

Behandelen van lichte hypertensie?

In november 2001 verscheen in *The New England Journal of Medicine* een prospectief onderzoek van de onderzoeksgroep uit Framingham over het verband tussen een hoognormale bloeddruk en het risico op hart en vaatziekten.¹ De huidige indeling in risicogroepen berust op eerdere bevindingen van deze onderzoeksgroep en dat is reden om ook dit onderzoek serieus te nemen. De NHG-standaard Hypertensie wordt dit jaar herzien. Tijd dus om de discussie maar te openen over de hoogte van de bloeddruk die behandeld *kan of moet* worden. Allereerst een samenvatting van het onderzoek, waarna twee korte commentaren, een van een huisarts, en een van een internist en apotheker/farmaco-epidemioloog. Zoals te verwachten verschillen de meningen.

Achtergrond Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat er een lineair verband is tussen de hoogte van de bloeddruk en hart- en vaatziekten. Toch is er weinig bekend over de absolute en relatieve risico's van mensen met een hoognormale bloeddruk (systolisch 130-139 mmHg, diastolisch 85-89 mmHg).

Methode Deelnemers aan de Framingham Heart Study die bij aanvang van onderzoek geen hypertensie hadden en geen hart- en vaatziekten (n=6859) werden twaalf jaar gevolgd waarbij het optreden van hart- en vaatziekten volgens de standaardprocedures in het Framinghamonderzoek werd vastgelegd. Vrijwel alle deelnemers waren blanke mannen of vrouwen.

Resultaten Bij de start van het onderzoek had een kwart van de deelnemers een hoognormale bloeddruk, een derde had een normale bloeddruk en de rest een optimale (systolisch <120, diastolisch <80). Gedurende de follow-up (gemiddeld 11,1 jaar, 75.980 persoonsjaren) kregen 397 deelnemers een eerste 'cardiovascular event': 72 deelnemers overleden door hart- en vaatziekte, 190 kregen een myocardinfarct, 85 een CVA en 50 deelnemers leden aan hartfalen. (tabel)

De cumulatieve tienjaarsincidentie was vooral hoog bij ouderen (65-90 jaar) met een hoognormale bloeddruk: bij vrouwen 18% (95% BI 12-23) en bij mannen 25% (95% BI 17-34%). In vergelijking met mensen met een optimale bloeddruk hebben vrouwen met een hoognormale bloeddruk een 2,5 maal hogere kans op hart- en vaatziekte (95% BI 1,6-4,1) en mannen 1,6 (95% BI 1,1-2,2). De ruwe 'event rate' per 1000 persoonsjaren was bij oude-

ren 19,5 voor vrouwen en 28,1 voor mannen.

Discussie De auteurs zien een tienjaarsrisico boven de 20% als hoog en bevelen medicamenteuze behandeling aan. Het absolute vijfjaarsrisico zou dan met 25% kunnen dalen waarmee de *number needed to treat* voor mannen 28 is en voor vrouwen 41. Een grote RCT is echter nodig om deze veronderstelling te bewijzen.

1 Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel MPH, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *NEJM* 2001;345:1291-7.

Commentaar 1

Het is nauwelijks voorstelbaar dat alleen nieuwsgierigheid de drijfveer voor de kostbare onderneming van Vasani et al. is geweest. Het is immers al lang bekend dat er geen afkappunt bij de bloeddruk bestaat waarboven het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis groot, en waaronder dit klein is.¹⁻³ Het is een glijdende schaal waarbij grofweg elke 10 mmHg systolische bloeddrukdaling (of 5 mmHg diastolische daling) een relatieve risicoreductie van ongeveer 30% geeft, onafhankelijk van de beginwaarde van de bloeddruk. De resultaten van het onderzoek waren hiermee dan ook in overeenstemming: hoognormale bloeddruk geeft meer kans op een cardiovasculaire gebeurtenis dan normale bloeddruk en deze weer meer kans dan optimale bloeddruk. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de auteurs in de paragraaf 'discussie' toch nog met een praktische consequentie op de proppen kwamen: bij personen boven de 65 jaar overschrijdt het tienjaarsrisico op een cardiovasculaire gebeurtenis een door de WHO gehanteerde grens van 20%, waarboven medicamenteuze interventie geïndiceerd geacht wordt.⁴ De onderzoekers adviseren dan ook een interventieonderzoek naar de (gunstige) effecten van medicamenteuze behandeling van hoognormale tensie bij ouderen.

Anders dan de WHO pleiten de huidige NHG-richtlijnen voor deze leeftijdsgroepen voor een veel hogere medicamenteuze behandelingsgrens namelijk meer dan 30%.^{5,6} De resultaten van dit onderzoek zullen bij de Nederlandse huisarts – als het goed is – daarom niet leiden tot een medicamenteus behandelingsadvies.

Tabel Cumulatieve tienjaarsrisico's per bloeddrukgroep

Bloeddruk	Events/aantal at risk	Vrouwen		Mannen		
		Ruw	Gecorrigeerd voor leeftijd*	Events/aantal at risk	Ruw	Gecorrigeerd voor leeftijd
Optimaal	26/1875	1,3 (0,8-1,8)	1,9 (1,1-2,7)	55/1005	4,9 (3,5-6,2)	5,8 (4,2-7,4)
Normaal	40/1126	2,9 (1,9-3,9)	2,8 (1,9-3,8)	96/1059	7,8 (6,1-9,4)	7,7 (6,0-9,1)
Hoog normaal	72/891	6,4 (4,8-8,0)	4,4 (3,2-5,5)	108/903	10,3 (8,3-12,3)	10,1 (8,1-12,1)

* Gecorrigeerd door directe standaardisatie ten opzichte van de leeftijdsverdeling in vier leeftijdsgroepen (<50, 50-59, 60-69 en >69 jaar)

In een meta-analyse werd onlangs bij oudere gezonde personen tussen 60 en 80 jaar met hypertensie een gunstig effect van anti-hypertensiva op de mortaliteit en morbiditeit van cardiovasculaire ziekten aangetoond.⁷ Bij vijf jaar intensieve antihypertensieve behandeling bij hoognormale tensie wordt een relatieve risicoreductie van 25% verwacht. Maar de absolute risicodaling – en daar gaat het toch om – bedraagt echter maar enkele procenten. Zo neemt de kans op het *niet* krijgen van een cardiovasculaire gebeurtenis in die periode bij de man slechts toe van 72% naar 75% en bij de vrouw van 81% naar 83%. Een terughoudend behandelbeleid lijkt dan ook verantwoord.

Het teleurstellende van de talloze onderzoeken naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten is steeds de conclusie dat de risicofactor aangepakt moet worden om hart- en vaatziekten te voorkomen. Het leidt tot verwarrende aanbevelingen. Zo zou iemand met een diastolische bloeddrukwaarde van 95 mmHg, maar met veel andere risicofactoren waardoor zijn tienjaarsrisico op een cardiovasculaire gebeurtenis bijvoorbeeld 50% bedraagt, niet in aanmerking komen voor medicamenteuze bloeddrukverlaging. En dat terwijl zijn risico absoluut met 17% zal dalen tot 33%. Maar iemand met een diastolische waarde van 100 mmHg en zonder verdere risicofactoren waardoor zijn tienjaarsrisico op een cardiovasculaire gebeurtenis 10% bedraagt, komt wel voor medicamenteuze bloeddrukverlaging in aanmerking waarvan het verwachte effect slechts 3% risicodaling is.² Als er een levensverwachting van minstens tien jaar is en een tienjaarsrisico boven een arbitraire grenswaarde voor medicamenteuze behandeling, zou in feite elke bloeddruk, ook de hoognormale, wellicht zelfs

de normale, medicamenteus behandeld moeten worden.

Bovendien zou dan een hypertensie bij een tienjaarsrisico onder deze grenswaarde niet medicamenteus behandeld hoeven te worden.

Het denken in risicofactoren is een testimonium paupertatis van de etiologie en het pathofysiologische substraat van een bepaalde ziekte.

Het is nog steeds zo dat verreweg het grootste deel van de myocardinfarcten (57%) en beroertes (50%) optreedt bij mensen met een volstrekt normaal cholesterol of tensie.³

De betekenis van het onderzoek van Valsan et al. zou ook kunnen zijn dat bijvoorbeeld de hoge wanddruk op bloedvaten bij hypertensieven niet de enige factor van belang is. Zou dit onderzoek niet veeleer theoretische relevantie hebben en de kennis over de endotheliale disfunctie van de vaatwand vermeerderen?⁸ Van dit soort onderzoek horen we zo weinig, in ieder geval niet op zo'n spectaculaire wijze als de grote interventieonderzoeken van de laatste decennia. Dergelijk fundamenteel onderzoek zou wel eens kunnen leiden tot de ontdekking van een of meer oorzakelijke factoren, waarvan behandeling ook de grote groep zonder de bekende risicofactoren baat.

Nu we ons moeten 'behelpen' met de bestrijding van risicofactoren bij overigens volstrekt gezonde mensen, worden velen onderworpen aan een kostbare, medicamenteuze behandeling en controles zonder daar profijt van te hebben. Eigenlijk zou bij elk voorstel tot medicamenteuze behandeling aangegeven moeten worden uit welk gebied van de gezondheidszorg de te maken kosten weggehaald moeten worden. De voor de kliniek begrijpe-



Foto Robert Rizzo/Hollandse Hoogte

Case-finding kan buiten Nederland zelfs op straat

lijk geachte effectmaat, de zogenoemde 'number needed to treat' is aan inflatie onderhevig. De number needed to treat ligt – afhankelijk van de schatting van de risicoreductie – in dit onderzoek voor oudere mannen tussen de 24 en 71 en voor oudere vrouwen tussen de 34 en 102. Dat zijn toch betrekkelijk hoge aantallen.

Mijns inziens geven de resultaten van dit onderzoek geen aanleiding tot medicamenteuze behandeling van mannen en vrouwen ook niet op oudere leeftijd met hoognormale tensie en is nader onderzoek naar de effecten van zo'n behandeling volstrekt overbodig.

Wim van Geldrop, huisarts

Literatuur

- 1 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- 2 Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, McLennan L, MacMahon S, Maling T. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *BMJ* 1993;307:107-10.
- 3 Alderman M. Blood pressure management: individualized treatment based on absolute risk and the potential for benefit. *Ann Intern Med.* 1993;119:329-35.
- 4 Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- 5 Walma EP, Grundmeijer HGLM, Thomas S, Prins A, Hoogen J van den, Laan JR van der. NHG-standaard Hypertensie (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1997;40:598-617.
- 6 Boot C, Thomas S. Primaire preventie van coronaire hartziekten. Wanneer is behandeling van een hoog serumcholesterol zinvol? *Med Contact* 1997;43:1348-55.
- 7 Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software.
- 8 Panza J. High-normal blood pressure. More 'high' than 'normal'. *N Engl J Med* 2001;345:1337-40.

Commentaar 2

Al vijftien jaar verschillen internisten en huisartsen van mening over de beste behandeling van lichte hypertensie. Internisten blijven – ondanks de onlangs moeizaam bereikte consensus¹ – diep in hun hart voorstander van een andere aanpak van dit bevolkingsbrede probleem dan huisartsen. Ze vinden case-finding in de algemene praktijk zinvol, als opmaat voor bloeddrukverlaging bij alle personen met persisterend licht verhoogde bloeddrukken. Op termijn is dan meer manifest hart- en vaatlijden te voorkomen.

De huisarts daarentegen beschouwt verhoogde bloeddruk slechts als één der risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Hij ziet, in tegenstelling tot de internist, de patiënt met hypertensie doorgaans voordat er ziekte in zicht komt.² Er zijn dan nog geen klachten die te maken hebben met orgaanschade, het individuele nut van medicamenteuze behandeling is op de korte termijn marginaal, en behandeling geeft ongewenste neveneffecten,

variërend van lichamelijke klachten tot medicalisering, arbeidsverzuim en extra druk op kostbare spreekuurtijd.

De CBO-richtlijn 'Hoge bloeddruk' geeft de argumenten wanneer behandeling zinvol is: bij een absoluut tienjaarsrisico van 2,5% is behandeling medisch al zinvol en bij een tienjaarsrisico van 10% zijn de kosten van één jaar levensverlenging door behandeling van verhoogde bloeddruk niet hoger dan het bedrag waaronder behandeling maatschappelijk gezien kosteneffectief is (€ 18.151). Wanneer de bloeddruk bij herhaling ligt tussen de 140–180 systolisch en/of 90–100 mmHg diastolisch (bij ouderen vanaf 160–180 mmHg systolisch) in een primaire preventiesituatie, kan medicamenteuze behandeling *overwogen* worden indien het geschat absolute tienjaarsrisico hoger is dan 10%. Is dat risico groter dan 20%, dan dient behandeling gestart te worden als leefregels niet het gewenste effect hebben opgeleverd. Bij een bloeddruk >180/100 mmHg wordt in principe altijd medicamenteus behandeld.

Zo hebben wij dan een echt grijs gebied gecreëerd, waarbij er ruimte is voor de wens van de patiënt – wellicht zo min mogelijk risico, of juist zo min mogelijk medicijnen – en het karakter van de dokter (duif of havik). Deze wereldwijd gevolgde absoluut risicostrategie heeft voordelen, maar ook bezwaren.

Nu in Nederland gekozen is voor de *hoog-risico*strategie zullen immers al diegenen met een klachtenvrije hoge bloeddruk nooit hun bloeddruk kennen, als zij niet roken, geen diabetes hebben of anderszins niet in het blikveld van de huisarts komen vanwege hun lage tienjaarsrisico. En dat zijn er veel volgens bevolkingsonderzoeken als het MORGEN- en ERGO-onderzoek: gestandaardiseerd naar 1998 heeft 2,9% van de Nederlandse bevolking tussen 20 en 60 jaar een onbehandelde bloeddruk van 140-180 en/of 90-100 mmHg, terwijl er geen andere risicofactoren zijn. Dat zijn 250.000 mensen. Er zijn 115.000 ouderen (zonder andere risicofactoren) met een onbehandelde bloeddruk van 160-180 en/of 90-100 mmHg. Het risico van al deze mensen zal tijdens de rest van hun leven geleidelijk, niet geheel lineair en ook niet geheel onopgemerkt, oplopen tot ruim boven de 10% per 10 jaar. Waarom blijven we toch het totale cumulatieve risico over de verwachte levensduur minder belangrijk vinden dan het tienjaarsrisico? Tegen de tijd dat de vaatschade manifest wordt, is door behandeling van hypertensie in ieder geval de coronaire atheroomvorming niet meer geheel te keren, terwijl hartfalen nooit meer zal genezen. In de woorden van de Engelse epidemioloog Geoffry Rose: 'slowly we have come to realize that the clinical illness is the end-stage of silent but long-established arterial disease, that warning signs are there if we look for them, and that timely action can reduce the risk both of a first attack and of recurrence'.⁴ Als men maar lang genoeg wacht, zal een initieel laag risico bij jongeren uiteindelijk altijd hoog genoeg worden om volgens de huidige richtlijn behandeling te legitimeren. Een dergelijke aanpak is niet te rechtvaardigen voor wie hypertensie beschouwt als een langzaam verlopende chronische aandoening, waarbij al in een vroeg stadium discrete stoornissen gevonden worden.

De totale kosten van de behandeling van hypertensie nemen weliswaar toe als we zouden kiezen voor een behandelgrens bij een geschat risico van bijvoorbeeld 10% per 30 jaar. Maar bij 11 euro per maand voor diuretica (apotheekekosten) mag het tienjaarsrisico nog 7,2% zijn om kosten/effactief te zijn!⁵

Het bovenstaande mag men lezen als een oproep om de hoogrisicostategie alsnog af te schaffen, en de huisartsen opnieuw te vragen aselecte case-finding ter hand te nemen zodat iedereen met een verhoogde bloeddruk de kans krijgt op eenvoudige wijze een lagere bloeddruk te verkrijgen. In ieder geval tot het moment komt waarop wij in staat zullen zijn met behulp van DNA-technieken de ongelijke verdeling van orgaanschade binnen een groep die zich presenteert met hetzelfde fenotype van een substraat te voorzien.

De *wenselijkheid* van dit beleid wordt onderstreept door de twee recente onderzoeken uit Framingham, waarin men de lotgevallen contrasteert van de groep *high-normals*, met die van de personen met een optimale bloeddruk. De cijfers in het onderzoek van Vasan et al. spreken voor zich (*zie samenvatting*). In vervolgonderzoek bleek dat ruim 37% van de jongeren met een hoognormale bloeddruk na vier jaar een echte hypertensie ontwikkelde.⁶ Deze getallen betreffen dus onbehandelde personen uit het Framinghamcohort, met bloeddrukken waarbij tot op heden niemand serieus overwoog ze te behandelen. Ze benadrukken volgens ons de wenselijkheid om in ieder geval het hoger gelegen stratum minder afwachtend te benaderen.

De *haalbaarheid* van aselecte case-finding is een materie waar wij ons als buitenstaanders niet in kunnen mengen. Het is te hopen dat de huidige initiatieven om ondersteunend personeel meer in te schakelen bij de inrichting van vasculaire spreekuren niet te veel logistieke hindernissen ontmoeten. Initiatieven om categorale vasculaire preventiesprekuren op te zetten pasten voorheen niet in de definitie van huisartsgeneeskundige zorg; thans zijn wij daar niet meer zo zeker van. En wat zou de patiënt willen? Laten we nog eenmaal Rose aan het woord: 'If I had mild hypertension, I should be prepared to take tablets to reduce even a

small risk of stroke, provided that side-effects did not interfere with my life; but not otherwise.'⁴

GA van Montfrans, *internist*

OH Klungel, *apotheker*

Literatuur

- 1 Grobbee DE, Tuut MK, Hoes AW. CBO-richtlijn Hoge bloeddruk (herziening). Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:2071-6.
- 2 Hart W. De nieuwe CBO-richtlijn 'Hoge bloeddruk'; huisartsen en specialisten op één lijn. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:2065-6.
- 3 Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. BMJ 2000;320:659-61.
- 4 Rose G. Foreword. In: Poulter N, Sever P, Thom S, editors. Cardiovascular Disease. Risk Factors and Intervention. Tokyo: Radcliffe Medical Press, 1993.
- 5 CBO. Herziening richtlijn Hoge bloeddruk. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2000. <http://www.cbo.nl/richtlijnen/pdf/Hogebloeddruk.pdf>
- 6 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001;358:1682-6.

Auteurs

Commentaar 1

W. van Geldrop, huisarts, Commissie Wetenschappelijk Onderzoek NHG.

Ameidepark 21, 5701 ZZ Helmond.

Correspondentie: wjvgeldrop@cistron.nl

Commentaar 2

G.A. van Montfrans, internist. Afdeling Algemene interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam,

Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

dr O.H. Klungel, apotheker, Afdeling Farmaco-epidemiologie en farmacotherapie, Universiteit van Utrecht

Correspondentie: G.A. van Montfrans, e-mail:

g.vanmontfrans@amc.uva.nl