

Bloeddruk bij ouderen: mag het iets hoger zijn?

In 2007 werd de Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) na een gemiddelde onderzoeksduur van 2,1 jaar voortijdig beëindigd, omdat de totale sterfte in de interventiegroep 21% ($p = 0,02$) lager was dan in de controlegroep.¹ Met veel trompetgeschal werden deze resultaten van HYVET als 'breaking news' gepresenteerd op diverse congressen en in de media: alle twijfels en vragen over hypertensiebehandeling bij 80-plussers leken na HYVET als sneeuw voor de zon verdwenen. In dit tijdschrift verscheen begin 2010 een genuanceerd commentaar op HYVET met aandacht voor (het gebrek aan) generaliseerbaarheid naar de Nederlandse algemene populatie.² De aanvankelijke jubelstemming werd vervolgens verder verstoord met het verschijnen van een Cochrane-review over hypertensiebehandeling bij ouderen, onlangs in dit tijdschrift besproken.^{3,4} Hierin was het effect van hypertensiebehandeling op totale sterfte voor de alleroudsten niet meer aantoonbaar.

ACHTERGRONDEN

Wat was HYVET voor onderzoek? In totaal 3845 (ruim 1900 in elke onderzoeksgroep) 80-plussers met hypertensie (> 160 mmHg) werden dubbelblind gerandomiseerd naar het gebruik van een diureticum, zo nodig aangevuld met een ACE-remmer, of placebo. De streefwaarde voor de systolische bloeddruk was < 150 mmHg. De primaire uitkomstmaat was fataal of niet-fataal CVA, met daarnaast diverse secundaire uitkomstmaten zoals totale en cardiovasculaire sterfte en hartfalen. Gedurende de loopperiode daalde de systolische bloeddruk in de interventiegroep gemiddeld 15 mmHg méér dan in de placebogroep, maar de streefwaarde van 150 mmHg werd slechts bij 48% van de mensen in de interventiegroep bereikt, tegen 19,9% in de placebogroep ($p < 0,001$). De effecten van de hypertensiebehandeling waren evident, alhoewel door de vroegtijdige stopzetting niet allemaal statistisch significant: 30% reductie van fataal en niet-fataal CVA ($p = 0,06$), een totale sterftereductie van 21% ($p = 0,02$) en 23% reductie van cardiovasculaire sterfte ($p = 0,06$). De incidentie van hartfalen tijdens het onderzoek was sterk verlaagd (afname met 64%, $p < 0,001$). De auteurs concluderen dan ook dat hypertensiebehandeling bij ouderen > 80 jaar de totale sterfte, sterfte aan CVA's en incidentie van hartfalen significant verlaagt en derhalve nuttig is.

In hetzelfde jaar 2008 rapporteerde de onderzoeksgroep in de *Lancet* dat er in HYVET géén verschil was in de incidentie van dementie (gedefinieerd als MMSE verlaging tot < 24 , of > 2 punten daling in één jaar), hetgeen gedeeltelijk aan de

korte follow-upduur werd toegeschreven.⁵ En ten slotte publiceerde de onderzoeksgroep in 2011 in de *BMJ* de resultaten van de zogenaamde open-label (dus niet-geblindeerde) verlenging van HYVET, waarbij alle deelnemers uit de oorspronkelijke interventie- en placebogroep direct na het afsluiten van het hoofdonderzoek mochten doorgaan met de actieve behandeling.⁶ Op deze wijze konden de vroege en late effecten van bloeddrukbehandeling met elkaar worden vergeleken. Al na een half jaar verschilden de bloeddrukken in beide groepen niet meer. Bij afsluiting van deze verlenging na 1 jaar was het vóórkomen van CVA's, hartfalen en andere cardiovasculaire incidenten in beide groepen gelijk: een snel 'inhaaleffect' dus door behandeling in de oorspronkelijke placebogroep. Wat betreft totale en cardiovasculaire sterfte bleef er echter een verschil bestaan ten gunste van de langst behandelde groep, wijzend op een laat effect (minstens een jaar) van behandeling op deze uitkomstmaten. In tegenstelling tot wat er in de Journaalrubriek van dit tijdschrift daarover werd gezegd, leidde behandeling van hoge bloeddruk bij oudste ouderen in HYVET op korte termijn dus wel tot minder CVA's, maar niet tot verminderde sterfte.⁷

HOGERE PERFUSIEDRUK NODIG

Is na deze HYVET-resultaten alles bekend over hypertensiebehandeling bij ouderen van 80 jaar en ouder? Wat ons betreft niet, en daarvoor hebben wij een aantal argumenten.

Allereerst de eerder genoemde generaliseerbaarheid (externe validiteit) van HYVET. De onderzoekspopulatie van HYVET betrof slechts 2% West-Europeanen, en daarnaast 56% Oost-Europeanen en 40% Chinezen. Slechts eenderde van de deelnemers had geïsoleerde systolische hypertensie, in onze westerse populatie is dat normaliter $> 90\%$. Met nog geen 7% diabetes en 12% cardiovasculaire aandoeningen, alsmede een BMI van gemiddeld 24,7, waren de deelnemers zeer gezond. Dit uitte zich ook in de sterfte: die was in de placebogroep nog geen 6% per jaar, slechts de helft van de sterfte in de algemene populatie van die leeftijd in Nederland. Kortom: de deelnemers aan HYVET waren gemiddeld niet de oudere mensen die huisartsen in de spreekkamer zien, en het is dus de vraag of de resultaten ook mogen gelden voor de kwetsbare 80-plusser met de nodige comorbiditeit en medicatie.

Daarnaast is er in de afgelopen jaren een groot aantal publicaties verschenen uit observationeel onderzoek in de algemene huisartsenpopulatie dat er op wijst dat de oudste ouderen met de hogere bloeddrukken juist beter af zijn dan diegenen met lagere bloeddrukken. En dan gaat het niet alleen over sterfte,^{8,9} maar ook over eindpunten die voor ouderen vaak veel relevanter zijn: spierkracht, nierfunctie en cognitieve.¹⁰⁻¹² Het sleutelwoord hierbij lijkt 'perfusie' te zijn: ouderen hebben een hogere perfusiedruk nodig om het functioneren van hun organen op peil te houden. Dat betekent dat wat voor

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde (V-o-P), Postbus 9600, 2300 RC Leiden: dr. W. de Ruijter, huisarts en epidemioloog; prof.dr. J. Gussekloo, huisarts en hoogleraar eerstelijngeneeskunde • Correspondentie: w.de_ruijter@lumc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.



Foto: Marco Okhuizen/HH

mensen van middelbare leeftijd een normale bloeddruk is, voor ouderen boven de 80 jaar simpelweg te laag is. Ook het risico op een CVA is op zeer hoge leeftijd niet meer geassocieerd met een hoge bloeddruk, en eerder zelfs omgekeerd: een hoger risico voor ouderen met lagere bloeddrukken. En hoe kwetsbaarder en minder ADL-zelfstandig de oudere, hoe meer deze vlieger opgaat: en dat is dus voor het merendeel van onze eerstelijnspatiënten.¹³

HOGERE STREEFWAARDEN GEWENST

Gelukkig besteedt de herziene NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (2011) explicieter aandacht aan de groeiende groep ouderen in onze samenleving. En alhoewel er over de (nagenoeg) 'volledig rode' groep 70-plussers in de risicotabel veel valt te zeggen, heeft men in elk geval gemeend bij 80-plussers de streefwaarde van bloeddrukbehandeling naar 150 mmHg op te schroeven. Wij zouden echter verder willen gaan en beweren dat het voor de kwetsbare 80-plusser met de nodige comorbiditeit, waaronder cognitieve stoornissen, nog maar de vraag is of de hoge bloeddruk sowieso wel (door)behandeld moet worden. De tijd is rijp om ons serieus af te vragen of het voor bepaalde (oudste) ouderen niet veel beter is wanneer zij minder antihypertensiva gaan slikken, en daarmee dus een hogere bloeddruk en orgaanperfusie krijgen. Oudste ouderen zijn nu eenmaal niet gelijk te stellen aan 'doorsnee volwassenen met een wat slechtere nierfunctie'. Fysiologie, normaalwaarden, therapie en prognose van diverse bloeddrukmodaliteiten zitten op de zeer hoge leeftijd gewoonweg anders in elkaar. Een eerste 'stop trial' heeft het levenslicht inmiddels gezien: de DANTE-studie, waarin 75-plussers met milde cognitieve stoornissen worden gerandomiseerd naar verminderen/staken van hun antihypertensiva versus

gewoon daarmee doorgaan (uitkomstmaat: neuropsychologisch functioneren).

Terug naar de titel van dit commentaar: mag de bloeddruk bij ouderen iets hoger zijn? Het antwoord laat zich wat ons betreft raden: jazekeer, dat is zelfs wenselijk. ■

LITERATUUR

- 1 Beckett N, Peters R, Fletcher A, Staessen J, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
- 2 Koopman H. Commentaar: opsporing en behandeling van hypertensie bij 80-plussers. *Huisarts Wet* 2010;53:74-5.
- 3 Musini V, Tejani A, Bassett K, Wright J. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 doi: 10.1002/14651858.CD000028.pub2.
- 4 Vlug P, De Ruijter W. CAT. Antihypertensiva voor de alleroudsten? *Huisarts Wet* 2012;55:322.
- 5 Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008;7:683-89.
- 6 Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, Swift C, Sever P, Potter J, et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomized controlled trial. *BMJ* 2011;344:d7541.
- 7 Eekhof J. Journaal. Hypertensie bij de alleroudsten. *Huisarts Wet* 2012;55:145.
- 8 Blom J, De Ruijter W, Witteman J, Assendelft W, Breteler M, Hofman A, et al. Changing prediction of mortality by systolic blood pressure with increasing age: the Rotterdam Study. *AGE* 2011 doi: 10.1007/s11357-011-9349-7.
- 9 Molander L, Lovheim H, Norman T, Nordström P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1853-9.
- 10 Taekema D, Maier A, Westendorp R, De Craen A. Higher blood pressure is associated with higher handgrip strength in the oldest old. *Am J of Hypert* 2010; doi 10.1038/ajh.2010.185.
- 11 Van Bommel T, Woittiez K, Blauw G, Van der Sman-de Beer F, Dekker F, Westendorp R, et al. Prospective study on the effect of blood pressure on renal function in old age: the Leiden 85-plus Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2561-6.
- 12 Euser S, Van Bommel T, Schram M, Gussekloo J, Hofman A, Westendorp R, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1232-7.
- 13 Sabayan B, Van Vliet P, De Ruijter W, Gussekloo J, De Craen A, Westendorp R. High blood pressure, disability, and risk of stroke in the oldest old: The Leiden 85-plus Study (submitted).