

Combinatietherapie ACE-remmer en AT-II-antagonist niet zinvol

Dat er synergistische effecten zijn op de blokkade van het renine-angiotensine systeem door angiotensine convertering enzym(ACE)-remmers en angiotensine receptorblokkers (ARB) is bekend. De combinatie van een ACE-remmer en een ARB presteert op korte termijn goed op het gebied van bloeddruk, eiwitverlies en endotheliale dysfunctie. Om deze reden lijkt het voor de hand te liggen dat er ook aanspraak gedaan kan worden op een renale en cardiale beschermende werking.

Dit was de aanleiding voor een meta-analyse van RCT's die monotherapie vergelijken met duale therapie. Van 133 gevonden artikelen in PubMed, Embase

en het centrale Cochrane-register, voldeden 33 artikelen aan de inclusiecriteria, met samen ruim 68.000 patiënten. Het blijkt dat dubbelblokkade tot 18% verminderde ziekenhuisopname leidt bij patiënten met hartfalen. Het was niet geassocieerd met een verminderde kans op algehele sterfte of cardiovasculaire sterfte in vergelijking met monotherapie. Daarentegen leidde combinatietherapie tot een 55% verhoogd risico op hyperkaliëmie, 66% verhoogde kans op hypotensie en een 41% verhoogde kans op nierinsufficiëntie naast een 27% toegenomen kans op het stoppen van de ingestelde behandeling wegens bijwerkingen. Alle onderzoeken vertoonden een zelfde beeld bij patiënten met en zonder hartfalen, alleen de algehele sterfte was hoger in het cohort zonder hartfalen en de nierinsufficiëntie was hoger in het cohort met hartfalen.

De combinatie van ACE-remmer en ARB vermindert dus niet de sterfte, terwijl het wel de bovenvermelde bijwerkingen kan induceren. Als we de bijwerkingen afzetten tegen de voordelen, moeten we concluderen dat de combinatietherapie op surrogaat eindpunten overtuigt, maar niet voor sterfte. Zo presteert de duale therapie bij proteïnurie beter dan de monotherapie, maar wat dat op de lange termijn betekent is nog niet duidelijk. Duale therapie biedt op lange termijn niet de voordelen die we er van zouden verwachten en er zijn veel argumenten om af te zien van deze combinatietherapie. ■

Mark Valk

Makani H, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. BMJ 2013;346:f360.

Hydrochloorthiazide bij ouderen veiliger dan chloortalidon?

De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement adviseert om bij patiënten met hypertensie te starten met een diureticum, bijvoorbeeld chloortalidon of hydrochloorthiazide. Er is geen voorkeur voor een van de twee middelen. Internationaal gaan er stemmen op dat chloortalidon mogelijk beter werkt dan hydrochloorthiazide, echter het bewijs hiervoor is niet eenduidig. In een groot populatiegebaseerd gecontroleerd cohortonderzoek met vijf jaar follow-up namen onderzoekers het verschil in effectiviteit en veiligheid onder de loep.

Chloortalidongebruikers van 66 jaar en ouder in het Canadese Ontario werden in de verhouding 1:2 gematcht met patiënten die hydrochloorthiazide

kregen op basis van leeftijd, geslacht, startjaar van behandeling en *propensity score*. Primair eindpunt was een gecombineerde uitkomst van overlijden of ziekenhuisopname door hartfalen, CVA en/of myocardinfarct. De onderzoekers keken naar bijwerkingen door het aantal ziekenhuisopnames voor hypokaliëmie danwel hyponatriëmie te onderzoeken.

In totaal werden 29.873 patiënten geïncludeerd. In de chloortalidongroep maten de onderzoekers 3,2 events per 100 persoonsjaren voor de primaire uitkomst, vergeleken met 3,4 events in de hydrochloorthiazidegroep. De gecontroleerde hazardratio was 0,93 (95%-BI 0,81-1,06). Patiënten die werden behandeld met chloortalidon werden vaker opgenomen met hypokaliëmie (*adjusted hazardratio* 3,06; 95%-BI 2,04-4,58) of hyponatriëmie (*adjusted hazardratio* 1,68; 95%-BI 1,24-2,28).

De auteurs concluderen dat de ef-

fectiviteit van de middelen niet lijkt te verschillen, maar dat chloortalidon mogelijk wel vaker tot elektrolytstoornissen leidt. Om een definitieve uitspraak te kunnen doen over welk middel het best werkt is een grote, goed uitgevoerde, gerandomiseerde, gecontroleerde trial nodig. Een dergelijke trial is echter niet voorhanden. Het Canadese onderzoek duidt erop dat tot die tijd de voorkeur uit zou moeten gaan naar hypertensiebehandeling bij ouderen met hydrochlorothiazide. ■

Alma van de Pol

Dhalla IA, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2013;158:447-55.

De berichten, commentaren en reacties in het Journaal richten zich op de wetenschappelijke en inhoudelijke kanten van het vak. Bijdragen van lezers zijn van harte welkom (redactie@nhg.org).