

Sekseverschillen bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie door de huisarts

OLAF H KLUNDEL, ARSENIO HP PAES, JAAP C SEIDELL,
MARIJKE M KUIJVENHOVEN, ANTHONIUS DE BOER

Inleiding

De werkzaamheid van medicamenteuze behandeling van hypertensie is aangetoond in verschillende gerandomiseerde klinische studies.¹ Het effect van behandeling op alle gemeten cardiovasculaire eindpunten was daarbij niet wezenlijk verschillend voor mannen en voor vrouwen.² Bovendien zijn er geen dwingende redenen om op basis van het geslacht van de patiënt de voorkeur te geven aan het ene of het andere antihypertensivum.^{3,4}

Thiazidediuretica, eventueel in combinatie met een kaliumsparend diureticum, zijn een uitstekende eerste keus bij de behandeling van zowel mannen als vrouwen met ongecompliceerde hypertensie. Het zijn middelen die effectief zijn ter preventie van beroerten, hartfalen en coronaire hartziekten, terwijl het gunstige effect van bètablokkers bij de primaire preventie van coronaire hartziekten minder duidelijk is.^{5,6} Dit minder gunstige effect van bètablokkers ter primaire preventie van coronaire hartziekten hangt mogelijk samen met een hoger risico op myocardinfarct ten gevolge van het staken van het gebruik van bètablokkers.⁷ Verder zijn thiazidediuretica verreweg het goedkoopst van alle antihypertensiva.⁸

In de meeste geïndustrialiseerde landen gebruiken hypertensieve vrouwen echter vaker een diureticum, terwijl hypertensieve mannen vaker een ander middel gebruiken.⁹ Dit sekseverschil is niet alleen in dwarsdoorsnede-onderzoek vastgesteld, maar ook in verschillende onderzoeken bij het beginnen met antihypertensieve therapie.¹⁰ Kennelijk ontstaan dergelijke sekseverschillen al bij de eerste keuze van een antihypertensivum. De vraag rijst dan ook welke overwegingen hierbij een rol spelen.

In dit artikel bespreken wij een aantal mogelijke verklaringen voor de sekseverschillen in de geneesmiddelkeuze bij hypertensie. Dat gebeurt aan de hand van gegevens uit een populatie-onderzoek en een kwalitatief onderzoek bij twaalf huisartsen.

Samenvatting

Klungel OH, Paes AHP, Seidell JC, Kuijvenhoven MM, De Boer A. Sekseverschillen bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie door de huisarts.

Huisarts Wet 2000;43(7):303-5.

Sekseverschillen bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie komen in de meeste westerse landen voor. Vrouwen die behandeld worden voor hypertensie gebruiken vaker diuretica, terwijl mannen vaker bètablokkers, calciumantagonisten en ACE-remmers gebruiken. Uitgaande van het beschikbare onderzoek naar de effecten van de diverse middelen is er echter geen reden voor een dergelijk verschil in voorkeur. Deze sekseverschillen zijn ook niet te verklaren op grond van verschillen tussen mannen en vrouwen in het voorkomen van factoren die de keuze van een antihypertensivum kunnen bepalen (indicaties en contra-indicaties). Uit aanvullend kwalitatief onderzoek bij twaalf huisartsen blijkt dat de meeste overwegingen die huisartsen noemen met betrekking tot het preferentieel voorschrijven van bètablokkers aan hypertensieve mannen en diuretica aan hypertensieve vrouwen niet in overeenstemming zijn met bewijs uit de medische literatuur.

Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht, Postbus 80082, 3508 TB Utrecht.

dr. O.H. Klungel, universitair docent;
dr. A.H.P. Paes, universitair docent;
dr. A. de Boer, universitair hoofddocent.
dr. J.C. Seidell, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven;
dr. M.M. Kuijvenhoven, universitair docent, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Utrecht.

Correspondentie: dr. O.H. Klungel;
e-mail: o.h.klungel@pharm.uu.nl.

Populatie-onderzoek

Wij gebruikten gegevens van twee populatie-onderzoeken om de determinanten van geneesmiddelkeuze voor hypertensie te onderzoeken, en sekseverschillen in antihypertensivagebruik te beschrijven en te verklaren: het Peilstationproject Hart- en Vaatziekten (1987-1992) en de voortzetting van dit project, het MORGEN-project (Monitoring Risicofactoren en Gezondheid in Nederland, 1993-1995). De gegevens voor deze onderzoeken werden verzameld door middel van een vragenlijst en een medisch onderzoek. Elk jaar werd een nieuwe dwarsdoorsnede van mannen en vrouwen in de leeftijd van 20-59 jaar benaderd. Van 1987 tot 1995 werden circa 56.000 personen onderzocht. In totaal waren er 595 mannen en 760 vrouwen met hypertensie die werden behandeld met monotherapie (óf diureticum óf bètablokker óf calciumantagonist óf ACE-remmer).¹¹

Vrouwen gebruikten vaker een diureticum dan mannen (37 versus 15 procent); mannen gebruikten vaker een bètablokker (59 versus 45 procent), calciumantagonist (9 versus 5 procent) of een ACE-remmer (18 versus 13 procent). Dit sekseverschil bleef bestaan als rekening werd gehouden met de indicaties en contra-indicaties die de keuze van een antihypertensivum kunnen beïnvloeden. De sekseverschillen waren echter minder groot bij personen met een klinisch manifeste hart- of vaatziekte; een dergelijke observatie is al eerder beschreven.¹² Kennelijk houden artsen minder rekening met het geslacht van de patiënt bij de keuze van een antihypertensivum bij personen met een hoog risico. En mogelijk zien artsen mannen meer als hoog-risicopatiënten dan vrouwen, en zijn zij bij mannen eerder geneigd een bètablokker, ACE-remmer of calciumantagonist voor te schrijven dan aan vrouwen.

Sekseverschillen in het voorkomen van bijwerkingen van de verschillende antihypertensiva zouden ook een rol kunnen spelen, maar gegevens hierover ontbraken. Zoals bekend kunnen de meeste antihypertensiva leiden tot seksuele disfuncties bij mannen;¹³ een afgenomen libido ten

gevolge van het gebruik van bètablokkers werd zowel door mannen als door vrouwen gerapporteerd.¹⁴ Hoest geïnduceerd door ACE-remmers komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen,¹⁵ en het gebruik van ACE-remmers hangt samen met een verhoogde kans op miskramen,¹⁶ waardoor deze antihypertensiva mogelijk minder vaak aan vrouwen worden voorgeschreven.

Tijdens de onderzoeksperiode (1987-1995) deden zich de volgende ontwikkelingen voor:

- Het gebruik van diuretica nam sterk af, zowel bij mannen (van 21 naar 6 procent) als bij vrouwen (van 51 naar 24 procent).
- Het gebruik van bètablokkers nam af voor mannen (van 69 naar 50 procent), terwijl het voor vrouwen min of meer gelijk bleef (44 en 48 procent). Het verschil tussen mannen en vrouwen in het gebruik van bètablokkers werd dus kleiner.
- Voor mannen nam het gebruik van calciumantagonisten toe van 6 naar 15 procent en voor vrouwen van 1 naar 6 procent.
- Het gebruik van ACE-remmers nam ook toe, onder mannen (van 5 naar 30 procent) en onder vrouwen (van 4 naar 21 procent).

Het sekseverschil in het gebruik van calciumantagonisten en ACE-remmers vertoonde geen statistisch significant verschil.

De sterke daling in het gebruik van diuretica en de stijging in het gebruik van calciumantagonisten en ACE-remmers mag opmerkelijk worden genoemd, gezien het feit dat de effectiviteit van calciumantagonisten en ACE-remmers met betrekking tot de reductie van hart- en vaatziekten in deze periode nog allerminst vaststond.

Kwalitatief onderzoek

De conclusie uit het voorafgaande luidt, dat in de periode 1987-1995 meer vrouwen dan mannen werden behandeld in overeenstemming met de resultaten van

Wat is bekend?

- Vrouwen met ongecompliceerde hypertensie gebruiken vaker diuretica, terwijl mannen vaker andere antihypertensiva gebruiken.

Wat is nieuw?

- Dit sekseverschil is niet te verklaren op basis van (contra-) indicaties.
- Mogelijk spelen bij artsen andere overwegingen een rol:
 - enkeloedeem als bijkomende reden om een diureticum voor te schrijven;
 - bij mannen zouden bètablokkers de bloeddruk beter verlagen;
 - diuretica kunnen interfereren met dagelijkse bezigheden;
 - mannen hebben een hoger risico op coronaire hartziekte.

gerandomiseerde klinische studies naar het effect van bètablokkers en diuretica.

Mogelijke verklaringen voor dit sekseverschil werden gezocht door middel van een kwalitatief onderzoek bij twaalf huisartsen, die allen een praktijk hadden in een van de steden waar het bovengenoemde populatie-onderzoek plaatsvond. Deze huisartsen kregen tien papieren patiënten voorgelegd in een random volgorde. Elke casus betrof een beschrijving van een hypertensiepatiënt zonder cardiovasculaire comorbiditeit die op basis van de hoogte van de bloeddruk en andere cardiovasculaire risicofactoren volgens de huidige richtlijnen zou moeten worden behandeld.¹⁷ De patiëntkarakteristieken waren daarbij zodanig gekozen dat vijf paren konden worden onderscheiden met als enig verschil de sekse van beide patiënten. Daarnaast werd de deelnemers een semi-gestructureerd interview afgenomen, en werd hen een aantal stellingen voorgelegd.¹⁸

Calciumantagonisten en ACE-remmers

werden te weinig voorgeschreven om verder te analyseren. Aan mannen werden vaker bètablokkers voorgeschreven dan aan vrouwen (32 versus 22), terwijl aan vrouwen vaker een diureticum werd voorgeschreven (30 versus 22).

Tien artsen vonden enkeloedeem een bijkomende reden om een diureticum voor te schrijven aan een hypertensieve vrouw zonder enige contra-indicatie. Enkeloedeem komt bij vrouwen waarschijnlijk vaker voor dan bij mannen,¹⁹ zodat hierin een verklaring zou kunnen liggen voor het gevonden sekseverschil. Enkeloedeem zonder symptomen van hart-, lever-, of nierfalen als indicatie voor diuretica is niet onomstreden. Wanneer de mogelijkheid van een cardiale, renale of hepatische oorzaak niet volledig kan worden uitgesloten, is het echter niet irrationeel om bij een hypertensiepatiënt met enkeloedeem een diureticum voor te schrijven.

Twee artsen waren van mening dat diuretica de bloeddruk beter verlaagden bij vrouwen en dat bètablokkers de bloeddruk beter verlaagden bij mannen. Ook deze overweging zou het gevonden verschil voor een deel kunnen verklaren. Resultaten van gerandomiseerde klinische studies laten echter geen verschil in bloeddrukverlagend effect zien tussen beide antihypertensiva.^{3,4}

Sommige artsen waren het eens met de stelling dat diuretica kunnen interfereren met dagelijkse bezigheden door een verhoogde mictiefrequentie, en dat dit een additionele reden kan zijn om een bètablokker voor te schrijven. Dit gold met betrekking tot vrouwen (4 artsen) en mannen (3 artsen). Omdat meer mannen dan vrouwen een baan hebben,²⁰ zou dit kunnen leiden tot het vaker voorschrijven van bètablokkers aan hypertensieve mannen.

Ten slotte waren zes artsen het erover eens dat mannen een hoger absoluut risico op coronaire hartziekten hebben dan vrouwen; zij vonden dat dit een reden was om eerder een bètablokker aan een man voor te schrijven dan aan een vrouw. Dit is echter niet in overeenstemming met resultaten van gerandomiseerde klinische studies, waaruit blijkt dat bètablokkers zeker niet effectiever zijn dan thiazidediuretica

met betrekking tot de primaire preventie van coronaire hartziekten.^{5,6}

De artsen werd ook gevraagd naar bijwerkingen die mogelijk een rol spelen bij de keuze van een antihypertensivum. Zes artsen noemde impotentie als bijwerking van bètablokkers bij mannen; deze bijwerking werd niet bij de andere antihypertensiva genoemd. Dit is niet in overeenstemming met de resultaten van de Medical Research Council Trial, waarin impotentie als bijwerking vaker werd genoemd door gebruikers van een diureticum dan door mannen die een bètablokker gebruikten.²¹

Beschouwing

Een beperking van het kwalitatieve onderzoek is dat niet het werkelijke voorschrijfgedrag, maar de intentie tot voorschrijven is onderzocht. Anderzijds was het gevonden sekseverschil bij de keuze van bètablokkers en diuretica in overeenstemming met de gegevens uit het populatie-onderzoek.¹¹

Onze conclusie is dat in klinisch gesproken vrijwel identieke situaties mannen inderdaad vaker bètablokkers krijgen voorgeschreven voor hypertensie en vrouwen vaker diuretica. De overwegingen hierbij waren niet in overeenstemming met het beschikbare bewijs uit de medische literatuur. Sommige van deze overwegingen zouden ook een rol kunnen spelen bij het sekseverschil in de keuze van calciumantagonisten en ACE-remmers. Verder onderzoek zou zich moeten richten op de motivatie van artsen om deze nieuwe middelen bij de behandeling van hypertensie eerder voor te schrijven dan diuretica en bètablokkers.

Over de lange-termijnevolgen van het sekseverschil in antihypertensivagebruik met betrekking tot het optreden van hart- en vaatziekten is niets bekend. Hoewel calciumantagonisten en ACE-remmers tevens lijken bij te dragen tot het voorkómen van cardiovasculaire complicaties,^{22,23}

zijn de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van bètablokkers en thiazidediuretica belangrijke redenen om deze middelen te handhaven als eerste keuze bij de behandeling van ongecompliceerde hypertensie.

Dankbetuiging

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de Stichting Maatschappelijke Aandachtsgebieden van de Universiteit Utrecht. Veel dank is verschuldigd aan de huisartsen, apothekers, en assistenten voor hun medewerking aan dit onderzoek.

Literatuur

- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-98.
- Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1997;126:761-7.
- Neaton JD, Grimm Jr RH, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993;270:713-24.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
- Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, et al. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995;123:481-7.
- Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 1990;263:1653-7.
- Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:618-29.
- Klunzel OH, De Boer A, Paes AH, et al. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population-based studies. *J Hypertens* 1997;15:591-600.
- Psaty BM, Savage PJ, Tell GS, et al. Temporal patterns of antihypertensive medication use among elderly patients. The cardiovascular health study. *JAMA* 1993;270:1837-41.
- Klunzel OH, De Boer A, Paes AH, et al. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1545-53.
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-55.
- Brock GB, Lue TF. Drug-induced male sexual dysfunction. An update. *Drug Saf* 1993;8:414-26.
- MacMahon SW, Furberg CD, Cutler JA. Women as participants in trials of the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Part I. In: Eaker ED, et al., editors. *Coronary heart disease in women*. Bethesda, Maryland: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 1987: 233-40.
- Visser LE, Stricker BHC, Van der Velden J, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995;48:851-7.
- Pipkin FB, Turner SR, Symonds EM. Possible risk with captopril in pregnancy: some animal data [Letter]. *Lancet* 1980;i:256.
- Walma EP, Grundmeijer HGLM, Thomas S, et al. NHG-Standaard Hypertensie (eerste herziening). Huisarts Wet 1997;40:598-617.
- Klunzel OH. Studies on the quality of the pharmacological treatment of hypertension in the general population. Differences between women and men [Dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1999.
- De Jonge JW, Knottnerus JA, Van Zutphen WM, et al. Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ* 1994; 308:511-3.
- Statistisch jaarboek 1998. Voorburg: Centraal Bureau voor de Statistiek, 1998.
- Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981;ii: 539-43.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.