

Geneesmiddel

Hydrochloorthiazide, C03AA03, januari 2024

Indicatie

Hydrochloorthiazide is geregistreerd voor de volgende indicaties. (1-3)

- Arteriële hypertensie
- Stabiel, chronisch licht tot matig ernstig hartfalen (NYHA-klasse II of III)
- Oedeem door levercirrose bij stabiele patiënten onder strikt toezicht.
- Oedeem door nefrotisch syndroom bij normokaliëmische patiënten zonder volumedepletie of ernstige hypoalbuminemie.
- Profylaxe van calciumoxalaatstenen in de urine bij idiopathische hypercalciurie
- Nefrogene diabetes insipidus.

De START-NL criteria beschrijven thiazidediuretica als een van de middelen van voorkeur bij ouderen met hypertensie en hartfalen. (4)

In deze monografie wordt alleen de indicatie hypertensie besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Hydrochloorthiazide wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van hypertensie wegens aangetoonde effectiviteit op bloeddrukverlaging bij ouderen, een gunstig bijwerkingenprofiel (met name bij lagere dosering) en een klein interactiepotentieel. Bijwerkingen als elektrolytstoornissen treden wel zeer vaak op bij ouderen (>10%) bij doseringen hoger dan 25 mg/dag. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

Dosering:

Er is geen aanpassing van de startdosis nodig op basis van alleen de leeftijd. (2). Bij ouderen wordt ook wel geadviseerd te starten met een dosering van 1 maal daags 12,5 mg en niet hoger te doseren dan 1 maal daags 50 mg. (5) Therapeutic drug monitoring is niet noodzakelijk.

Gebruiksgemak:

1x per dag tablet van 12,5, 25 of 50 mg, met of zonder voedsel, bij voorkeur in de ochtend. Bij slikproblemen kunnen de meeste merken van het hydrochloorthiazide tablet worden gehalveerd. De tabletten niet vermalen, maar uiteen laten vallen in water. Eventueel vieze smaak maskeren met limonade of appelmoes. Ook kan de drankvorm worden toegepast. (1,2,6)

Stoppen van de medicatie:

Hydrochloorthiazide wordt genoemd in de STOP-NL criteria. (4)

STOP B7: stop thiazidediureticum bij het vervallen van de indicatie voor gebruik, aanwijzingen voor hypotensie, actuele hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en/of een voorgeschiedenis van jicht tijdens thiazidegebruik.

In het kennisdocument antihypertensiva, horende bij de NHG richtlijn polyfarmacie (7) , wordt geadviseerd thiazidediuretica te stoppen bij chronische nierschade en (tijdelijk) bij (dreigende) dehydratie. Bij het stoppen van hydrochloorthiazide dient rekening te worden gehouden met het ontstaan van (rebound) hypertensie, hartkloppingen, (verergering) van hartfalen, tremoren. Indien mogelijk wordt aangeraden af te bouwen naar 12.5 mg en na 1-2 weken te stoppen. (8)

Ervaring:

Er is een zeer groot aantal (tenminste 8.148) ouderen van 60 jaar of ouder bestudeerd in hypertensiestudies met hydrochloorthiazide, waarvan er een zeer groot aantal (tenminste 7.014) ouder waren dan 65 jaar en een zeer klein aantal (tenminste 71) ouder dan 70 jaar.

Effectiviteit:

Uit RCT's en cross-over studies blijkt dat hydrochloorthiazide de bloeddruk bij ouderen significant verlaagt ten opzichte van placebo, waarbij een dosering hoger dan 25 mg niet bij meer patiënten leidt tot het bereiken van de streefbloeddruk (9,10,11,12), het effect is vergelijkbaar met enalapril, metoprolol, amlodipine, diltiazem, nifendipine, indapamide en labetalol (staand gemeten) (13,14,15,16, 17, 18,20,21,22). Bij geïsoleerde hypertensie gaf indapamide een sterkere reductie van bloeddruk.

Toevoeging van amiloride aan hydrochloorthiazide resulteert niet in meer patiënten met behaalde streefbloeddruk (19).

In een cohortstudie, waarbij effectiviteit werd beschouwd als het niet starten van een nieuw antihypertensivum, was hydrochloorthiazide effectiever dan chloortalidon, maar dit was met name door een betere therapietrouw voor hydrochloorthiazide. In een pragmatisch opgezette trial was het voorkomen van een major cardiovasculair event niet verschillend tussen chloortalidon en hydrochloorthiazide gebruikers. (23,24)

Bijwerkingen:

Het optreden van hypokaliëmie is beschreven in diverse trials, waarbij tot een dosering van hydrochloorthiazide van 25 mg dit optrad bij 3,6%-12% van de patiënten. Bij een dosering van 50 mg is het optreden van hypokaliëmie beschreven in 20% van patiënten. (15,24,25) De beschreven absolute reductie in serumkaliumspiegel bij de bestudeerde ouderen varieert, waarbij bij deze tot een dosering tot 25 mg gering bleek (0,06-0,21 mmol/l). (12-15,17,19,21,25) In twee retrospectieve cohortstudies werd gebruik van chloortalidon geassocieerd met een groter risico op hypokaliëmie vergeleken met gebruik van hydrochloorthiazide. (24,26)

De beschreven absolute reductie in serumnatriumspiegel bij ouderen van 75 jaar en ouder is beschreven in één RCT en bedroeg 1 mmol/l bij gebruik tot een dosering tot 25 mg. (25) Bij gebruik van 50 mg is in twee trials een absolute reductie in serumnatriumspiegel van 2-7 mmol/l beschreven, met optreden van hyponatriëmie tot in 10% van de patiënten. (17,21,25)

In diverse trials is het optreden van hyperurikemie beschreven bij ouderen. (13-15,17,21,25)

Bij het gebruik van hydrochloorthiazide treden de volgende bijwerkingen op:

Zeer vaak (>10%): hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie, hypercalciëmie, stijging van lipidenwaarden, hyperglycemie, glucosurie, hyperurikemie.

Vaak (1-10%): Trombocytopenie, hartkloppingen, maag-darmstoornissen en reversibele stijging van kreatinine en ureumconcentratie. (2)

Interactiepotentieel:

Hydrochloorthiazide heeft een klein interactiepotentieel (met <5 geneesmiddelen of geneesmiddelgroepen). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken, zoals SSRI's, venlafaxine, duloxetine, carbamazepine, oxcarbazepine,

Farmacokinetiek:

De farmacokinetiek van hydrochloorthiazide is beschreven in twee farmacokinetische studies bij oudere patiënten en vrijwilligers (n=23 totaal) en vergeleken met jonge vrijwilligers (n=18 totaal). Bij oudere patiënten is de gemiddelde plasmaconcentratie, C_{max} en AUC significant hoger vergeleken met jongere patiënten bij het gebruik van 25-50 mg hydrochloorthiazide, ook bij geen significante verlenging in halfwaardetijd. Bij significante afname van de creatinineklaring is de klaring van hydrochloorthiazide significant lager bij ouderen vergeleken met jongere volwassenen. In de algemene populatie is verlenging van de halfwaardetijd beschreven bij verminderde nierfunctie en hartfalen. Bij toepassing in ouderen moet hier rekening mee gehouden worden. (28,29)

Uitgebreide tekst

Dosis

De dosering hydrochloorthiazide bij hypertensie varieert van 1 maal daags 12,5-100 mg. Voor hypertensie is de onderhoudsdosering vaak 12.5 mg per dag. (1-3,5)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Er is geen aanpassing van de startdosis nodig op basis van alleen de leeftijd. (2). Bij ouderen wordt ook wel geadviseerd te starten met een dosering van 1 maal daags 12,5 mg en niet hoger te doseren dan 1 maal daags 50 mg. (5)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Volgens het farmacotherapeutisch kompas kunnen ouderen gevoeliger zijn voor de effecten van hydrochloorthiazide waardoor uiteindelijk een lagere dosis voldoende kan zijn. In farmacokinetische studies is een hogere blootstelling bij ouderen waargenomen dan bij jongeren na inname van een gelijke dosering. (2,28,29)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Volgens de fabrikant is het gebruik van hydrochloorthiazide bij een kreatinineklaring <30 ml/min gecontra-indiceerd. (1,2) Volgens de kennisbank is bij verminderde nierfunctie tot een geschatte kreatinineklaring van 10 ml/min aanpassing van de dosering niet noodzakelijk vanwege een resterend natriuretisch en bloeddrukverlagend effect (3,30). Bij dialyse dient gebruik te worden vermeden, thiaziden hebben geen effect bij dialysepatiënten zonder restdiurese. (2,3)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 5–9) is geen dosisaanpassing van de startdosis nodig, toepassing bij een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughscore \geq 10) is volgens de fabrikant gecontra-indiceerd. (1,2) De website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl heeft hydrochloorthiazide gekwalificeerd als middel dat bij elke Child-Pugh score kan worden gebruikt in gebruikelijke dosering. Wel dienen serumelektrolyten bij ouderen met levercirrose regelmatig te worden gecontroleerd (31).

Gebbruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1x per dag tablet van 12,5, 25 of 50 mg, met of zonder voedsel, bij voorkeur in de ochtend. Bij slikproblemen kunnen de meeste merken van het hydrochloorthiazide tablet worden gehalveerd. De tabletten niet vermalen, maar uiteen laten vallen in water. Eventueel vieze smaak maskeren met limonade of appelmoes. Ook kan de drankvorm worden toegepast. (1,2,6)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Hydrochloorthiazide wordt genoemd in de stop-NL criteria(4)
STOP B7: stop thiazidediureticum bij het vervallen van de indicatie voor gebruik, aanwijzingen voor hypotensie, actuele hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en/of een voorgeschiedenis van jicht tijdens thiazidegebruik.

In het kennisdocument antihypertensiva, horende bij de NHG richtlijn polyfarmacie (7) , wordt overwogen thiazidediuretica te stoppen bij chronische nierschade en (tijdelijk) bij (dreigende) dehydratie. Bij het stoppen van hydrochloorthiazide dient rekening te worden gehouden met het ontstaan van (rebound) hypertensie, hartkloppingen, (verergering) van hartfalen en tremoren. Indien mogelijk wordt aangeraden na chronisch gebruik de dosering elke 1-2 weken te halveren tot stop. (8)

Er zijn geen studies waarin het effect op bloeddruk en lange termijn uitkomsten van het staken van hydrochloorthiazide bij ouderen zijn beschreven.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials

Er is een zeer groot aantal (tenminste 8.148) ouderen van 60 jaar of ouder bestudeerd in hypertensiestudies met hydrochloorthiazide, waarvan er een zeer groot aantal (tenminste 7.014) ouder waren dan 65 jaar en een zeer klein aantal (tenminste 71) ouder dan 70 jaar.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)

65-74 jaar: 87.022 mannen en 98.846 vrouwen
 \geq 75 jaar: 75.784 mannen en 124.020 vrouwen. (32)

Hydrochloorthiazide is sinds 1959 internationaal in de handel (3).

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Placebogecontroleerde studies op uitkomstmaat bloeddruk.

In een retrospectieve analyse van 2 placebogecontroleerde studies met valsartan en hydrochloorthiazide bij patiënten met hypertensie (diastolische bloeddruk ≥ 95 en ≤ 115 mmHg of ≥ 90 en ≤ 110 mmHg) werd ook een subanalyse bij ouderen >65 uitgevoerd (gemiddelde leeftijd niet beschreven). (11) Na 8 weken behandeling was de afname in systolische bloeddruk bij placebo (n=35) 5,7 mmHg, versus 13,8 mmHg en 15,5 mmHg bij hydrochloorthiazide 12,5 mg (n=46) en 25 mg (n=45), respectievelijk. De afname in diastolische bloeddruk was 6,6 mmHg bij placebo, 10,3 mmHg bij hydrochloorthiazide 12,5 mg en 13,6 mmHg bij hydrochloorthiazide 25 mg. Het percentage patiënten dat de gewenste bloeddruk van $<140/90$ behaalden was 14% in de placebogroep versus 27% en 55% in de hydrochloorthiazide 12,5 mg en 25 mg groep, respectievelijk.

In een gerandomiseerde cross-overstudie bij 17 ouderen van 61-81 jaar (mediane leeftijd 68 jaar, 47% vrouw) met geïsoleerde systolische hypertensie (systolische bloeddruk ≥ 160 en ≤ 210 mmHg en diastolische bloeddruk ≤ 95 mmHg) werd hydrochloorthiazide 12,5 mg vergeleken met placebo. (9) Na 6 weken was hydrochloorthiazide in een 24 uren meting effectiever in het verlagen van de mean arterial pressure (MAP) (4,2 mmHg; $p < 0,001$), systolische bloeddruk (5,6 mmHg; $p < 0,05$) en de diastolische bloeddruk (2,9 mmHg; $p < 0,01$) ten opzichte van placebo.

In een cross-over studie bij twintig volwassenen ouder dan 60 jaar (gemiddelde leeftijd 72,3 \pm 7,9 jaar, 62% vrouw) met geïsoleerde systolische hypertensie (systolische BP gemiddeld 180 mmHg) werd onder andere het effect van 6 weken behandeling met hydrochloorthiazide 25 mg vergeleken met placebo. (10) Indien na 4 weken geen reductie van 15 mmHg of niet de streefbloeddruk systolisch van <160 mmHg werd bereikt, werd de dosering hydrochloorthiazide opgehoogd naar 50 mg. Hydrochloorthiazide zorgde voor het bereiken van een van beide streefdoelen in 35% van de patiënten, waarvan bij 50% in de laagste dosering van 1dd 25 mg. De bereikte bloeddrukverlaging van gemiddeld 12 mmHg systolisch en 7 mmHg diastolisch door hydrochloorthiazide hield 24u aan. De gemiddelde 24uurs diastolische bloeddruk was significant lager bij hydrochloorthiazide ten opzichte van placebo, namelijk 7 mmHg (12,6%). De 24uurs systolische bloeddruk verlaging was 11 mmHg (9,7%), dit was niet significant verschillend.

In een dubbelblinde RCT met 51 mannelijke patiënten van 60 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 69 jaar) met hypertensie (systolische bloeddruk van >160 en <239 mmHg) werd hydrochloorthiazide 25 mg (n=23) vergeleken met hydrochloorthiazide 50 mg (n=28). (12) Het percentage patiënten dat de streefbloeddruk daling van 10mmHg of een systolische bloeddruk van <160 mmHg behaalde was in de groep die startte met 1 dd 25mg 57%, en na ophogen naar 2 dd 25 mg een additionele 22%. 22% behaalde de streefwaarde niet. In de groep die startte met 1 dd 50 mg behaalde 64% de streefwaarde met 1 dd 50mg, een additionele 25% met 2dd50 mg en 11% behaalde de streefwaarde niet. Deze verschillen waren niet statistisch significant. In de 1-2 dd 25mg groep was de gemiddelde

bloeddrukdaling 25,4/6,8 mmHg systolisch, diastolisch, in de 1-2dd 50mg groep was dit 28,9/7,4 mmHg, dit verschil was niet significant.

Actiefgecontroleerde studies op uitkomstmaat bloeddruk.

In een dubbelblinde gerandomiseerde parallelgroep studie bij patiënten van 65 jaar en ouder met hypertensie (systolische bloeddruk in ligging 161-209mmHg of diastolische bloeddruk in ligging 95-114 mmHg of met geïsoleerde systolisch hypertensie met 160-210 mmHg/<95 mmHg) werden indapamide 1dd 1,5mg (n=178), amlodipine 1dd 5 mg (n=175) en hydrochloorthiazide 1 dd 25 mg (n=171) vergeleken. (16) In de hydrochloorthiazide groep was de gemiddelde leeftijd 72,7 +/-5,8 jaar, 65% was vrouw. 32% van de patiënten waren 75-84 jaar oud en 3% van de patiënten waren ≥85 jaar, de gemiddelde liggende systolische bloeddruk in hydrochloorthiazide groep was 174 mmHg en de gemiddelde liggende diastolische bloeddruk was 98 mmHg. Na 12 weken was in de hydrochloorthiazidegroep een reductie van 19 mmHg in liggende systolische bloeddruk en 10,6 mmHg in liggende diastolische bloeddruk te zien, dit was vergelijkbaar met het effect in de indapamide en amlodipinegroep. In een subgroep analyse bij patiënten met geïsoleerde hypertensie bleek hydrochloorthiazide inferieur aan indapamide.

In een gerandomiseerde single blind studie werd in patiënten ouder dan 65 jaar met milde diastolische hypertensie (thuisbloeddruk overdag diastolisch >90 mmHg of zittende diastolische bloeddruk 95-114 mmHg) het gebruik van monotherapie hydrochloorthiazide 12,5 mg gedurende 4 weken, daarna 25 mg gedurende 4 weken (n=20) en monotherapie amlodipine 5 mg gedurende 4 weken, daarna 10 mg gedurende 4 weken (n=21) vergeleken. (18) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazide groep was 69 +/- 1 jaar, 38% was vrouw. Na 8 weken therapie werden de patiënten die de zittende streefbloeddruk van <90 mmHg niet hadden bereikt, gecontinueerd met combinatietherapie van beide middelen. Na 8 weken monotherapie met hydrochloorthiazide was zowel de daling in systolische bloeddruk (11 mmHg) als de diastolische bloeddruk (6 mmHg) niet significant verschillend ten opzichte van de amlodipine groep, maar wel ten opzichte van uitgangswaarde. De gemiddelde 24 uren systolische bloeddrukdaling was 5mmHg, de diastolische bloeddrukdaling was 2mmHg (niet significant verschillend van baseline, significant verschillend t.o.v. amlodipine). Het verschil in systolische bloeddruk overdag was -4 mmHg en in diastolische bloeddruk -2mmHg, niet significant verschillend t.o.v. baseline en significant verschillend t.o.v. amlodipine. 38% van de geïncludeerde ouderen bereikte de zittende streefbloeddruk van <90mmHg in de hydrochloorthiazidegroep ten opzichte van 90% in de amlodipine groep.

In een dubbelblinde RCT bij vierendertig volwassenen ouder dan 65 jaar met hypertensie (diastolische bloeddruk 95-114 mmHg) werd behandeling met 2dd25 mg hydrochloorthiazide (N=17) versus 2dd100 mg labetalol (N=17) vergeleken. (22) In de hydrochloorthiazidegroep was de gemiddelde leeftijd 69,8 +/- 1,18 jaar, 58% was vrouw. Gedurende 6 weken werden proefpersonen elke 2 weken getitreerd tot een streefwaarde van daling van 10mmHg of een diastolische bloeddruk van <90mmHg, waarna gedurende 6 weken de dosering waarnaar getitreerd was werd gecontinueerd. Aan het eind van de titratieperiode was de gemiddelde dagelijkse hydrochloorthiazide dosering 59mg/dag; de gemiddelde labetalol dosering was 388 mg/dag. De reductie in staande bloeddrukdaling aan het eind van de 12 weken behandeling was 28/15 mmHg systolisch/diastolisch bij de hydrochloorthiazide groep, in liggende positie was dit 23/13 mmHg. Voor labetalol was de

reductie in staande bloeddrukdaling 19/14 mmHg, in liggende positie 7/8mmHg. Bij de liggende meting was het effect op de systolische bloeddrukdaling significant hoger in de hydrochloorthiazide groep t.o.v. de labetalol groep, verder waren de verschillen niet statistisch significant.

In een dubbelblinde parallel studie werd in 31 volwassenen ouder dan 70 jaar (gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep 74,9 +/- 4,0 jaar, 75% vrouw) met hypertensie (liggende diastolische bloeddruk 95-120 mmHg of systolische bloeddruk >180 mmHg) hydrochloorthiazide 1dd50mg (N=16) vergeleken met nitrendipine (een dihydropyridine calcium kanaal blokker, niet geregistreerd in Nederland) 1dd20 mg (N=15) gedurende 12 weken. (21) Aan het einde van de periode was de streefwaarde van >10mmHg reductie of liggende diastolische bloeddruk <90mmHg bereikt in 88% van de hydrochloorthiazide groep. Dit was niet significant verschillend t.o.v. nitrendipine: 73% bereikte deze streefwaarde. De systolische liggende bloeddrukverlaging was significant hoger in de hydrochloorthiazidegroep dan in de nitrendipine groep, maar werd niet gekwantificeerd.

In een gerandomiseerde dubbelblinde parallel studie in 61 mannen van 60 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep 65,4 +/- 0,7 jaar) met een diastolische bloeddruk van 94-104 mmHg een regime van 25-75 mg hydrochloorthiazide (n=31, gemiddeld 52mg/dag) met 120-360 mg diltiazem (n=30, gemiddeld 260 mg/dag) gedurende 10 weken (6 weken titratie en 4 weken onderhoud). (20) Aan het eind van de periode was het percentage dat de streefwaarde diastolische bloeddruk <90mmHg of reductie van >10mmHg bereikte 71% in de hydrochloorthiazide groep, niet significant verschillend tov de diltiazem groep (80%). De absolute gemiddelde reductie na 10 weken in systolische bloeddruk was 13,2mmHg in de hydrochloorthiazide groep versus 7,9 mmHg in de diltiazem groep (niet statistisch significant verschillend). De reductie in diastolische bloeddruk was gelijkwaardig tussen de groepen (exacte data niet beschreven).

In een dubbelblind trial in 38 mannen van 65 jaar en ouder met een diastolische bloeddruk >90mmHg of systolische bloeddruk van >160mmHg werd een regime met 12,5-25 mg hydrochloorthiazide (n=19) vergeleken met 10-20 mg enalapril (n=19). (14) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep was 73 +/- 8 jaar. De streefwaarde van systolische bloeddruk <140mmHg/diastolische bloeddruk <85mmHg) werd bereikt in 53% van de hydrochloorthiazide groep versus in 42% in de enalapril groep, dit was niet statistisch significant verschillend.

In een trial met 42 hypertensieve (liggende bloeddruk \geq 170/110 mmHg) 65-plussers (gemiddelde leeftijd hydrochloorthiazide groep 77 jaar, 47% vrouw) werd behandeling met hydrochloorthiazide 50mg (n=19) vergeleken met indapamide 2,5mg (n=23) gedurende 44 weken. (17) Na 12 weken behandeling was de daling in zowel systolische als diastolische bloeddruk significant lager in de indapamide groep ten opzichte van de hydrochloorthiazide groep (11/23mmHg en 15/24mmHg, respectievelijk). Dit verschil hield gedurende de behandeling aan.

In een dubbelblinde parallelgroep studie in 130 ouderen tussen de 65 en 80 jaar (gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazide groep 71,2 +/- 0,6 jaar, 63% vrouw) met een diastolische bloeddruk van 95-114 mmHg werd het gebruik van hydrochloorthiazide (n=65) 25-75mg zonder amiloride vergeleken met het gebruik van hydrochloorthiazide met 2,5-7,5 mg amiloride (n=65). (19) In 70% van de hydrochloorthiazide groep werd de streefwaarde bereikt van een diastolische bloeddruk <90mmHg versus in 76% in de hydrochloorthiazide

plus amiloride groep (niet statistisch significant verschillend). Verschillen in effecten tussen de verschillende doseringen zijn niet goed beschreven door de auteurs.

In een randomised clinical trial in 174 hypertensieve 65-plussers met een diastolische bloeddruk van 90-120 en/of een systolische bloeddruk van >160mmHg werd het effect van 12,5-25mg hydrochloorthiazide (n=81) vergeleken met 10-20 mg enalapril (n=93). (13) In de hydrochloorthiazide groep was de gemiddelde leeftijd 69,7 +/- 0,6 jaar, 33% was vrouw. Na 8 weken was de daling in diastolische bloeddruk onder hydrochloorthiazide 8,4 mmHg en in systolische bloeddruk 19,1 mmHg. De daling was niet verschillend ten opzichte van de enalapril groep, waarin de daling in diastolische bloeddruk 9,1 mmHg en in systolische bloeddruk 19,2 mmHg betrof.

In een gerandomiseerde studie in 562 patiënten tussen 60 en 75 jaar met een diastolische bloeddruk >100mmHg en een systolische bloeddruk >180mmHg of een diastolische bloeddruk >105 mmHg werd een regime van 1dd25 mg hydrochloorthiazide (n=281) met een regime van 1dd100 mg metoprolol (n=281) vergeleken. (15) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazide groep was 67,2 +/- 4,7 jaar, 58% was vrouw. Na 4 weken was er een significant hogere reductie in systolische bloeddruk in de hydrochloorthiazide groep (19 mmHg) ten opzichte van de metoprolol groep (15mmHg), maar geen verschil in de reductie in diastolische bloeddruk. 47% van de patiënten in de hydrochloorthiazide groep en 50% van de patiënten in de metoprolol groep had de streefwaarde van diastolische bloeddruk <95 mmHg bereikt. Bij de patiënten die deze waarde niet had bereikt, werd na 4 weken in de metoprolol groep 12,5 mg hydrochloorthiazide toegevoegd of in de hydrochloorthiazide groep de dosering verhoogd naar 1dd50 mg (n=140). Na 8 weken bereikte 65% in de metoprolol/hydrochloorthiazide groep de streef diastolische bloeddruk ten opzichte van 61% in de hydrochloorthiazide groep. De reductie in zowel systolische als diastolische bloeddruk na 8 weken was niet verschillend tussen beide groepen: 25/15 mmHg in de hydrochloorthiazide groep versus 21/14mmHg in de metoprolol/hydrochloorthiazide groep.

Actief gecontroleerde studies op cardiovasculaire uitkomsten anders dan hypertensie.

In een pragmatisch opgezette trial werd in veteranen van 65 jaar en ouder met een systolische bloeddruk >120mmHg en gebruik van hydrochloorthiazide bestudeerd. Patiënten werden ofwel omgezet naar chloortalidon 12,5-25 mg/dag (n=6756) ofwel bleven 25-50 mg/dag hydrochloorthiazide gebruiken (n=6767). (24) 95% van de patiënten gebruikte een dosering van 25mg hydrochloorthiazide of chloortalidon 12,5 mg. Gebruik van andere antihypertensiva was toegestaan. De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep was 72,5 +/- 5,3 jaar, 3% was vrouw. Het voorkomen van een gecombineerd eindpunt van myocardinfarct, beroerte, hartfalen leidend tot hospitalisatie of revascularisatie bij instabiele angina (gezamenlijk: major cardiovascular event) en overlijden was niet verschillend in beide groepen: HR 1,04 [0,94-1,16] en HR 1,0 [0,87-1,13], respectievelijk.

Cohortstudies

In een retrospectief cohort onder 126.808 veteranen (gemiddelde leeftijd 66,7 jaar in de hydrochloorthiazide groep, 4% vrouw) werd de effectiviteit van hydrochloorthiazide (n=124.551) ten opzichte van chloortalidon(n=2257) bij initiatie van therapie met een van deze diuretica vergeleken. (23) De uitkomstmaten waren therapietrouw en klinische

respons, gedefinieerd als het niet starten van een nieuw antihypertensivum binnen 1 jaar na introductie van het diureticum. Hydrochloorthiazide werd gestart in een dosering van <12,5 mg in 46,7%; 12,5-25 mg in 49,6% en >25mg in 3,8% van de patiënten. Chloortalidon werd gestart in een dosering van <12,5mg in 28,3%; 12,5-25 mg in 66,9% en >25 mg in 4,9% van de patiënten. 1 jaar na therapie was de therapietrouw voor hydrochloorthiazide groter van voor chloortalidon: 72,4% versus 62%, $p<0,001$. In de groep patiënten die therapietrouw bleef, bereikte een lager percentage patiënten met hydrochloorthiazide therapie een adequate respons ten opzichte van de chloortalidon groep, namelijk in 70,1% versus 76,4%, $p<0,001$.

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

In een Cochrane studie naar het effect van antihypertensieve therapie bij ouderen wordt een NNT van 20 over 3,7 jaar genoemd bij ambulante patiënten van 60 jaar en ouder (gemiddeld 73 jaar) voor alle thiazidediuretica gezamenlijk (33).

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

In de in beschreven studies bij ouderen is het bloeddrukverlagende effect geobserveerd vanaf 4 weken na start van hydrochloorthiazide.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Geen literatuur hierover beschikbaar.

Bijwerkingen en veiligheid

Elektrolytstoornissen

In een pragmatisch opgezette trial werd in veteranen van 65 jaar en ouder met een systolische bloeddruk >120mmHg en gebruik van hydrochloorthiazide bestudeerd. Patiënten werden ofwel omgezet naar chloortalidon 12,5-25 mg/dag ($n=6756$) ofwel bleven 25-50 mg/dag hydrochloorthiazide gebruiken ($n=6767$). (24) 95% van de patiënten gebruikte een dosering van 25mg hydrochloorthiazide of chloortalidon 12,5 mg. Gebruik van andere antihypertensiva was toegestaan. De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep was 72,5 +/- 5,3 jaar, 3% was vrouw. Een hypokaliëmie, gedefinieerd als een serumkalium van <3,1 mmol/l werd significant vaker (5%) gezien in de chloortalidon groep ten opzichte van de hydrochloorthiazidegroep (3,6%), HR 1,39 [1,18-1,64]. Hospitalisatie door een hypokaliëmie of acute verslechtering van nierfunctie was niet verschillend tussen beide groepen. (HR 1,35 [1,00-1,82] en HR 0,95 [0,85-1,09]).

In een retrospectieve cohortstudie met 12722 patiënten met hypertensie (gedefinieerd door diagnostische code of door gebruik van antihypertensiva) van 66 jaar en ouder werd de veiligheid van hydrochloorthiazide ($n=9786$) versus chloortalidon ($n=2936$) vergeleken. (27) In de hydrochloorthiazide groep was de gemiddelde leeftijd 74 jaar, 56% was vrouw. De thiazidediuretica werden voornamelijk in combinatie met andere antihypertensiva gebruikt. Slechts 289 patiënten gebruikten chloortalidon als monotherapie, terwijl 736 patiënten hydrochloorthiazide als monotherapie gebruikten. Elektrolytstoornissen werden gedefinieerd als hypokaliëmie (serumkalium <3,5 mmol/l); hyperkaliëmie (serumkalium >6,0 mmol/l) of hyponatriëmie (serumnatrium <130mmol/l). Gebruik van chloortalidon was geassocieerd met een groter risico op hypokaliëmie vergeleken met gebruik van hydrochloorthiazide, HR 1,70 [1,55-1,87]. Er was geen verschil in het optreden van hyponatriëmie of hyperkaliëmie.

In een retrospectief cohort in patiënten van 66 jaar en ouder werd het optreden van ziekenhuisopname door hypokaliëmie of hyponatriëmie bij chloortalidon (n=10.384, gemiddelde dosering 27,3 mg/dag) versus hydrochloorthiazide (n=19.489, gemiddelde dosering 18,3 mg/dag) gebruik vergeleken. (26) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazide groep was 73 jaar, SD 5,9 jaar, 59% was vrouw. Ziekenhuisopname door zowel hypokaliëmie als hyponatriëmie traden vaker op bij chloortalidon gebruik ten opzichte van hydrochloorthiazide, HR 3,06 [2,05-4,58] en HR 1,67 [1,24-2,28], respectievelijk.

In een dubbelblinde RCT met 51 mannelijke patiënten van 60 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 69 jaar) met hypertensie (systolische bloeddruk van >160 en <239 mmHg) werd hydrochloorthiazide 25 mg (n=23) vergeleken met hydrochloorthiazide 50 mg (n=28). (12) Bij een dosering van 25 mg betrof de absolute gemiddelde reductie in kaliumspiegel 0,06 mmol/l; bij dosering van 50mg/dag was dit een reductie van 0,33-0,48 mmol/l en bij een dosering van 100mg/dag was dit een reductie van 0,74 mmol/l.

In een cohortstudie bij 253 patiënten ouder dan 60 jaar (gemiddelde leeftijd 72,9 +/- 7,3 jaar) met een hyponatriëmie (serum natrium <135mmol/l) werd het gebruik van medicatie in 31,7% van de cases als oorzaak van de hyponatriëmie gezien, waarvan in 78,1% door hydrochloorthiazide. (34)

In een RCT in 185 patiënten van 75 jaar en ouder met hypertensie (zittende diastolische bloeddruk 95-114 mmHg) werd de tolereerbaarheid van hydrochloorthiazide 12,5-25 mg (n=62) ten opzichte van candesartan 8-16 mg (n=123) gedurende 24 weken vergeleken. (25) De hydrochloorthiazide gebruikers waren gemiddeld 78,1 jaar, SD 3,4 jaar, 58% was vrouw. In de hydrochloorthiazide groep (n=62) trad bij 8,1% van de patiënten hypokaliëmie en bij 6,1% hyperurikemie op, ten opzichte van geen optreden in de candesartan groep. Bij de patiënten behandeld met hydrochloorthiazide was de mediane absolute verlaging in kalium, natrium en chloride 0,2 mmol/l, 1 mmol/l en 2,5 mmol/l respectievelijk. De absolute verhoging van calcium en urinezuur betroffen 0,04 mmol/l en 0,05 mmol/l, respectievelijk.

In een dubbelblinde parallel studie werd in 31 hypertensieve (liggende diastolische bloeddruk 95-120 mmHg of systolische bloeddruk >180 mmHg) 70-plussers (gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep 74,9 +/- 4,0 jaar, 75% vrouw) hydrochloorthiazide 1dd50mg (N=16) vergeleken met nitrendipine (een dihydropyridine calcium kanaal blokker, niet geregistreerd in Nederland) 1dd20 mg (N=15) gedurende 12 weken. (21) Er werd een significante verlaging van serum kalium en natrium (absolute verlaging 0,6 mmol/l en 2 mmol/l, respectievelijk) geobserveerd bij de gebruikers van hydrochloorthiazide. In de nitrendipine groep was alleen een verlaging in serum natrium te zien.

In een dubbelblind trial in 38 mannen van 65 jaar en ouder met een diastolische bloeddruk >90mmHg of systolische bloeddruk van >160mmHg werd een regime met 12,5-25 mg hydrochloorthiazide (n=19) vergeleken met 10-20 mg enalapril (n=19). (14) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep was 73 +/- 8 jaar. Er was geen verschil in kaliumconcentratie tussen de hydrochloorthiazide en placebo, de absolute verlaging in serumkaliumconcentratie was 0,1 mmol/l.

In een trial met 42 hypertensieve (liggende bloeddruk \geq 170/110 mmHg) 65-plussers (gemiddelde leeftijd hydrochloorthiazide groep 77 jaar, 47% vrouw) werd behandeling met

hydrochloorthiazide 50mg/dag (n=19) vergeleken met indapamide 2,5mg/dag (n=23) gedurende 44 weken. (17) Tijdens de studie werden 5 patiënten (allen in de hydrochloorthiazidegroep) geëxcludeerd van de studie vanwege het optreden van symptomatische elektrolytstoornissen na 2-4 weken behandeling. In 2 van deze patiënten werden kaliumspiegels <3,0 mmol/l geobserveerd, en in 2 andere patiënten met hydrochloorthiazide was de serum natriumspiegel <130mmol/l. De gemiddelde kaliumspiegel aan de start van de studie was 4,23 mmol/liter in de hydrochloorthiazide groep, na 48 weken bedroeg deze gemiddeld 3,33 mmol/l. De serumnatriumspiegel daalde van gemiddeld 141 mmol/l naar 134 mmol/l.

In een gerandomiseerde studie in 174 hypertensieve 65-plussers met een diastolische bloeddruk van 90-120 en/of een systolische bloeddruk van >160mmHg werd het effect van 12,5-25mg hydrochloorthiazide (n=81) vergeleken met 10-20 mg enalapril (n=93). (13) In de hydrochloorthiazide groep was de gemiddelde leeftijd 69,7 +/- 0,6 jaar, 33% was vrouw. Na 8 weken was de gemiddelde daling in de hydrochloorthiazide groep in serumkalium 0,2 mmol/l, significant lager dan baseline.

In een dubbelblinde parallelgroep studie in 130 ouderen tussen de 65 en 80 jaar (gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazide groep 71,2 +/- 0,6 jaar, 63% vrouw) met een diastolische bloeddruk van 95-114 mmHg werd het gebruik van hydrochloorthiazide (n=65) 25-75mg zonder amiloride vergeleken met het gebruik van hydrochloorthiazide met 2,5-7,5 mg amiloride (n=65). (19) In week 16 was de gemiddelde daling in serumkaliumspiegel 0,3 mmol/l in de hydrochloorthiazide groep. De reductie in serumkalium was sterker bij hogere dosering: de gemiddelde reductie was 0,2 mmol/l; 0,3 mmol/l en 0,5 mmol bij het gebruik van 25mg (n=33), 50mg (n=18) en 75mg (n=3) hydrochloorthiazide, respectievelijk. Er werd geen significante reductie in gemiddelde serumnatrium spiegel geobserveerd, 1 patiënt ontwikkelde een hyponatriëmie <130 mmol/l).

In een gerandomiseerde studie in 562 patiënten tussen 60 en 75 jaar met een diastolische bloeddruk >100mmHg en een systolische bloeddruk >180mmHg of een diastolische bloeddruk >105 mmHg werd een regime van 1dd25 mg hydrochloorthiazide (n=281) met een regime van 1dd100 mg metoprolol (n=281) vergeleken. (15) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazide groep was 67,2 +/- 4,7 jaar, 58% was vrouw. Hypokaliëmie, gedefinieerd als een serumkaliumspiegel <3,6 mmol/l, trad op bij 20% van de gebruikers van 50 mg, , terwijl dit bij de gebruikers van 25 mg bij optrad bij ongeveer 12% van de patiënten. De absolute daling ten opzichte van baseline in serumkaliumspiegel was 0,21 mmol/l en 0,30 mmol/l bij de dosering van 25 en 50 mg, respectievelijk.

In een case-control studie werd een verhoging in leeftijd van 10 jaar geassocieerd met een hoger risico op symptomatische hyponatriëmie bij het gebruik van verschillende thiazidediuretica (HR 2,14 [1,59-2,88]). Slechts 12,5% van de patiënten in deze studie gebruikten hydrochloorthiazide. (35)

Nierfunctie

In een retrospectieve cohortstudie met 12.722 patiënten met hypertensie (gedefinieerd door diagnostische code of door gebruik van antihypertensiva) van 66 jaar en ouder werd de veiligheid van hydrochloorthiazide (n=9786) versus chloortalidon (n=2936) vergeleken. (27) In de hydrochloorthiazide groep was de gemiddelde leeftijd 74 jaar, 56% was vrouw. De thiazidediuretica werden voornamelijk in combinatie met andere antihypertensiva

gebruikt. Slechts 289 patiënten gebruikten chloortalidon als monotherapie, terwijl 736 patiënten hydrochloorthiazide als monotherapie gebruikten. Een verslechtering in nierfunctie werd gedefinieerd als een reductie van 30% in eGFR, start van dialyse of het ondergaan van niertransplantatie. Gebruik van chloortalidon was geassocieerd met een groter risico op nierfunctie achteruitgang vergeleken met gebruik van hydrochloorthiazide, HR 1,24 [1,13-1,36]. Er werd geen verschil gevonden in optreden van dialysebehoefte of niertransplantatie.

In een dubbelblinde parallel studie werd in 31 hypertensieve (liggende diastolische bloeddruk 95-120 mmHg of systolische bloeddruk >180 mmHg) 70-plussers (gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep 74,9 +/- 4,0 jaar, 75% vrouw) hydrochloorthiazide 1dd50mg (n=16) vergeleken met nitrendipine (een dihydropyridine calcium kanaal blokker, niet geregistreerd in Nederland) 1dd20 mg (n=15) gedurende 12 weken. (21) Alleen bij hydrochloorthiazide gebruikers was na 12 weken een significante stijging in plasma urinezuur (absolute verhoging 0,06 mmol/l) te zien.

In een dubbelblinde trial in 38 mannen van 65 jaar en ouder met een diastolische bloeddruk >90mmHg of systolische bloeddruk van >160mmHg werd een regime met 12,5-25 mg hydrochloorthiazide (n=19) vergeleken met 10-20 mg enalapril (n=19). (14) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep was 73 +/- 8 jaar. Er werd geen significant effect op serumcreatinine waargenomen tijdens hydrochloorthiazide gebruik 12,5-25mg/dag. Wel werd een significant hogere urinezuurconcentratie geobserveerd ten opzichte van placebo (absoluut verschil 0,5 mg/dl= 0,03mmol/l).

In een trial met 42 hypertensieve (liggende bloeddruk \geq 170/110 mmHg) 65-plussers (gemiddelde leeftijd hydrochloorthiazide groep 77 jaar, 47% vrouw) werd behandeling met hydrochloorthiazide 50mg/dag (n=19) vergeleken met indapamide 2,5mg/dag (n=23) gedurende 44 weken. (17) In de hydrochloorthiazide groep steeg de gemiddelde concentratie urinezuur significant met 2,2 mg/dl (=0,13 mmol/l) na 48 weken therapie. Een significante stijging werd ook gezien in de indapamide groep.

In een gerandomiseerde klinische trial in 174 hypertensieve 65-plussers met een diastolische bloeddruk van 90-120 en/of een systolische bloeddruk van >160mmHg werd het effect van 12,5-25mg hydrochloorthiazide (n=81) vergeleken met 10-20 mg enalapril (n=93). (13) In de hydrochloorthiazide groep was de gemiddelde leeftijd 69,7 +/- 0,6 jaar, 33% was vrouw. Na 8 weken was in de hydrochloorthiazide groep de gemiddelde stijging in urinezuur was 0,9 mg/dl (=0,05mmol/l) (significant hoger dan baseline) en de gemiddelde stijging in creatinine was 0,01 mg/dl (niet significant verschillend tov baseline).

In een randomised clinical trial in 562 patiënten tussen 60 en 75 jaar met een diastolische bloeddruk >100mmHg en een systolische bloeddruk >180mmHg of een diastolische bloeddruk >105 mmHg werd een regime van 1dd25 mg hydrochloorthiazide (n=281) met een regime van 1dd100 mg metoprolol (n=281) vergeleken. (15) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazide groep was 67,2 +/- 4,7 jaar, 58% was vrouw. De absolute toename in serum urinezuur was in de hydrochloorthiazide groep significant hoger ten opzichte van baseline, namelijk 46 micromol/l en 45 micromol/l in de 25 en 50 mg groep, respectievelijk. De absolute stijging in creatinine was niet significant verschillend in beide groepen.

Metabool

In een dubbelblinde parallel studie werd in 31 hypertensieve (liggende diastolische bloeddruk 95-120 mmHg of systolische bloeddruk >180 mmHg) 70-plussers (gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep 74,9 +/- 4,0 jaar, 75% vrouw) hydrochloorthiazide 1dd50mg (N=16) vergeleken met nitrendipine (een dihydropyridine calcium kanaal blokker, niet geregistreerd in Nederland) 1dd20 mg (N=15) gedurende 12 weken. (21) Alleen bij hydrochloorthiazide gebruikers was na 12 weken een significante stijging in plasma glucose (absolute verhoging 0,3 mmol/l) te zien.

In een dubbelblinde trial in 38 mannen van 65 jaar en ouder met een diastolische bloeddruk >90mmHg of systolische bloeddruk van >160mmHg werd een regime met 12,5-25 mg hydrochloorthiazide (n=19) vergeleken met 10-20 mg enalapril (n=19). (14) De gemiddelde leeftijd in de hydrochloorthiazidegroep was 73 +/- 8 jaar. Er werd geen significant effect op glucosespiegel werd waargenomen tijdens hydrochloorthiazide gebruik 12,5-25mg/dag.

In een randomised clinical trial in 174 hypertensieve 65-plussers met een diastolische bloeddruk van 90-120 en/of een systolische bloeddruk van >160mmHg werd het effect van 12,5-25mg hydrochloorthiazide (n=81) vergeleken met 10-20 mg enalapril (n=93). In de hydrochloorthiazide groep was de gemiddelde leeftijd 69,7 +/- 0,6 jaar, 33% was vrouw. De gemiddelde stijging in de hydrochloorthiazide groep in cholesterol was 13,7 mg/dl (0,35 mmol/l) (significant hoger dan baseline) en de gemiddelde stijging in glucose was 9,5 mg/dl (0,5 mmol/l) (significant hoger dan baseline). (13)

Bij het gebruik van hydrochloorthiazide treden de volgende bijwerkingen op:
Zeer vaak (>10%): hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie, hypercalciëmie, stijging van lipidenwaarden, hyperglycemie, glucosurie, hyperurikemie.
Vaak (1-10%): Trombocytopenie, hartkloppingen, maag-darmstoornissen en reversibele stijging van kreatinine en ureumconcentratie. (2)

Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency), gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1):

Sufheid ROR 2.27 (95%CI 1.02-5.07) en migraine/migraineuze hoofdpijn ROR 14.31 (95%CI 10.14-20.19).

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Een afname van natrium in het plasma kan aanvankelijk asymptomatisch zijn, regelmatige monitoring is noodzakelijk en moet vaker gebeuren bij risicopopulaties, zoals ouderen. Het risico van begin van hypokaliëmie (<3,5 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde risicopopulaties zoals ouderen. Er zijn geen studies waarin de frequentie van bijwerkingen van hydrochloorthiazide bij ouderen ten opzichte van jongeren is bestudeerd. Er is geen post-autorisatie veiligheidsstudie bij ouderen ingepland. (1)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten:

Nee.

Delier:

Nee.

Duizeligheid:

Zelden (0,01-0,1%). (2)

Valneiging en/of motorische functie:

Hyponatriëmie, hypokaliëmie of hypotensie geassocieerd met hydrochloorthiazide gebruik kunnen de valneiging verhogen. (37)

Sedatieve effecten:

Nee.

Orthostatische effecten:

Vaak (1-10%). (3)

Invloed op voedselinname:

Vaak (1-10%): vermindering van de eetlust. (2)

Hemostase:

Vaak (1-10%) trombocytopenie.

Zeer zelden (<0,01%) hemolytische anemie en aplastische anemie.

Verder is gemeld dat bij oudere patiënten of patiënten met vaataandoeningen trombo-embolische complicaties kunnen optreden. (2,3)

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Vaak (1-10%) hartkloppingen; zelden (0,01-0,1%) hartritmestoornissen. (2,3)

Cognitie:

Geen.

Invloed op rijvaardigheid:

Hydrochloorthiazide heeft een verwaarloosbare of matige invloed op rijvaardigheid volgens de fabrikant, met name bij aanvang van de behandeling bij het optreden van duizeligheid of visusstoornissen. (1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

De absorptie van hydrochloorthiazide kan worden verminderd door gelijktijdige inname van colestyramine. Er zijn geen geneesmiddelinteracties bekend die leiden tot een hogere blootstelling aan hydrochloorthiazide.

De werking van niet-depolariserende spierrelaxantia kan toenemen en langer aanhouden.

Bij combinaties met een lisdiureticum, SSRI's, venlafaxine, duloxetine, carbamazepine/oxcarbazepine en bepaalde antipsychotica kan hyponatriëmie optreden (3).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Hydrochloorthiazide dient voorzichtig te worden toegepast bij jicht in de anamnese (3).

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Hydrochloorthiazide is een benzothiadiazine diureticum. De werking vindt met name plaats in het distale deel van de niertubulus door remming van de natriumchloride (NaCl)-terugresorptie door aangrijping van de NaCl-cotransporter. De verhoogde hoeveelheid van natrium en water in de ductus colligens (verzamelbuis) en/of de verhoogde filtratiesnelheid resulteert in een verhoging in de secretie en excretie van kalium (K⁺) en waterstof (H⁺). Remming van de NaCl reabsorptie veroorzaakt ook indirecte stimulatie van calcium (Ca²⁺) reabsorptie. (1,2)

Absorptie: Na inname is de biologische beschikbaarheid (F) 70%, dit wordt niet beïnvloed door voedsel. Hydrochloorthiazide wordt snel geabsorbeerd, T_{max} is ca 2-4 uur. De diuretische werking treedt in na 1-2 uur en is maximaal na 4-6 uur. De hypotensieve activiteit start na ongeveer 3-4 dagen. (1-3)

Distributie: Hydrochloorthiazide accumuleert in erythrocyten. Na 10 uur is de concentratie in de erythrocyten ongeveer 3 keer zo hoog als in het plasma. De plasma eiwit binding is 40-70% en het verdelingsvolume ca 4-8 L/kg. (1-3)

Metabolisme en eliminatie.

Binnen 72 uur wordt 60-80% uitgescheiden in de urine, waarvan 95% in onveranderde vorm en 4% als hydrosylaat 2-amino-4chlor-m benzeendisulfonamide (ABCS). Tot 24% wordt uitgescheiden via de feces en een verwaarloosbare hoeveelheid via de gal. De eliminatiehalfwaardetijd is 6-25 uur en is verlengd bij verminderde nierfunctie en hartfalen en bij ouderen, met een verdere toename van de maximale plasmaconcentratie. Het diuretisch effect houdt 6-12 uur aan na inname. (1-3)

Is er een single of multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In een farmacokinetische studie bij 11 oudere hypertensieve patiënten (leeftijd 61-85 jaar, geslacht niet beschreven) werd de farmacokinetiek van amiloride in combinatie met hydrochloorthiazide in steady state beschreven en vergeleken met jonge vrijwilligers (n=12, leeftijd 19-31 jaar, geslacht niet beschreven). De oudere patiënten werden voorafgaand aan de meting ten minste 2 weken behandeld met hydrochloorthiazide 50 mg/amiloride 5 mg. De jonge vrijwilligers kregen een enkele dosering voorafgaand aan de meting. De absorptiesnelheid was sneller bij jongeren dan bij ouderen. De C_{max}, de gemiddelde plasmaconcentratie in steady state en AUC waren significant hoger bij ouderen dan bij de jongeren. De C_{max} bedroeg 651 ng/ml en 184ng/ml, respectievelijk. De AUC bedroeg 6562ng*h/ml en 2220 ng*h/ml respectievelijk, en de gemiddelde plasma concentratie was 273 ng/ml en 89 ng/ml, respectievelijk. De plasma klaring van hydrochloorthiazide was significant lager in ouderen dan in jongeren (157 ml/min versus 418 ml/min). Dit was significant gecorreleerd aan de reductie in creatinineklaring, die bij ouderen 42ml/min was ten opzichte van 110ml/min bij jongeren. De halfwaardetijd was niet significant verlengd bij ouderen: 11,4 uur versus 8,3 uur bij jongeren. (28)

In een open label farmacokinetische studie in 6 niet hypertensieve ouderen (gemiddeld 73,67 jaar, geslacht niet beschreven), 6 hypertensieve ouderen (gemiddeld 70,5 jaar, geslacht niet beschreven) en 6 niet hypertensieve jongeren (gemiddeld 24 jaar, geslacht niet beschreven) werd de kinetiek van hydrochloorthiazide 25mg (in combinatie met atenolol 50 mg en amiloride 2,5 mg) bestudeerd. Spiegelens werden afgenomen na de eerste gift en na 1 week (dag 8). Er waren geen verschillen in farmacokinetische parameters tussen wel en niet hypertensieve proefpersonen. Op dag 8 was de 24u concentratie (AUC) en de

piekconcentratie (C_{max}) van hydrochloorthiazide significant hoger in de niet hypertensieve ouderen tov de jongeren: C_{max} 615 ng/ml en 356 ng/ml respectievelijk; AUC 7648 ng*h/ml en 3163 ng*h/ml respectievelijk ($p < 0,01$). Daarnaast was de halfwaardetijd verlengd bij ouderen ten opzichte van de jongeren: 9,2 uur versus 6,4 uur, dit was echter niet significant, net zoals het verschil in serumcreatinine (106 micromol/l en 85 micromol/l, respectievelijk). (29)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Bij een verminderde nierfunctie en bij patiënten met hartfalen treedt een verlenging van halfwaardetijd op, waarbij accumulatie te verwachten is bij gelijk blijvende dosering (3)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee, hydrochloorthiazide wordt niet hepatisch gemetaboliseerd.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

In de patiëntenbijsluiter staat benoemd dat bij ouderen >65 jaar moet worden bedacht dat de nieren mogelijk minder goed werken. (1)

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter hydrochloorthiazide [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h122696_smpc.pdf
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst hydrochloorthiazide en thiazidediuretica [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/hydrochloorthiazide>
3. KNMP. KNMP Kennisbank. Hydrochloorthiazide/Diuretica [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S617.html
4. Ephor, KNMP, NHG. Start/Stop-NL criteria [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88nten-versie-2020_0.pdf
5. Uptodate. Hydrochlorothiazide - Drug information [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669411?cesid=5x5H6Om45Je&searchUrl=%2Fico%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dhydrochloorthiazide%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dhydrochloorthiazide#doa
6. KNMP. Handboek Oralia - hydrochloorthiazide [Internet]. [cited 2023 Jul 21]. Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/oralia_vtgm/Handelsproductgroepen/155.html

7. NHG. Kennisdocument Bloeddrukverlagende middelen [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf
8. University of British Columbia. Medstopper [Internet]. [cited 2023 Jul 21]. Available from: <http://medstopper.com/>
9. Wing L, Arnolda L, Upton J, et al. Candesartan and hydrochlorothiazide in isolated systolic hypertension. *Blood Press*. 2003 Jan 8;12(4):246–54. doi10.1080/08037050310014954
10. Silagy CA, McNeil JJ, McGrath BP. Crossover comparison of atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide and isradipine for isolated systolic systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1992 Nov;70(15):1299–305. doi10.1016/0002-9149(92)90765-Q
11. Nash DT, Crikelair N, Zappe D. Achieving BP goals with valsartan and HCTZ alone and in combination: pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin*. 2008 Sep 1;24(9):2617–26. doi10.1185/03007990802333282
12. Cushman WC. Treatment of hypertension in the elderly. III. Response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med*. 1991 Oct 1;151(10):1954–60. doi10.1001/archinte.151.10.1954
13. Schnaper HW, Stein G, Schoenberger JA, et al. Comparison of Enalapril and Thiazide Diuretics in the Elderly Hypertensive Patient. *Gerontology*. 1987;33(s1):24–35. doi10.1159/000212916
14. Gums JG, Lopez LM, Quay GP, et al. Comparative Evaluation of Enalapril and Hydrochlorothiazide in Elderly Patients with Mild to Moderate Hypertension. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988 Sep 5;22(9):680–4. doi10.1177/106002808802200905
15. Wikstrand J, Westergren G, Berglund G, et al. Antihypertensive treatment with metoprolol or hydrochlorothiazide in patients aged 60 to 75 years. Report from a double-blind international multicenter study. *JAMA*. 1986 Mar 14;255(10):1304–10.
16. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens*. 2001 Feb;19(2):343–50. doi10.1097/00004872-200102000-00023
17. Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med*. 1988 Jan 29;84(1B):98–103.
18. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Antihypertensive effects of amlodipine and hydrochlorothiazide in elderly patients with ambulatory hypertension*. *Am J Hypertens*. 1995 Dec;8(12):1154–9. doi10.1016/0895-7061(95)00362-2
19. Myers MG. Hydrochlorothiazide with or without amiloride for hypertension in the elderly. A dose-titration study. *Arch Intern Med*. 1987 Jun;147(6):1026–30.
20. Leehey DJ, Hartman E. Comparison of diltiazem and hydrochlorothiazide for treatment of patients 60 years of age or older with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1988 Dec;62(17):1218–23. doi10.1016/0002-9149(88)90263-9

21. Jansen RWMM, van Lier HJJ, Hoefhagels WHL. Nitrendipine versus hydrochlorothiazide in hypertensive patients over 70 years of age. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Mar;45(3):291–8. doi10.1038/clpt.1989.31
22. Weidler DJ, Vidt DG, Toth PD, et al. Comparison of Labetalol and Hydrochlorothiazide in Elderly Patients with Hypertension Using 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1990 Jun;30(6):524–32. doi10.1002/j.1552-4604.1990.tb03615.x
23. Lund BC, Ernst ME. The Comparative Effectiveness of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone in an Observational Cohort of Veterans. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2012 Sep;14(9):623–9. doi10.1111/j.1751-7176.2012.00679.x
24. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension–Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine.* 2022 Dec 29;387(26):2401–10. doi10.1056/NEJMoa2212270
25. Neldam S, Schumacher H, Kjeldsen SE, et al. Telmisartan in combination with hydrochlorothiazide 12.5 mg for the management of patients with hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2014 Sep;30(9):1715–24. doi10.1185/03007995.2014.924912
26. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2013 Mar 19;158(6):447–55. doi10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00004
27. Edwards C, Hundemer GL, Petrcich W, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Safety Associated With Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide in Older Adults With Varying Levels of Kidney Function. *JAMA Netw Open.* 2021 Sep 1;4(9):e2123365. doi10.1001/jamanetworkopen.2021.23365
28. Ismail Z, Triggs EJ, Smithurst BA, et al. The pharmacokinetics of amiloride-hydrochlorothiazide combination in the young and elderly. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37(2):167–71. doi10.1007/BF00558226
29. Sabanathan K, Castleden CM, Adam HK, et al. A comparative study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol, hydrochlorothiazide and amiloride in normal young and elderly subjects and elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987;32(1):53–60. doi10.1007/BF00609957
30. Geers H. Het gebruik van thiazidediuretica bij een zeer lage glomerulaire filtratiesnelheid. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2017 Dec 28;2:a1664.
31. Health Base. [https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/thiazide diuretica/](https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/thiazide-diuretica/). 2023. Thiazidediuretica bij levercirrose.
32. Zorginstituut Nederland. GIP databank [Internet]. [cited 2023 Jul 21]. Available from: <https://www.gipdatabank.nl/>
33. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, et al. Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019 Jun 5;2020(1). doi10.1002/14651858.CD000028.pub3

34. Tay CL, Myint PK, Mohazmi M, et al. Prevalence and documented causes of hyponatraemia among geriatric patients attending a primary care clinic. *Med J Malaysia*. 2019 Apr;74(2):121-7.
35. Chow KM, Szeto CC, Wong TYH, et al. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM*. 2003 Dec;96(12):911-7. doi10.1093/qjmed/hcg157
36. European Medicines Agency. <https://www.adrreports.eu/en/index.html>. 2023. EudraVigilance Database.
37. Fratangelo L, Nguyen S, D'Amelio P. Hyponatremia and aging-related diseases: key player or innocent bystander? A systematic review. *Syst Rev*. 2023 May 13;12(1):84. doi10.1186/s13643-023-02246-w