

ACE-inhibitoren of sartanen voor de behandeling van hypertensie?

- **Klinische vraag** Wat zijn de onderlinge werkzaamheid en veiligheid van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten voor de behandeling van essentiële hypertensie?
- **Achtergrond** Zowel van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren) als van angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) is een efficiënte werking aangetoond op bloeddrukcontrole bij de behandeling van essentiële hypertensie¹⁻³. Onderlinge vergelijkingen zijn echter zeldzaam en uit de resultaten kunnen we geen besluiten trekken. ACE-inhibitoren zouden ook meer aanleiding geven tot ongewenste effecten (droge hoest, angio-oedeem), maar dit is onvoldoende aangetoond.

Analyse
P. De Cort

Referentie

Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (van 1966 tot 2007), Cochrane Central Register for Controlled Trials (van 1988 tot 2006), Scientific Resource Center (bibliografieën overgemaakt door de farmaceutische industrie)
- referentielijsten van systematische reviews.

Geselecteerde studies

- inclusie van 69 studies (op 1 185 gevonden artikels) die gedurende minstens twaalf weken ACE-inhibitoren vergeleken met sartanen bij volwassenen van minstens achttien jaar met essentiële hypertensie
- zowel gerandomiseerde (N=47) als niet-gerandomiseerde (N=1), gecontroleerde interventie-onderzoeken, als retrospectief (N=9), prospectief (N=2), **dwarsdoorsnede**-cohort- (N=1), en case-controlonderzoek (N=1)
- rechtstreeks vergelijkend onderzoek, zowel tussen twee specifieke geneesmiddelen, als tussen groepen van niet-specifieke ACE-inhibitoren en sartanen, als tussen specifieke ACE-inhibitoren en sartanen in vaste associatie (met hetzelfde geneesmiddel, bijvoorbeeld hydrochloorthiazide); tijdens het verloop van de studie mocht in beide groepen eenzelfde antihypertensivum toegevoegd worden
- exclusiecriteria: studies met minder dan twintig patiënten.

Bestudeerde populatie

- geen gegevens over het totale aantal deelnemers en de karakteristieken van de deelnemers in de verschillende studies
- de definitie van hypertensie hing af van de individuele auteurs.

Uitkomstmeting

- klinische eindpunten: bloeddrukcontrole, mortaliteit, belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen, kwaliteit van leven, therapietrouw
- intermediaire eindpunten: lipidenprofiel, glykemiecontrole, linkerventrikelhypertrofie en -functie, nierfunctie
- ongewenste effecten.

Resultaten

- geen verschil in bloeddrukcontrole tussen ACE-inhibitoren en sartanen (N=50 studies; n=13 532 patiënten)
- aantal patiënten met gecontroleerde bloeddruk onder monotherapie: geen significant verschil tussen ACE-inhibitoren en sartanen (**ARR** 1,3%; 95% BI van -1,0% tot 3,5%; p=0,26) (N=22; **random effects model**; I²=18%)
- geen significante verschillen voor mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven, therapietrouw
- droge hoest was frequenter in het geval van behandeling met ACE-inhibitoren dan met sartanen (gemiddeld 10% versus 3%) (N=29; I²=51,3%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten op basis van de bestaande evidence dat ACE-inhibitoren en sartanen een gelijkaardig effect hebben op bloeddrukcontrole en dat ACE-inhibitoren meer hoest veroorzaken dan sartanen. Gegevens over andere uitkomstmaten zijn beperkt.

Financiering: AHRQ, US Department of Health and Human Services

Belangenconflicten: Twee van de negen auteurs ontvingen vergoedingen van farmaceutische bedrijven.

1. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Minerva* 2001;30(7):324-7.
2. Herna BS, Wang MY, Heran IK, Wight JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
3. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.

4. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Een ACE-inhibitor of angiotensine-II-antagonist ter preventie van diabetes? *Minerva* 2006;5(10):155-6.
5. Verpooten C.A. Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend? *Minerva* 2006;5(10):157-9.

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier vooral om een beschrijvend literatuuroverzicht. Door het ontbreken van een funnel plot kunnen we geen objectieve uitspraken doen over eventuele publicatiebias. Een beschrijving van de onderzoekspopulatie ontbreekt. Dit is echter niet zo verwonderlijk, gezien in de verschillende geïncludeerde studies zelf de studiepopsaties slecht beschreven zijn. De auteurs gebruiken gevalideerde criteria om de kwaliteit van de geïncludeerde studies te bepalen als 'goed, matig en slecht'. Slechts vijf RCT's waren van goede methodologische kwaliteit. Daarnaast evalueerden de auteurs de 'toepasbaarheid' van de studies aan de hand van een gevalideerde lijst. Ze gebruikten vervolgens 'studiekwaliteit' en 'toepasbaarheid' samen om de mate van evidentie voor de verschillende uitkomstmaten te bepalen. De grote diversiteit van studiedesigns, eindpunten of afwezigheid ervan, studieduur, medicatiedosis en definities van hypertensie maakten pooling van de resultaten onmogelijk. Besluiten trekken over een effect op lange termijn was evenmin mogelijk, omdat slechts een derde van de studies langer dan zes maanden duurde.

Interpretatie van de resultaten en andere studies

Op basis van vijftig studies besluiten de auteurs met hoge graad van evidentie dat ACE-inhibitoren en sartanen een gelijkaardig effect hebben op bloeddrukcontrole. Ze deden toch een poging om de resultaten voor 'succesvolle bloeddrukcontrole met monotherapie' te poolen, hoewel de definitie voor dit eindpunt sterk varieerde van studie tot studie. Een significant verschil tussen sartanen en ACE-inhibitoren konden ze hierbij niet aantonen. Wel bleek dat voor sartanen minder frequent een tweede antihypertensivum moest toegevoegd worden. De auteurs wijten dit verschil aan een grotere behandelingsstop met ACE-inhibitoren in de retrospectieve cohortonderzoeken.

Slechts negen studies onderzochten het effect op harde eindpunten (mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit). De meeste studies sloten patiënten met belangrijke cardiovasculaire voorgeschiedenis en co-morbiditeit uit. Twaalf van de zestien overlijdens deden zich voor in één studie die over een periode van vijf jaar het effect van telmisartan versus enalapril onderzocht bij patiënten met type 2-diabetes en nefropathie. In deze studie was er geen verschil in mortaliteit tussen ACE-inhibitoren en sartanen³.

Noch voor sartanen, noch voor ACE-inhibitoren bestaat er bewijs dat ze de glykemie verbeteren. In dit verband herinneren we aan de meta-analyse van Abuissa⁴, die door een gebrekkige methodiek evenmin overtuigend kon aantonen dat een preventieve behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen bij hoogrisicopatiënten voor diabetes de ontwikkeling van diabetes afremt. Er was geen verschil tussen ACE-inhibitoren en sartanen op het gebied van renoprotectief effect. De meta-analyse van Casas⁵ toonde in dit verband aan dat zowel ACE-inhibitoren als sartanen waarschijnlijk enkel door een bloeddrukdalend effect de nierfunctie beschermen. Het verhoogde risico van hoest met ACE-inhibitoren in vergelijking met sartanen was duidelijker in de RCT's (N=26) dan in de niet-gerandomiseerde onderzoeken (N=3), waarschijnlijk omdat de ongewenste effecten in RCT's systematisch worden gerapporteerd. Hierdoor varieerde de **NNH** voor hoesten met ACE-inhibitoren versus sartanen van 15 in RCT's tot 87 in cohortonderzoeken. Angioedema werd slechts in een beperkt aantal studies met ACE-inhibitoren gerapporteerd, waardoor het onmogelijk is om de frequentie van voorkomen van dit ongewenste effect in de populatie te schatten.

Er zijn onvoldoende gegevens om het effect en de tolerantie van ACE-inhibitoren versus sartanen in bepaalde subgroepen te bepalen.

Voor de praktijk

Met uitzondering van de verhoogde kans op hoesten door het gebruik van ACE-inhibitoren versus sartanen, zijn beide geneesmiddelenklassen even effectief voor het controleren van de bloeddruk. Uit de beschikbare beschrijvende gegevens kunnen we afleiden dat er waarschijnlijk tussen beiden geen verschil bestaat in effect op cardiovasculaire eindpunten, totale sterfte, kwaliteit van leven en cardiovasculaire risicofactoren zoals lipidenprofiel, ontwikkelen van diabetes en linkerkamerhypertrofie. Grootschalig onderzoek op lange termijn is echter nodig om hierover een definitieve uitspraak te doen. Bij de keuze voor het gebruik van deze middelen spelen momenteel vooral economische overwegingen een beslissende rol.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat er tussen ACE-inhibitoren en sartanen geen verschil bestaat in controle van de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie. Hoesten komt meer voor met ACE-inhibitoren. Het verschil tussen ACE-inhibitoren en sartanen op het gebied van andere eindpunten, waaronder mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit, is niet duidelijk.

