



Is een renine-angiotensine-systeem (RAS)-blokker een betere keuze voor hypertensiepatiënten met diabetes mellitus?

Referentie

Bangalore S, Fakhri R, Tokl B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:1438. DOI: 10.1136/bmj.i438

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Het blijft omstreden om patiënten met hypertensie en diabetes mellitus preferentieel te behandelen met een renine-angiotensine-systeem (RAS)-blokker. Domus Medica beveelt in de richtlijn over diabetes mellitus type 2 aan om bij type 2-diabetespatiënten als eerste medicamenteuze stap bij hypertensie een angiotensineconversie-enzym-inhibitor (ACE-inhibitor) te overwegen (1). In de herziening van de richtlijn over hypertensie wordt daarentegen gesteld dat het effect op bloeddrukverlaging, cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit tussen de antihypertensiva onderling niet verschilt en dat alleen bij diabetische nefropathie en microalbuminurie bij voorkeur een ACE-inhibitor wordt opgestart (2). Internationaal is de controverse overigens niet anders. In de laatste herziening van de Europese richtlijn over hypertensie wordt gesteld dat bij diabetespatiënten hetzelfde behandelingsresultaat verwacht kan worden met de vier klassen van antihypertensiva en dat een RAS-blokker enkel de voorkeur geniet bij diabetes mellitus met proteïnurie of microalbuminurie (3).

In dat verband leverde Minerva ook enkele interessante bijdragen. Zo besloten we na de bespreking van een netwerk meta-analyse dat bij type 2-diabetes zonder nierlijden de laaggedoseerde thiazidediuretica vóór de ACE-inhibitoren (en bij intolerantie hiervan de sartanen) de eerste keuze behandeling zijn (4,5). Ook een subgroepanalyse met voldoende power van de ALLHAT-studie bij 12 603 diabetespatiënten met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar en een gemiddelde BMI van 30 toonde de superioriteit van een lage dosis thiazidediureticum (6,7).

Een recente meta-analyse (8) van goede methodologische kwaliteit weerhield 19 RCT's met een totaal van 25 414 diabetespatiënten met hypertensie. Twee studies includeerden normotensieven. Het effect van een RAS-blokker werd vergeleken met een calciumantagonist (N=15), een thiazidediureticum (N=3) en een bèta-blokker (N=2) gedurende een gemiddelde follow-up van 3,8 jaren (of 95 910 patiëntjaren). Alle hoger beschreven studies zijn erin opgenomen. In 14 studies is een ACE-inhibitor gebruikt en in 6 een sartaan. In slechts 3 studies zijn ook patiënten met microalbuminurie of proteïnurie opgenomen. Studies bij patiënten met hartfalen waren uitgesloten, alsook studies die RAS-blokkers onderling vergelijken, placebogecontroleerde studies en studies met een combinatie van RAS-blokkers. Voor de primaire analyses was er geen statistische heterogeniteit. Dat was wel het geval voor sommige subgroepanalyses maar het fixed en random effects model gaven toch dezelfde resultaten. Vergeleken met andere medicamenteuze hypertensiebehandelingen hadden RAS-blokkers eenzelfde risico op: totale sterfte (RR 0,99 met 95% BI van 0,93 tot 1,05, $I^2=0\%$), cardiovasculaire sterfte (RR 1,02 met 95% BI van 0,83 tot 1,24, $I^2=2,5\%$), myocardinfarct (RR 0,87 met 95% BI van 0,64 tot 1,18, $I^2=48,1\%$), angina pectoris (RR 0,80 met 95% BI van 0,58 tot 1,11, $I^2=3,8\%$), beroerte (RR 1,04 met 95% BI van 0,92 tot 1,17, $I^2=12,2\%$), hartfalen (RR 0,90 met 95% BI van 0,76 tot 1,07, $I^2=47,7\%$) en revascularisatie (RR 0,97 met 95% BI van 0,77 tot 1,22, $I^2=0\%$). Met voldoende power (94%) kon men evenmin een verschil in ontwikkeling van 'eindstadium nierinsufficiëntie' tussen een RAS-blokker en een ander antihypertensivum vaststellen (RR 0,99 met 95% BI van 0,78 tot 1,28, $I^2=47,7\%$). Bij de subgroepanalyses valt op dat de calciumantagonisten statistisch niet significant verschilden van de RAS-blokkers voor de preventie van beroerte (RR 1,10 met 95% BI van 0,96 tot 1,25, $I^2=15,2\%$). Voor de preventie van hartfalen scoorden de RAS-blokkers statistisch wel significant beter dan de calciumantagonisten (RR 0,78 met 95% BI van 0,70 tot 0,88, $I^2=0\%$) en scoorden de diuretica statistisch niet significant beter dan de RAS-blokkers (RR 1,09 met 95% BI van 0,96 tot 1,24, $I^2=10,9\%$).

Besluit

Deze recente meta-analyse van goede methodologische kwaliteit versterkt de evidentie dat er voor het opstarten van een medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patiënten met diabetes mellitus geen echte eerste keuze bestaat. Het medicament dat het best aansluit bij het co-morbiditeitsprofiel van deze patiënt bepaalt de uiteindelijke keuze.

Referenties

1. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn Domus Medica, gevalideerd door CEBAM, mei 2015.
2. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie (Herziening). Gevalideerd door CEBAM, oktober 2009. Huisarts Nu 2009;38:340-61.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
4. De Cort P. Verband tussen antihypertensiva en diabetes? *Minerva* 2007;6(10):154-5.
5. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1
6. De Cort P. De Allhat-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2(4):55-8.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
8. Bangalore S, Fakhri R, Tokl B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:1438. DOI: 10.1136/bmj.i438