

Iedereen naar 120 mmHg?

Tjerk Wiersma

 **GERELATEERD ARTIKEL** Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:A9968

Er is onzekerheid over de streefwaarde die bij bloeddrukverlaging het beste gehanteerd kan worden. Observatief onderzoek laat een geleidelijke stijging zien van het risico op cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met een systolische bloeddrukwaarde vanaf 115 mmHg. In vrijwel al het experimentele onderzoek dat aantoonde dat bloeddrukverlaging werkt bij patiënten die nog niet bekend zijn met een hartvaatziekte, werd voor de systolische bloeddruk een streefwaarde van 150 mmHg of hoger gehanteerd. Dit is een belangrijke reden dat in de Nederlandse richtlijn en tevens in de NHG-standaard 'Cardiovasculair risicomangement' met een streefwaarde van 140 mmHg wordt volstaan.^{1,2} Het recent gepubliceerde artikel over de 'Systolic blood pressure intervention trial' (SPRINT) in *The New England Journal of Medicine*, werpt nieuw licht op de zaak.³

ONDERZOEKSOPZET SPRINT

De onderzoekers includeerden 9361 patiënten van ten minste 50 jaar met een systolische bloeddruk van 130-180 mmHg met een toegenomen cardiovasculair risico. Het laatste was gedefinieerd als de aanwezigheid van een of meer van de volgende factoren: klinische of subklinische aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte anders dan een beroerte, chronische nierschade blijvend uit een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 20-60 ml per min, een 10-jaarsrisico op hart- of vaatziekte van 15% of meer volgens de Framingham-risicofunctie of een leeftijd van ten minste 75 jaar. Patiënten met diabetes mellitus evenals patiënten die een beroerte hadden meegemaakt mochten niet deelnemen.

De geïncludeerde patiënten werden gerandomiseerd over een groep die in aanmerking kwam voor intensieve behandeling met een streefwaarde van 120 mmHg en een groep met standaardbehandeling met een streefwaarde van 140 mmHg. Om bias te minimaliseren werd de bloeddruk zo veel mogelijk geautomatiseerd gemeten met een oscillometrische meettechniek (Omron 907). Bij de behandeling mochten antihypertensiva uit alle belangrijke groepen worden gebruikt. De primaire uit-

komstmaat was de optelsom van myocardinfarcten en andere acute coronaire syndromen, beroertes, hartfalen en sterfte door een cardiovasculaire oorzaak.

BELANGRIJKSTE RESULTATEN

Na een jaar bedroeg de gemiddelde systolische bloeddrukwaarde van patiënten in de intensief behandelde groep 121,4 mmHg en in de groep met standaardbehandeling 136,2 mmHg. Het benodigde aantal medicamenten bedroeg in de genoemde groepen gemiddeld respectievelijk 2,8 en 1,8. Het percentage patiënten dat 3 of 4 verschillende medicamenten nodig had, was in de intensief behandelde groep aanzienlijk groter. Bij een mediane follow-upduur van 3,26 jaar werd de trial voortijdig beëindigd, omdat tussentijdse analyse een lagere incidentie op de primaire uitkomstmaat liet zien in de intensief behandelde groep vergeleken met de controlegroep (1,65 per jaar vs. 2,19% per jaar; hazard ratio (HR) met intensieve behandeling: 0,75; 95%-BI: 0,64-0,89; $p < 0,001$). Op de secundaire uitkomstmaten sterfte (alle oorzaken), sterfte door een cardiovasculaire oorzaak en hartfalen, waren de resultaten eveneens in het voordeel van de patiënten uit de intensief behandelde groep.

Bijwerkingen die vermoedelijk werden veroorzaakt door de antihypertensieve medicatie kwamen voor bij 4,7% van de patiënten in de intensief behandelde groep en bij 2,5% van de patiënten in de groep met standaardbehandeling (HR: 1,88; $p < 0,001$). De bijwerkingen betroffen vooral episodes van hypotensie en syncope, maar ook elektrolytstoornissen – vooral hyponatriëmie – en acute nierschade. Orthostatische hypotensie kwam juist in de groep met standaardbehandeling wat vaker voor.

DE RESULTATEN IN PERSPECTIEF

ZIJN DE RESULTATEN BETROUWBAAR?

In kleine onderzoeken kan een effect van behandeling door voortijdige beëindiging worden overschat, maar met meer dan 500 primaire uitkomsten is dat in dit onderzoek niet aan de orde. Het onderzoek was niet geblindeerd, maar dat is onvermijdelijk als er gewerkt wordt met uiteenlopende streefwaardes. Eventuele bias die hieruit kan voortvloeien, lijkt afdoende te zijn gekanaliseerd door geautomatiseerde bloeddrukmeting en gestructureerde vaststelling van uitkomsten en bijwerkingen.

Nederlands Huisartsen Genootschap, afd. Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Utrecht.

Dr. Tj. Wiersma, huisarts filosoof (t.wiersma@nhg.org).

Sommigen zullen zich wellicht verbazen over het relatief geringe gemiddelde aantal medicamenten dat in zowel de intensief behandelde groep als de controlegroep werd gebruikt, terwijl het in de dagelijkse praktijk vaak moeilijk is om met grote inspanning een streefwaarde van 140 mmHg te behalen. Dit wordt evenwel verklaard doordat de uitgangswaarden van de bloeddruk van geïncludeerde patiënten eveneens relatief laag waren. In beide groepen had een derde bij begin van de studie een bloeddruk van < 132 mmHg en een derde een systolische bloeddruk van 132-145 mmHg.

Bij patiënten uit de groep die de standaardbehandeling kregen, kwam orthostatische hypotensie – gedefinieerd als een daling van ten minste 15 mmHg ten opzichte van de zittend gemeten waarde – vaker voor. Dit kan verklaard worden uit het feit dat de ruimte voor verdere daling van de bloeddruk na opstaan geringer is bij patiënten uit de intensief behandelde groep die immers al een lagere (zittend gemeten) bloeddruk hebben.

ZIJN DE RESULTATEN CONSISTENT MET ANDER ONDERZOEK?

In de 'Action to control cardiovascular risk in diabetes'(ACCORD)-studie werd gewerkt met dezelfde streefwaarden, 120 versus 140 mmHg.⁴ Dit onderzoek includeerde uitsluitend patiënten met diabetes mellitus en had 2 keer zo weinig deelnemers. De ACCORD-onderzoekers vonden een niet-significante risicoreductie van 12% op hun primaire uitkomst (95%-BI – 6 tot 27 %); de 25% risicoreductie in de SPRINT valt binnen dit betrouwbaarheidsinterval. De resultaten van de onderzoeken zijn dus onderling consistent en het negatieve resultaat van de ACCORD-studie lijkt vooral veroorzaakt door een gebrek aan power.

Een daadwerkelijk verschil in de gunstige effecten van bloeddrukverlaging tussen populaties met en zonder diabetes mellitus is niet erg waarschijnlijk. De resultaten zijn ook in overeenstemming met een recente meta-analyse van onderzoeken die de effecten van strikte en minder strikte bloeddrukbehandeling met elkaar vergeleek, al was de daadwerkelijk bereikte gemiddelde systolische bloeddruk in de intensief behandelde groepen daar met 133 mmHg minder laag.⁵

ZIJN DE RESULTATEN KLINISCH RELEVANT?

De onderzoekers berekenden op basis van hun uitkomsten dat 61 patiënten gedurende de gemiddelde duur van de trial van 3,26 jaar, behandeld moesten worden om de gecombineerde primaire uitkomst 1 keer te voorkomen. Een absolute risicoreductie van 0,54% per jaar oogt niet veel, ligt in dezelfde orde van grootte als andere geaccepteerde behandelingen ter vermindering van cardiovasculaire risico's, en wordt acceptabel als bedacht wordt dat ook patiënten uit de controlegroep doorgaans een anti-hypertensieve behandeling kregen.

HOE NU VERDER?

Resultaten als die van SPRINT zouden de opstellers van de aanstaande revisie van de multidisciplinaire standaard 'Cardiovasculair risicomanagement' in de verleiding kunnen brengen om bij patiënten die in aanmerking komen voor medicamenteuze bloeddrukverlaging, voortaan een bloeddruk van 120 mmHg als streefwaarde te nemen. Bezwaarlijk aan deze strategie is de vraag of het, mede gezien onze in historisch en mondiaal perspectief torenhoge levensverwachting, wel reëel is om alle ouderen als medicatiebehoefstig en dus als 'ziek' te zien. Daarbij is het twijfelachtig of een nog bredere inzet van medicamenteuze behandeling wel aansluit bij de behoeftes en het met de leeftijd veranderende levensperspectief van ouderen. Het lijkt dan beter om in de nieuwe richtlijn meer dan voorheen in te zetten op 'shared decision-making' waarbij de patiënt na te zijn ingelicht over de voor- en nadelen van stringente dan wel minder stringente bloeddrukregulatie en de haalbaarheid daarvan, in overleg met de arts zijn of haar individuele behandelplan opstelt.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 10 februari 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9894

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9894**

LITERATUUR

- Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement herziening 2011. Utrecht: NHG; 2011.
- Nederlands huisartsen genootschap. Standaard Cardiovasculair risicomanagement. Utrecht: NHG; 2012.
- The SPRINT research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85.
- Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:435-43.