

Diureticum nog steeds eerste keuze bij de opstart van een bloeddrukverlagend geneesmiddel?

Referentie

Reinhart M, Puil D, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD008161.pub3

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect op sterfte, morbiditeit en studie-uitval van eerstekeusdiuretica (thiaziden, thiazide-achtigen, lisdiuretica) versus andere geneesmiddelenklassen voor de initiële behandeling van hypertensie?

Achtergrond

De netwerkmeta-analyse van Psaty (2003) toonde met een hoge graad van bewijskracht aan dat laaggedoseerde (thiazide) diuretica de beste eerstekeusbehandeling zijn voor arteriële hypertensie (1,2). Een systematische review van de Cochrane Collaboration verzamelde in 2018 alle placebogecontroleerde RCT's over de behandeling van hypertensie en bevestigde nogmaals de superioriteit van een lage dosis thiazide-diureticum (3,4). In de duiding noemde Minerva dit de 'ultieme studie' omdat we placebogecontroleerd onderzoek over de medicamenteuze behandeling van hypertensie wegens ethische redenen niet meer als mogelijk beschouwden. Een recente Cochrane systematische review onderzocht opnieuw het bewijs over het effect van eerstekeusdiuretica versus andere geneesmiddelenklassen voor de behandeling van hypertensie (5).

Samenvatting

Methodologie

Cochrane systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Hypertension Specialized Register tot juni 2022
- CENTRAL, MEDLINE, Embase, tot maart 2021
- referentielijsten van gevonden studies
- contacteren van auteurs voor additionele studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's met minstens 1 jaar follow-up die eerstekeusdiuretica (thiaziden, thiazide-achtigen of lisdiuretica) *head-to-head* vergeleken met andere initiële behandelingen voor hypertensie (bèta-blokkers, calciumantagonisten, alfa-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, directe renine-inhibitoren, centraal werkende antihypertensiva) met gegevens over mortaliteit en morbiditeit die volgens intention-to-treat geanalyseerd konden worden
- exclusiecriteria: studies zonder gegevens over de primaire uitkomstmaten (*zie verder*)
- uiteindelijke inclusie van 20 studies met meestal >500 deelnemers waarvan 9 studies met >1000 en 1 studie (ALLHAT-studie) met 40 000 deelnemers; 15 studies vergeleken thiaziden (meestal hydrochlorothiazide) en 5 studies vergeleken thiazide-achtigen (chloortalidon of indapamide) met calciumantagonisten (N=8), bèta-blokkers (n=6), ACE-inhibitoren (N=5), alfa-blokkers

(N=3), sartanen (N=2), directe renine-inhibitoren (N=1) en centraal werkende antihypertensiva (N=1).

Bestudeerde populatie

- totale inclusie van 90 000 deelnemers, in de meeste studies zowel mannen als vrouwen (in 5 studies alleen mannen), van middelbare leeftijd (meestal gemiddeld 50 tot 60 jaar), met primaire hypertensie (gedefinieerd als een bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg in rust tijdens twee opeenvolgende conventionele metingen*, eventueel met comorbiditeit of cardiovasculaire risicofactoren (zoals type 2-diabetes).

* met kwik- of draagbare oscillometrische manometer met manchette op ontblote gebogen bovenarm bij rust in zittende houding

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - globale mortaliteit
 - aantal patiënten met minstens 1 ernstig ongewenst effect
 - aantal deelnemers met minstens 1 van de volgende cardiovasculaire gebeurtenissen: CVA, coronaire hartziekte (plotse dood, fataal en niet-fataal myocardinfarct), hospitalisatie of overlijden door congestief hartfalen, andere vasculaire gebeurtenissen zoals geruptureerd aneurysma (dus geen angina pectoris, TIA, revascularisatieprocedures of hypertensieve crisis)
 - fataal en niet-fataal CVA
 - coronaire hartziekten: fataal en niet-fataal myocardinfarct, plotse dood
 - mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen
 - elke studie-uitval wegens ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten:
 - percentage patiënten waarbij de dosis moet opgedreven of een 2^{de} of 3^{de} antihypertensivum moet toegevoegd worden
 - percentage patiënten dat moet switchen naar een ander antihypertensivum
 - systolische en diastolische bloeddruk na 1 jaar behandeling
- dichotome uitkomsten werden uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% BI; continue uitkomsten werden uitgedrukt in gemiddeld verschil (MD) met 99% BI
- men definieerde milde hypertensie als een bloeddruk 140-159/90-99 mmHg, matige hypertensie 160-179/100-109 mmHg en ernstige hypertensie $\geq 180/110$ mmHg.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in globale mortaliteit tussen eerstekeusdiuretica enerzijds en bèta-blokkers (N=5), calciumantagonisten (N=7), ACE-inhibitoren (N=3) en alfa-blokkers (N=1) anderzijds (matige kwaliteit van bewijs)
 - geen verschil in aantal patiënten met minstens 1 ernstig ongewenst effect tussen eerstekeusdiuretica en calciumantagonisten (N=2) (lage kwaliteit van bewijs)
 - **minder** deelnemers die minstens 1 cardiovasculaire gebeurtenis doormaken met eerstekeusdiuretica versus alfa-blokkers (*RR 0,74 met 95% BI van 0,69 tot 0,80*; N=2; matige kwaliteit van bewijs), bèta-blokkers (*RR 0,88 met 95% BI van 0,78 tot 1,00*; N=4; matige kwaliteit van bewijs) en calciumantagonisten (*RR 0,93 met 95% BI van 0,89 tot 0,98*; N=6; matige kwaliteit van bewijs), maar niet versus ACE-inhibitoren (N=6; matige kwaliteit van bewijs)
 - **minder** fataal en niet-fataal CVA met eerstekeusdiuretica en alfa-blokkers (N=2; matige kwaliteit van bewijs) versus ACE-inhibitoren (*RR 0,89 met 95% BI van 0,80 tot 0,99*; N=3; matige kwaliteit van bewijs), maar niet versus bèta-blokkers (N=4; lage kwaliteit van bewijs), calciumantagonisten (N=6; matige kwaliteit van bewijs)

- geen verschil in coronaire hartziekten tussen eerstekeusdiuretica enerzijds en bèta-blokkers (N=4; lage kwaliteit van bewijs), calciumantagonisten (N=6; matige kwaliteit van bewijs), ACE-inhibitoren (N=3; matige kwaliteit van bewijs) en alfa-blokkers (N=2; matige kwaliteit van bewijs) anderzijds
- **minder** mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen met eerstekeusdiuretica versus alfa-blokkers (*RR 0,51 met 95% BI van 0,45 tot 0,58*; N=1; matige kwaliteit van bewijs) en calciumantagonisten (*RR 0,74 met 95% BI van 0,66 tot 0,82*; N=6; matige kwaliteit van bewijs), maar niet versus bèta-blokkers (N=1; lage kwaliteit van bewijs) en ACE-inhibitoren (N=2; matige kwaliteit van bewijs)
- minder studie-uitval door ongewenste effecten met eerstekeusdiuretica versus bèta-blokkers (*RR=0,78 met 95% BI van 0,71 tot 0,86*; N=5; matige kwaliteit van bewijs), calciumantagonisten (*RR=0,81 met 95% BI van 0,75 tot 0,88*; N=7; lage kwaliteit van bewijs), ACE-inhibitoren (*RR=0,73 met 95% BI van 0,64 tot 0,84*; N=3; matige kwaliteit van bewijs) en alfa-blokkers (*RR=0,70 met 95% BI van 0,54 tot 0,89*; N=3; lage kwaliteit van bewijs)
- er zijn onvoldoende gegevens voor een vergelijking tussen eerstekeusdiuretica enerzijds en sartanen, renine-inhibitoren en centraal werkende antihypertensiva anderzijds
- **secundaire uitkomstmaten**
 - statistisch significant meer nood aan opdrijven van de dosis of toevoegen van een 2^{de} of 3^{de} antihypertensivum met eerstekeusdiuretica versus bèta-blokkers, maar deze nood was lager met eerstekeusdiuretica versus calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en alfa-blokkers
 - statistisch significant minder nood aan switchen naar een ander antihypertensivum met eerstekeusdiuretica versus alfa-blokkers
 - na 1 jaar was er meer systolische bloeddrukverlaging met eerstekeusdiuretica versus bèta-blokkers (MD -2,94 met 99% BI van -3,58 tot -2,29; N=5), calciumantagonisten (MD -1,36 met 99% BI van -1,80 tot -0,92; N=7), ACE-inhibitoren (MD -2,39 met 99% BI van -2,93 tot -1,86; N=4) en alfa-blokkers (MD -3,01 met 99% BI van -3,65 tot -2,37; N=2)
 - na 1 jaar was er meer diastolische bloeddrukverlaging met eerstekeusdiuretica versus ACE-inhibitoren (MD -0,37 met 99% BI van -0,67 tot -0,07; N=4), maar was er een toename in diastolische bloeddruk met eerstekeusdiuretica versus calciumantagonisten (MD 0,47 met 99% BI van 0,20 tot 0,73; N=7).

Conclusie van de auteurs

Wanneer ze gebruikt worden als eerstekeusgeneesmiddelen voor de behandeling van hypertensie geven thiaziden en thiazide-achtige diuretica in vergelijking met bètablokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en alfa-blokkers waarschijnlijk geen daling van de mortaliteit maar mogelijk wel een daling van sommige andere uitkomsten zoals cardiovasculaire gebeurtenissen en uitval wegens ongewenste effecten.

Financiering van de studie

Geen financiering vermeld.

Belangenconflicten auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze Cochrane systematische review is methodologisch correct uitgevoerd volgens de richtlijnen van het Cochrane handboek (6). Alleen RCT's met een head-to-head vergelijking tussen een eerstekeusdiureticum en een ander antihypertensivum als initiële behandeling voor hypertensie

kwamen in aanmerking. Een ander belangrijk inclusiecriteria was het kunnen beschikken over intention-to-treatgegevens. Auteurs werden gecontacteerd wanneer er gegevens ontbraken. Voor de meeste studies was er een onduidelijk risico van selectiebias wegens onvoldoende gegevens over randomisatie en concealment of allocation. Voor minder dan een kwart van de studies was er een duidelijke blinding van deelnemers en artsen. Anderzijds was er voor meer dan een kwart van de studies een hoog risico van performance bias door afwezigheid van blinding. Ook blinding van effectbeoordelaars was duidelijk in slechts de helft van de geïncludeerde studies. Voor meer dan een kwart van de studies was er een hoog risico van attrition bias door de hoge studie-uitval. Interessant is dat de onderzoekers twee bijkomende bronnen van bias evalueerden. Van de 20 geïncludeerde studies werden er 12 duidelijk gesponsord door de farmaceutische firma van de molecule waarmee het eerstekeusdiureticum vergeleken werd, wat de onderzoekers als een hoog risico van bias beschouwden. Ook ging men na in hoeverre het studieprotocol een verschil toeliet in het toevoegen van extra medicatie om de bloeddrukdaling te optimaliseren (*stepped care*) in de groep die eerstelijnsdiuretica kreeg en de groep die initieel een ander antihypertensivum kreeg. Voor 7 studies kon men een inconsistent gebruik van bijkomende antihypertensiva vaststellen. De onderzoekers zagen dit als een belangrijke bron van bias omdat men hierdoor de reële winst van diuretica kon maskeren. Omdat de meeste studies een hoog risico hadden van bias door sponsoring of door verschillen in toegevoegde medicatie, alsook van performance of attrition bias kon men aan geen enkel resultaat een hoge zekerheid van bewijs toekennen. Voor resultaten met een belangrijke statistische heterogeniteit ($I^2 > 50\%$) voorzag men sensitiviteitsanalyses (kleine versus grote studies, wel of geen supplementaire medicatie, gebruikte dosis thiaziden). Dat leverde geen substantiële veranderingen in de resultaten op.

Bespreking van de resultaten

De belangrijkste bevinding van deze studie is dat eerstekeusdiuretica voor geen enkele primaire uitkomstmaat minder goed scoorden dan andere antihypertensiva bij een initieel gebruik. In vergelijking met alfablokkers, bèta-blokkers en calciumantagonisten waren er bovendien minder cardiovasculaire gebeurtenissen. En in vergelijking met ACE-inhibitoren minder fatale en niet-fatale CVA's. De resultaten hebben echter alleen betrekking op thiaziden (meestal hydrochlorothiazide) en thiazide-achtigen (chlorthalidon en indapamide). Alhoewel de auteurs initieel planden om ook het belang van furosemide te onderzoeken als eerstelijnsbehandeling voor hypertensie, vonden ze hierover slechts één enkele publicatie. Dit is eigenlijk niet verwonderlijk want lisdiuretica worden in richtlijnen niet beschouwd als eerstekeusantihypertensiva. Hoewel men nergens duidelijk vermeldt wat bedoeld wordt met een 'lage dosis' thiazide, mogen we ervan uitgaan dat het waarschijnlijk gaat om de helft van een standaarddosis (voor chloortalidon is dat dan 25 mg/2) (7). In drie oudere studies (1982-87) gebruikte men hoge dosissen thiazide (telkens in vergelijking met een bèta-blokker), in navolging van de toen bestaande richtlijnen. Mogelijk bestaat er tussen de studies een verschil in comorbiditeit (in de grootste studie, de ALLHAT-studie, had 40% type 2-diabetes). Er ontbreken jammer genoeg subgroepanalyses die de voor- of nadelen van een specifiek antihypertensivum op comorbiditeit onderzoeken. Evenmin kan men besluiten of de resultaten het rechtstreeks gevolg zijn van een daling van de systolische en/of de diastolische bloeddruk.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De NHG richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement, laatste aanpassing: sept 2024' vermeldt bij medicatiekeuze voor bloeddrukbehandeling zowel diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten als bèta-blokkers omdat ze een even groot bloeddrukverlagend effect hebben en allemaal bruikbaar zijn bij bloeddrukbehandeling (8). Er wordt wel aanbevolen om ook cardiovasculaire morbiditeit mee te betrekken bij de keuze. En verder bevelen ze aan om te starten met monotherapie als de systolische bloeddruk relatief laag is (<150 mmHg) en/of bij oudere en kwetsbare patiënten. Ebpnet.be, citeert de Domus medica richtlijn van 2009 momenteel in herziening: 'Bij hypertensiepatiënten zonder comorbiditeit is de eerste keus een laag gedoseerd thiazide(-achtig) diureticum. Als tweede optie of als associatie met een diureticum zijn bètablokkers, ACE-inhibitoren/sartanen of een calciumantagonist aangewezen (GRADE 1A)' (9).

Besluit van Minerva

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit vergeleek het effect van een laag gedoseerd thiazide(-achtig) diureticum als initiële eerstekeusbehandeling voor hypertensie met andere klassen van antihypertensiva. Er kon geen verschil in globale mortaliteit aangetoond worden. Laag gedoseerde thiazide(-achtige) diuretica gingen wel gepaard met minder cardiovasculaire gebeurtenissen en moesten minder gestopt worden wegens ongewenste effecten. Of deze bevindingen te veralgemenen zijn naar patiënten met comorbiditeit is met deze studie niet duidelijk. De meeste geïnccludeerde studies hadden een hoog risico van bias op een of meerdere domeinen, waaronder bias door sponsoring van de farmaceutische industrie.

Referenties

1. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-43. DOI: 10.1001/jama.289.19.2534
2. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
3. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 4. DOI : 10.1002/14651858.CD001841.pub3
4. De Cort P. Startbehandeling voor hypertensie: het ultieme onderzoek. *Minerva Duiding* 15/03/2019.
5. Reinhart M, Puil D, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7.
6. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook
7. 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. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1427
8. Cardiovasculair risicomanagement. (M84) NHG-Standaard 2019. Laatste aanpassing september 2024.
9. Globaal cardiovasculaire risicobeheer. *Domus Medica* 2007. Ebpracticenet.