EMBASE van 1966 tot maart 2008
- websites van de Food and Drug Administration en de farmaceutische industrie
- handmatig nakijken van referentielijsten van gevonden artikelen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: alle placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies met factorial design waarbij men minstens twee van de vier belangrijkste klassen van antihypertensiva (thiazide, bèta-blokker, ACE-inhibitor, calciumantagonist) onderzocht
- exclusiecriteria: studieduur minder dan twee weken, geen placebogroep, geen randomisatie
- 42 RCT's geïncludeerd (n=10698) van de initieel 778 gevonden artikelen
- tien studies met thiazide + bèta-blokker, tien met thiazide + ACE-inhibitor, vijf met thiazide + calciumantagonist, twee met bèta-blokker + ACE-inhibitor, zes met bèta-blokker + calciumantagonist, negen met calciumantagonist + ACE-inhibitor.

Bestudeerde populatie

- patiënten uit ambulante hypertensieklinieken, gemiddelde leeftijd tussen 46 en 71 jaar, systolische bloeddruk vóór behandeling tussen 136 en 173 mmHg en diastolische bloeddruk tussen 84 en 110 mmHg, reeds vier tot twaalf weken in behandeling voor hypertensie
- meestal met essentiële, niet-gecompliceerde hypertensie, zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, CVA, diabetes of nierziekte.

Uitkomstmeting

- gemiddelde bloeddrukdaling van elke geneesmiddelenklasse afzonderlijk, van de dubbele standaarddosis van elke geneesmiddelenklasse en van elke combinatie van twee geneesmiddelenklassen

- vergelijking van de waargenomen en de voorspelde bloeddrukdaling van elke combinatietherapie
- verhouding van de waargenomen versus de voorspelde bijkomende bloeddrukdaling van de combinatie van twee antihypertensiva in vergelijking met één antihypertensivum
- verhouding van de waargenomen versus de voorspelde bijkomende bloeddrukdaling van de combinatie van twee antihypertensiva in vergelijking met een dubbele dosis van één antihypertensivum.

Resultaten

- gemiddelde systolische bloeddrukdaling met een thiazide: 7,3 mmHg in monotherapie en 14,6 mmHg in combinatie met een ander geneesmiddel; met een bèta-blokker: resp. 9,3 mmHg en 18,9 mmHg; met een ACE-inhibitor resp. 6,8 mmHg en 13,9 mmHg; met een calciumantagonist resp. 8,4 mmHg en 14,3 mmHg
- de waargenomen bloeddrukdaling kwam goed overeen met de voorspelde bloeddrukdaling van elke combinatietherapie
- de verhouding van de waargenomen versus de voorspelde bijkomende bloeddrukdaling van de combinatie van twee antihypertensiva in vergelijking met één antihypertensivum was gemiddeld 1,01 (95% BI van 0,90 tot 1,12)
- de verhouding van de waargenomen versus de voorspelde bijkomende bloeddrukdaling van de combinatie van twee antihypertensiva in vergelijking met een dubbele dosis van één antihypertensivum was gemiddeld 0,22 (95% BI van 0,19 tot 0,25).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat men het bloeddrukverlagende effect van een combinatietherapie van twee antihypertensiva kan voorspellen aan de hand van hun additieve effect. Het extra bloeddrukverlagende effect van een combinatietherapie is ongeveer vijf maal groter dan de dubbele dosis van elk geneesmiddel afzonderlijk.

Financiering: geen.

Belangenconflicten: drie van de vijf auteurs zijn betrokken bij de ontwikkeling van een combinatiepil voor de preventie van cardiovasculaire ziekte.

1. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61.
2. De Cort P. Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties. *Minerva* 2005;4(4):55-7.
3. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.
4. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
5. Azizi M, Chatellier C, Guyene TT, et al. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonist on blood pressure and renin release in sodium depleted normotensives. *Circulation* 1995;92:825-34.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.

Methodologische beschouwingen

De literatuurzoektocht en de selectie van artikelen (door twee onafhankelijke onderzoekers) lijkt correct te zijn verlopen. Door het ontbreken van een **funnel plot** was het niet mogelijk om te controleren op publicatiebias. Over de kwaliteit van de geïncludeerde studies vermelden de auteurs niets. Bij het bekijken van de overzichtstabel valt meteen op dat het in meer dan de helft van de gevallen gaat om kleine studies (17 studies met minder dan 50 patiënten). Daardoor zijn de resultaten van een zestal studies met meer dan 500 patiënten waarschijnlijk doorslaggevend voor het resultaat van de meta-analyse. Bovendien gaat het vaak om niet-recente studies met een korte follow-up. **Forest plots** zijn echter afwezig, waardoor we het gewicht van elke studie afzonderlijk niet kunnen beoordelen. Een overzichtstabel met de basiskenmerken van de geïncludeerde patiënten ontbreekt. De auteurs besteedden terecht veel aandacht aan de wiskundige berekeningen van de verschillende uitkomstmaten. Ze voerden geen systematische heterogeniteitsanalyse uit, maar gebruikten wel een random effects model. We kunnen besluiten dat deze meta-analyse veel methodologische beperkingen heeft.

Resultaten in perspectief

Slechts één kleine (n=47), vergelijkende studie tussen bèta-blokkers en ACE-inhibitoren dateert van na 2000. Het gaat dus meestal om placebogecontroleerde studies met patiënten zonder cardiovasculaire complicaties, diabetes of nierlijden, die op één uitzondering na, gerekruteerd zijn in de tweede lijn. Om dezelfde reden komen de sartanen niet aan bod in de meta-analyse. Het voordeel hiervan is dat men met een relatief homogene gezonde groep hypertensiepatiënten kan focussen op het louter bloeddrukverlagende effect van een antihypertensieve behandeling. Deze meta-analyse toont een duidelijk verschil aan tussen monotherapie en placebo voor de standaarddosissen van thiazide, bèta-blokker, ACE-inhibitor en calciumantagonist. Als gevolg van onder andere de heterogeniteit van de gebruikte dosissen, laat deze studie echter niet toe om een verschil aan te tonen in bloeddrukverlagend effect tussen de verschillende geneesmiddelenklassen. Dat het effect van een combinatietherapie van twee middelen gelijk is aan de gecorrigeerde som van het effect van beide middelen afzonderlijk, is een bevestiging van de resultaten van de meta-analyse van Law et al.^{2,3}. Met behulp van de gegevens van deze laatste meta-analyse konden Wald et al. ook berekenen dat het extra bloeddrukverlagende effect van een combinatietherapie ongeveer vijf maal groter is dan de dubbele dosis van elk geneesmiddel afzonderlijk. In de meta-analyse van Law et al. bleek verder dat een halvering

van de standaarddosis resulteert in een vermindering van slechts één vijfde aan werkzaamheid, maar met een 80% reductie van de ongewenste effecten (tenminste voor thiazide en calciumantagonisten). Wald et al. onderzochten jammer genoeg geen ongewenste effecten.

Met deze mathematische studie kunnen we niet achterhalen wat het klinische effect is van deze bloeddrukreducties. Daarvoor is de behandelingsduur van de geïncludeerde studies trouwens ook veel te kort (max. twaalf weken), wat dan weer als voordeel heeft dat de studie-uitval, een belangrijke foutenbron bij langetermijnstudies, zeer laag is. Dat een daling van de bloeddruk rechtstreeks en onafhankelijk gecorreleerd is aan een verbetering van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, is reeds voldoende aangetoond⁴. Ook is beschreven dat voor sommige antihypertensiva een supplementaire werking kan verwacht worden in het geval van hypertensie met co-morbiditeit⁵. De nieuwste meta-analyse van Law et al.⁶ toonde bovenop het bloeddrukverlagende effect, een bijkomend effect aan in het voordeel van de bèta-blokkers voor de vermindering van cardiovasculaire accidenten bij patiënten na een hartinfarct (29% met 95% BI van 22% tot 34% t.o.v. 15% met 95% BI van 11% tot 19% met andere antihypertensiva) en een bijkomend kleiner effect in het voordeel van de calciumantagonisten voor preventie van beroerte (RR 0,92; 95% BI van 0,85 tot 0,98). Law et al. onderzochten ook het additieve klinische effect van de combinatietherapie van lage dosissen van drie bloeddrukverlagende middelen. Bij patiënten tussen 60 en 69 jaar met een diastolische bloeddruk van 90 mmHg of een systolische bloeddruk van 150 mmHg, verminderde het risico van coronaire hartziekten met 45% en van beroerte met 60% versus resp. 25% en 35% voor monotherapie met de standaarddosis van één geneesmiddel.

Voor de praktijk

De herziene Belgische aanbeveling 'hypertensie' raadt aan om voor de behandeling van patiënten met hypertensie zonder co-morbiditeit te starten met een laaggedoseerd thiazide(-like) diureticum. Als tweede optie of als associatie met een diureticum zijn bèta-blokkers, ACE-inhibitoren/sartanen of calciumantagonisten aangewezen, rekening houdende met de co-morbiditeit, contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en kosten (**GRADE 1**)¹. De hier besproken meta-analyse ondersteunt deze aanbeveling.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse van niet-recente studies toont aan dat een combinatie van antihypertensiva (thiaziden, bèta-blokkers, calciumantagonisten en ACE-inhibitoren) meer bloeddrukverlaging geeft dan een dosisverdubbeling van één van deze middelen bij patiënten zonder cardiovasculaire co-morbiditeit, maar met blijvende hypertensie onder monotherapie. Omwille van methodologische beperkingen zijn de resultaten van deze meta-analyse echter minder betrouwbaar.