

Iedereen met diabetes heeft recht op bloeddrukverlaging

Bastiaan de Galan, Cornelis Tack, Diederick Grobbee

Inleiding

Verhoogde bloeddruk is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten bij mensen met diabetes type 2.¹ Internationale richtlijnen bevelen een bloeddrukverlagende behandeling aan bij diabetespatiënten met een bloeddruk boven de 130/80 mmHg. Het streven is een bloeddruk onder de 130/80 mmHg. Voor mensen zonder diabetes gelden andere grenswaarden, namelijk 140/90 mmHg.²

De aanbevelingen berusten voor een belangrijk deel op cohort-onderzoeken en gepoolde gegevens van gerandomiseerde trials.

Samenvatting

De Galan, BE, Tack CJ, Grobbee DE. Iedereen met diabetes heeft recht op bloeddrukverlaging. *Huisarts Wet* 2008;51(12):596-7.

Bloeddruk is een belangrijke determinant van een verhoogde kans op hart- en vaatziekten bij mensen met type 2 diabetes. De huidige Nederlandse richtlijn beveelt bloeddrukverlagende medicatie aan voor iedereen met een systolische bloeddruk boven de 140 mmHg, terwijl internationale richtlijnen voor mensen met diabetes lagere drempelwaarden hanteren. Recent onderzoek laat zien dat routinematige behandeling van mensen met type 2 diabetes de risico's op vasculaire complicaties en overlijden verder verlaagt. Patiënten met een uitgangsbloeddruk onder de 140 mmHg systolisch bereikten evenveel gezondheidswinst als patiënten met een hogere bloeddruk. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat bloeddrukbehandeling aan te raden is voor iedereen met diabetes en voldoende risico. Wij bevelen daarom aan om de Nederlandse richtlijnen met deze bevindingen in overeenstemming te brengen.

The George Institute for International Health, University of Sydney, PO Box M201, Missenden Road, Camperdown, Sydney NSW 2050, Australië; dr. B.E. de Galan, internist (ook werkzaam bij UMC St Radboud, Afdeling Algemeen Interne Geneeskunde en UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde). UMC St Radboud: prof.dr. C.J. Tack, internist. UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde: prof.dr. D.E. Grobbee, klinisch epidemioloog.

Correspondentie: b.degalan@aig.umcn.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: Alle auteurs waren betrokken bij de uitvoering van de ADVANCE trial: BEdG en CJT als *glucose control consultants* en DEG als regionale hoofdonderzoeker voor Continental Europe en lid van het managementteam. Lezingen van DEG zijn betaald door Servier, de sponsor van de ADVANCE trial.

Daaruit blijkt dat een bloeddruk tussen de 115/75 en 185/115 mmHg continu rechtevenredig gerelateerd is aan het cardiovasculaire risico.³ De systolische bloeddruk lijkt daarbij zwaarder te wegen dan de diastolische bloeddruk. Dit zien we terug in de Nederlandse richtlijn, die 140 mmHg systolisch hanteert als algemene drempel voor en doel van bloeddrukbehandeling.^{4,5} De Nederlandse richtlijn adviseert geen afwijkende grenswaarden voor mensen met diabetes en is daarmee niet in overeenstemming met internationale aanbevelingen.

Bloeddrukverlagende behandeling voor iedereen?

Een bloeddrukverlagende behandeling vermindert het risico op hart- en vaatziekten bij mensen met type 2 diabetes en een verhoogde bloeddruk, dat is bekend. Sterker: er zijn aanwijzingen dat een verlaging van ieder willekeurig bloeddrukniveau de gezondheid van patiënten met diabetes kan verbeteren. In de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) bleek dat elke 10 mmHg daling van de systolische bloeddruk de kans op een hartinfarct met 12% verminderde, en de kans op een beroerte met 19%. Tot onder de 120 mmHg vond men geen grens waaronder deze relatie verdween.⁶

Op basis van deze gegevens ligt het voor de hand om iedereen met diabetes standaard een bloeddrukverlagende behandeling aan te bieden. Het is echter belangrijk om deze aanname eerst te toetsen in een gerandomiseerd onderzoek. Waarnemingen op grond van pooling van behandelde en onbehandelde patiënten vormen immers geen onomstotelijk bewijs voor causaliteit.

Vorig jaar werd het ADVANCE onderzoek gepubliceerd. ADVANCE is een acroniem voor *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*. Dit onderzoek beoordeelde het effect van een standaard bloeddrukbehandeling bij mensen met type 2 diabetes.⁷ Het betrof een dubbelblind gecontroleerd internationaal onderzoek naar het effect van de gefixeerde ACE-remmer-diureticumcombinatie perindoril-indapamide op vasculaire uitkomsten bij 11.140 mensen met diabetes type 2. Het onderzoek stelde geen eisen aan de hoogte van de uitgangsbloeddruk of het gebruik van bestaande bloeddrukverlagende behandeling (met uitzondering van thiazidediuretica).

Bij aanvang van het onderzoek was de bloeddruk van de patiënten gemiddeld 145/81 mmHg. De gemiddelde onderzoeksduur was 4,3 jaar. In die tijd daalde de bloeddruk tot gemiddeld 134,7/74,8 mmHg in de behandelgroep en tot 140,3/77,0 mmHg in de placebo-groep. Het verschil bedroeg 5,6/2,2 mmHg. In de behandel-

De kern

- ▶ Bloeddruk is een belangrijke determinant van een verhoogde kans op hart- en vaatziekten bij mensen met type 2 diabetes.
- ▶ Recent onderzoek laat zien dat routinematige behandeling van mensen met type 2 diabetes de risico's op vasculaire complicaties en overlijden verlaagt, ook bij patiënten met een uitgangsbloeddruk onder de 140 mmHg systolisch.
- ▶ Bloeddrukbehandeling is aan te raden voor iedereen met diabetes en voldoende cardiovasculair risico.

groep verminderde het risico op ernstige microvasculaire complicaties (retinopathie of nefropathie) en macrovasculaire complicaties (hartinfarct, beroerte of cardiovasculair overlijden) met 9% (95% BI: 0-17%, $p=0,041$). Hoewel separaat niet statistisch significant, droegen de afzonderlijke componenten in gelijke mate bij aan deze uitkomst. Bovendien daalde de kans op overlijden met 14% (95% BI: 2-25%, $p=0,025$) en de kans op cardiovasculair overlijden met 18% (95% BI: 2-32%, $p=0,027$). De actieve behandeling verlaagde verder het risico op coronaire hartziekten met 14% en op nierschade met 21%. De uitkomsten in de subgroep patiënten met een systolische bloeddruk onder 140 mmHg kwamen steeds overeen met die van patiënten met een hogere bloeddruk.

Is een aanpassing van de (Nederlandse) richtlijnen nodig?

Het ADVANCE onderzoek bevestigt wat observationele onderzoeken eerder al aannemelijk maakten, namelijk dat een bloeddrukverlagende behandeling bij mensen met diabetes type 2 gezondheidswinst oplevert – onafhankelijk van de uitgangsbloeddruk. In veel landen zal het aantal mensen met diabetes de komende twintig jaar verdubbelen.⁸ Ook in Nederland verwachten we een toename, zij het minder drastisch. Veel van deze patiënten krijgen te maken met cardiovasculaire complicaties, die soms tot de dood leiden.¹ Het is natuurlijk belangrijk om dit zo veel mogelijk te voorkomen, zowel vanuit menselijk oogpunt als vanuit kostenperspectief.

De Nederlandse richtlijn adviseert om de bloeddruk van diabetespatiënten te behandelen als de bovendruk hoger is dan 140 mmHg. Dit suggereert dat onder die waarde geen winst valt te halen. In ADVANCE zou deze richtlijn bijna de helft van de deelnemende patiënten hebben uitgesloten van behandeling. Toch bereikte 14,5% van deze patiënten in de placebogroep tijdens het onderzoek een primair eindpunt. De voorafkans op een vasculaire complicatie is dus verhoogd bij mensen met type 2 diabetes, ondanks een schijnbaar normale bloeddruk. Door de afkapwaarden in de richtlijnen blijft een beïnvloedbare risicofactor bij deze patiënten onbehandeld, terwijl het cardiovasculair risico wel verhoogd is. Wij bevelen daarom aan om de Nederlandse richtlijn op dit punt aan te passen. Analooq aan de routinematige behandeling met statines^{4,5} zou een bloeddrukverlagende behandeling beschikbaar moeten zijn voor iedereen met type 2 diabetes, onafhankelijk van de bloeddruk en bestaande bloeddrukverlagende therapie.

Abstract

De Galan BE, Tack CJ, Grobbee DE. Blood pressure lowering treatment for all people with diabetes *Huisarts Wet* 2008;51(12):596-7.

Blood pressure is an important determinant of the higher cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. The current Dutch guidelines recommend blood pressure lowering treatment for everyone with a systolic blood pressure above 140 mmHg, whereas international guidelines maintain lower threshold values for people with diabetes. A recent study has shown that routine blood pressure lowering treatment in patients with type 2 diabetes further reduces the risks of vascular complications and death. Patients with an initial systolic blood pressure below 140 mmHg derived as much benefit from treatment as patients with higher blood pressure levels. The results of this study suggest that blood pressure lowering treatment is to be recommended for everyone with diabetes at sufficient risk. We therefore recommend revision of the Dutch guidelines that agree with these findings.

Literatuur

- 1 Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
- 2 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- 3 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- 4 NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement, 2006. (Geraadpleegd op 25 juni 2008 op http://nhg.artsennet.nl/uri/?uri=AMGATE_6059_104_TICH_R183129611676033).
- 5 CBO. Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, 2006. (Geraadpleegd op 25 juni 2008 op http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_cvrm_2006.pdf/view).
- 6 Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
- 7 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
- 8 World Health Organization. Diabetes Programme. (Geraadpleegd op 16 mei 2008 op <http://www.who.int/diabetes/facts/en/index.html>).