



Hoe werkzaam en hoe veilig is chloortalidon voor hypertensie bij gevorderde chronische nierinsufficiëntie?

Referentie

Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;385:2507-19. DOI: 10.1056/NEJMoa2110730

Duiding

Nadja Miyake Nogueira, Madelène Couty, assistantes en Médecine Générale, UCLouvain ; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Hoe werkzaam en hoe veilig is (thiazide-like) chloortalidon in vergelijking met placebo bij de controle voor de behandeling van ongecontroleerde hypertensie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie?

Achtergrond

Hypertensie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie moet worden behandeld om verslechtering van de nierfunctie te voorkomen. Hypertensie is echter vaak slecht onder controle wegens hypervolemie (1). Voor de behandeling van hypertensie zijn bij deze patiënten dus vaak lisdiuretica nodig ondanks het grote risico van acute nierinsufficiëntie (ANI). Een artikel uit 2009 besluit dat laaggedoseerde thiaziden gunstig zijn voor de controle van hypertensie. In een ander door Minerva geanalyseerd artikel (2,3) werd de werkzaamheid van de toevoeging van een calciumantagonist met de toevoeging van een thiazide vergeleken bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico die werden behandeld met benazepril (ACE). Uit de resultaten kon niets voor de algemene praktijk besloten worden wegens methodologische beperkingen (4,5). Een studie gepubliceerd in 2014 bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en hypertensie had het alleen over streefcijfers voor bloeddrukcontrole (6,7). Er zijn weinig gegevens over de vergelijking van de werkzaamheid van verschillende klassen diuretica bij de behandeling van hypertensie bij chronische nierinsufficiëntie. Een studie die de werkzaamheid van chloortalidon onderzocht bij chronische nierinsufficiëntie was dus relevant (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd >18 jaar, GFR tussen 15 en 30 ml/min/1,73^{m2}
 - slecht gecontroleerde hypertensie bevestigd door ambulante bloeddrukmonitoring en gedefinieerd door systolische bloeddruk (sBD) ≥ 130 mmHg en diastolische bloeddruk (dBD) ≥ 80 mmHg
- exclusiecriteria:
 - sBD ≥ 160 mmHg, dBD ≥ 100 mmHg
 - voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of CVA, voorgeschiedenis van ziekenhuisopname voor hartdecompensatie binnen 12 weken voorafgaand aan de randomisatie
 - patiënten die dagelijks hoge doses lisdiuretica innamen (furosemide >200 mg/d of torasemide >100 mg/d)

- patiënten die binnen 12 weken vóór de randomisatie thiaziden en/of thiazide-like geneesmiddelen kregen
- uiteindelijk includeerde men 160 patiënten; 77 tot 78% man; 57 tot 59% blank en 40% zwart; 62% man; gemiddelde leeftijd 66 jaar; 74 tot 77% had diabetes; 32% had een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte; de gemiddelde GFR bedroeg 22,8 +/-4,2 tot 23,5 +/-4,2 ml/min/1,73m² en de mediane albumine/creatinine-ratio 812 (IQR 128 – 2022) tot 862 (IQR 187 – 2274) mg/g; 60% kreeg bijkomend lisdiuretica; gemiddelde ambulante bloeddrukmonitoring was 141/69 tot 138/68 mmHg.

Studieopzet

Gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter, placebogecontroleerde studie, ratio 1:1, gedurende 12 weken

- 3 ziekenhuizen met verschillende populaties, wat helpt om een context te reproduceren die aansluit bij de algemene bevolking
- 4 bezoeken gedurende 3 weken voor de randomisatie met:
 - instructies voor het gebruik van ambulante bloeddrukmonitoring (na 5 minuten rust en twee keer per week)
 - instructies om een dieet te volgen met minder dan 100 mmol zout/dag + placebo voor alle patiënten
 - standaardisatie van antihypertensieve behandeling (ACE = lisinopril 20-40 mg, ARB = losartan 50-100 mg, calciumantagonisten = amlodipine 10 mg, bètablokkers = atenolol 25-100 mg en lisdiuretica = torasemide 10-20 mg)
 - bloedstaal voor het meten van elektrolyten, glucose, renine, aldosteron, NT-proBNP en GFR + urinestaal voor het meten van albumine en creatinine + 24-uurs urinestaal om natrium en creatinine te meten; om het totale lichaamsvolume van elke patiënt te meten, gebruikten de onderzoekers plethysmografie
- **interventie (n=81)**
 - initiële dosis chloortalidon 12,5 mg
 - dosis verdubbeld om de 4 weken (25 mg in week 4 en 50 mg in week 8), alleen in geval van ongecontroleerde hypertensie (het niet bereiken van de streefwaarden 135/85 mmHg)
 - geen verhoging van de dosis en/of verlaging of stopzetting in geval van ongewenste effecten
- **controleproef (n=79)**
 - initieel placebotablet
 - hetzelfde protocol en dezelfde stopconditie als de interventiegroep.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: verandering in ambulante bloeddrukmonitoring
- secundaire eindpunten:
 - urinealbumine/creatinineratio
 - NT-proBNP
 - plasma-renine- en aldosteronniveaus
 - totaal lichaamsvolume
 - markers van hypervolemie
- eindpunten voor veiligheid:
 - creatinemie
 - hypokaliëmie
 - hypomagnesiëmie
 - hyponatriëmie
 - hyperglykemie
 - hyperuricemie
- subgroepanalyses werden vooraf gespecificeerd.

Resultaten

- primair eindpunt:
 - verschil in systolische bloeddruk na 12 weken: chloortalidongroep -11 mmHg versus placebogroep -0,5 mmHg; gemiddeld verschil van -10,5 mmHg met BI 95% van -14,6 tot -6,4; $p < 0,001$
 - verschil in diastolische bloeddruk na 12 weken: chloortalidongroep -4,9 mmHg versus placebogroep -1,0; gemiddeld verschil van -3,9 mmHg met BI 95% van -6,3 tot -1,5; $p < 0,001$
- secundaire eindpunten:
 - de procentuele verandering in de verhouding urine albumine/creatinine ten opzichte van de uitgangswaarde was respectievelijk -52% en -4% na 12 weken (verschil tussen de groepen van -50% met 95% BI van -60% tot -37%)
 - de procentuele verandering in de NT-proBNP-spiegel was respectievelijk -30% en -11%, wat een verschil tussen de groepen betekent van -21% met 95% BI van -35% tot -4%
- eindpunten voor veiligheid:
 - ongewenste effecten in de periode van randomisatie tot beëindiging van de studie traden op bij 74 patiënten (91%) in de chloortalidongroep en bij 68 patiënten (86%) in de placebogroep
 - hypokaliëmie, reversibele verhogingen van serumcreatinine, hyperglykemie, duizeligheid en hyperuricemie kwamen vaker voor in de chloortalidongroep dan in de placebogroep
- subgroepanalyses lieten geen verschil zien tussen de vooraf gespecificeerde groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met gevorderde chronische nierinsufficiëntie en slecht gecontroleerde hypertensie de behandeling met chloortalidon de bloeddrukcontrole na 12 weken verbetert in vergelijking met placebo.

Belangenvermenging van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten.

Belangenvermenging van de auteurs

Gefinancierd door het National Heart, Lung, and Blood Institute (subsidie R01 HL126903) en het Indiana Institute of Medical Research.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een RCT van goede methodologische kwaliteit: dubbelblind gerandomiseerd en gecontroleerd, vooraf gepubliceerde studieopzet (9), goedgekeurd door twee onafhankelijke ethische commissies en onafhankelijk toezicht op de correcte uitvoering van de gegevensverzameling en de veiligheid van de patiënten. Twee auteurs keken erop toe dat de gegevens volledig en nauwkeurig waren. De studie heeft voldoende power aangezien de steekproefgrootte in overeenstemming is met het vereiste aantal geïncludeerde patiënten. De onderzoekers berekenden dat het aantal proefpersonen in elke arm 64 moest zijn om een power van 80% te bereiken. De basiskenmerken van de onderzochte groepen zijn onderling vergelijkbaar. De resultaten werden geanalyseerd in subgroepen, rekening houdend met beïnvloedende kenmerken zoals leeftijd, etniciteit, geslacht, gebruik van lisdiuretica, enzovoort. Van de 20 patiënten die de studie van 12 weken niet voltooiden, waren er 6 afkomstig uit de placebogroep, wat kan wijzen op meer chlorthalidon-gerelateerde ongewenste effecten.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten werden volgens intention to treat geanalyseerd. Wat de primaire uitkomstmaat betreft, gaat het om een intermediair eindpunt (bloeddruk). Voor de secundaire uitkomstmaat koos men voor biomarkers die verband houden met de werkingsmechanismen van de behandeling. Hoewel deze keuzes beantwoorden aan het doel van de studie (het aantonen van de werkzaamheid van chloortalidon op hypertensie bij chronische nierinsufficiëntie), is het niet duidelijk of alle patiënten waarvan de bloeddruk of biomarkers goed gecontroleerd zijn, minder cardiovasculaire gebeurtenissen of minder risico van progressie naar terminale nierinsufficiëntie zullen ervaren. Als clinicus helpt ons dit niet vooruit. Bovendien duurde de studie 12 weken, wat onvoldoende is om een behandeling van patiënten met een chronische ziekte te beoordelen. De auteurs probeerden deze tekortkoming te verhelpen door 3 jaar na het einde van de studie een observationele studie uit te voeren naar de verwachte klinische eindpunten: er werd geen statistisch significant verschil tussen de 2 groepen waargenomen. Ten slotte zijn de resultaten niet extrapoleerbaar naar de algemene bevolking aangezien vrouwen ondervertegenwoordigd waren en de inclusiecriteria in deze studie zeer streng, waaronder een systolische bloeddruk >160 en een diastolische bloeddruk >100 mmHg.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Antihypertensiva zijn bijna altijd nodig bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. ACEI's en ARB's zijn de steunpilaren van de hypertensiebehandeling bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie meer bepaald bij patiënten met albuminurie (urinaire albumine >300 mg/d) (10). ACEI's verdienen de voorkeur omdat zij het risico van sterfte door gelijk welke oorzaak verminderen, in tegenstelling tot sartanen (11). Thiaziden worden genoemd als tweedelijns therapie, maar er is een verhoogd risico van verslechtering van de nierfunctie (met een verhoogd risico van acuut nierfalen) beschreven in combinatie met een ACEI of sartaan, vooral in gevallen van stenose van de nierslagaders of bij hypovolemie, en zeker in gevallen van gelijktijdige behandeling met een diureticum + NSAID + ACEI of sartaan (12). Het BCFI ziet ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd door een GFR <30ml/min) als een contra-indicatie voor thiaziden en verwante geneesmiddelen (12). Bovendien wijt Farmaka (Formularium ouderenzorg) de contra-indicatie van chloortalidon bij personen met een GFR <30ml/min/1,73m² aan het feit dat chloortalidon in deze situatie niet werkzaam zou zijn (11).

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde RCT bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadium 4 en slecht gecontroleerde hypertensie toonde aan dat toediening van chloortalidon de bloeddrukcontrole verbeterde na 12 weken behandeling in vergelijking met toediening van placebo. Bovendien kan chloortalidon een beschermend effect hebben op cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met ernstig nierfalen. De methodologische beperkingen van deze studie liggen vooral in de korte duur en de keuze van intermediaire eindpunten als primaire en secundaire uitkomstmaten. Daardoor kunnen geen conclusies getrokken worden over de langetermijnbehandeling bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. De klinische relevantie blijft in dit stadium dus nog onduidelijk.

Referenties

1. Alencar de Pinho N, Levin A, Fukagawa M, et al. Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96:983-94. DOI: 10.1016/j.kint.2019.04.032
2. De Cort P. Laagedoseerde thiaziden blijven eerste keuze bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva Duiding* 27/05/2010.
3. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub2

4. De Cort P. ACE-inhibitoren combineren met calciumantagonisten in plaats van met thiaziden voor de behandeling van hypertensie? *Minerva* 2010;9(8):88-9.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182
6. De Cort P. Streefbloeddruk bij chronische nierinsufficiëntie *Minerva Duiding* 15/04/2014.
7. Kovesdy CF, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al ; Blood pressure and mortality in U.S.- veterans with chronic kidney disease : a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:233-42. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00004
8. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;385:2507-19. DOI: 10.1056/NEJMoa2110730
9. Agarwal R, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, et al. Design and baseline characteristics of the chlorthalidone in chronic kidney disease (CLICK) Trial. *Am J Nephrol* 2020;51:542-52. DOI: 10.1159/000508700
10. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007;49:12-26. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.10.014
11. Arteriële hypertensie. *Formularium Ouderenzorg. Farmaka. Literatuur geraadpleegd tot: 14/04/2020.* Beschikbaar op: https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/357?search_term=hypertension+art%C3%A9rielle
12. Kaliumverliezende diuretica. Thiaziden en aanverwanten. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium februari 2023. Beschikbaar op: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/2?frag=414>