

Lichte hypertensie

W. A. VAN VEEN

De afgelopen jaren zijn in de Verenigde Staten, Europa en Australië verschillende onderzoeken opgezet naar de effectiviteit van interventie bij vooral lichte hypertensie. Nu de eerste resultaten van twee van deze studies zijn gepubliceerd, is de vraag aan de orde welke betekenis die resultaten hebben voor het hypertensiebeleid van de Nederlandse huisarts.

Inleiding

In de jaren zeventig was de behandeling van personen met hypertensie nagenoeg uitsluitend gebaseerd op de onderzoeksresultaten van de Veterans Administration Study Group. Deze groep bevestigde op indrukwekkende wijze de effectiviteit van medicamenteuze behandeling bij ernstige hypertensie (diastolische druk* 115-129 mm Hg) en toonde voor het eerst de effectiviteit aan van behandeling bij matige hypertensie (diastolische druk 105-114 mm Hg). Voor de subgroep met lichte hypertensie (90-104 mm Hg) liet het onderzoek geen uitspraak toe, wat gezien de geringe omvang van de steekproef nauwelijks verwondering wekte.

Andere belangrijke vragen bleven eveneens onbeantwoord. De resultaten hadden uitsluitend betrekking op mannen, voornamelijk van middelbare leeftijd; deze waren tijdens langdurige, deels klinische observaties geselecteerd, hetgeen had geleid tot het uitsluiten van een groot aantal niet voldoende coöperatief geachte adspirant-deelnemers en een relatief hoge frequentie van hart-, vaat- en nierafwijkingen bij de uiteindelijke deelnemers. Hoe zouden de resultaten zijn bij personen met hypertensie, geïdentificeerd door een huisarts door middel van case-finding? Zou behandeling van vrouwen of van bejaarden ook effectief zijn? Zou behandeling niet alleen de frequentie van complica-

ties als cerebrovasculaire accidenten, decompensatio cordis en nierbeschadiging kunnen terugdringen, maar ook van invloed zijn op de ontwikkeling van coronaire hartziekten?

Deze grote onzekerheden hebben in de Verenigde Staten, Europa en Australië geleid tot een achttal, vooral op lichte hypertensie gerichte interventie-onderzoeken. De resultaten daarvan zullen ongetwijfeld een belangrijke invloed hebben op het hypertensiebeleid van de jaren tachtig. Nu de eerste resultaten van twee grote onderzoeken zijn gepubliceerd, is de vraag aan de orde welke betekenis deze hebben voor het hypertensiebeleid van de Nederlandse huisarts.

Het Hypertension detection and follow-up program en de Australian therapeutic trial in mild hypertension

Het *Hypertension detection and follow-up program* (HDFP) is een Amerikaans onderzoek. De deelnemers werden gerecrueteerd uit de algemene bevolking door middel van screening op verhoogde bloeddruk in veertien omschreven bevolkingsgroepen. Het onderzoek omvat 10.940 personen in de leeftijd van 30-69 jaar, die bij screening gemiddeld een diastolische druk van 90 mm Hg of hoger hadden. Zij werden at random verdeeld over twee groepen ter vergelijking van de effecten van „stepped care” met „regular care”. De „stepped care” bestond uit het aanbieden van een gratis behandeling in de HDFP-centra volgens een straf opgezet en gesuperviseerd schema met speciale aandacht voor het bevorderen van de coö-

peratie (compliance) der deelnemers (onder meer met behulp van tablet-tellingen, korte wachttijden, afspraken op gunstige tijdstippen en zo nodig gratis vervoer naar de HDFP-centra). Tevens werden adviezen verstrekt met betrekking tot het zoutgebruik, adipositas, hypercholesterolemie en roken. De „regular care” bestond uit het advies de eigen arts te raadplegen in verband met de bij screening geconstateerde verhoogde bloeddruk.

Beide groepen werden jaarlijks onderzocht, onder meer ter bepaling van de bloeddruk. Bij vergelijking van de resultaten na vijf jaar bleek onder „stepped care” de diastolische druk 5 mm Hg sterker te zijn gedaald en de algemene sterfte (alle doodsoorzaken) 17 procent lager te zijn dan onder „regular care” (17 tegen 12 mm Hg en 6,4 tegen 7,7 procent; $p < 0,01$). Voor de subgroep met lichte hypertensie (initiële diastolische druk 90-104 mm Hg) bedreogen deze verschillen 5 mm Hg en 20 procent. De voorlopige gegevens inzake de oorzaak-specifieke sterfte wijzen erop dat niet alleen cerebrovasculaire aandoeningen als doodsoorzaak belangrijk afnamen onder „stepped care”, maar ook het myocardinfarct. Dit gold zowel voor de totale hypertensieve groep als voor de subgroep met lichte hypertensie.

In een tweede artikel volgt een analyse van de algemene sterfte naar leeftijd, geslacht en ras. Hieruit blijkt dat 77 procent van het verschil in algemene sterfte ten gunste van „stepped care” voor rekening kwam van zwarte deelnemers aan het onderzoek, hoewel de oorspronkelijke onderzoekspopulatie voor slechts 44 procent uit zwarten bestond. Voor blanke vrouwen (ongeacht de leeftijd) en de leeftijdsgroep van 30-49 jaar (ongeacht huidkleur of geslacht) waren geen verschillen in sterfte aantoonbaar.

Het tweede onderzoek dat inmiddels is afgesloten, de *Australian therapeutic trial in mild hypertension*, heeft eveneens betrekking op personen in de leeftijd van 30-69 jaar, die uit de algemene bevolking zijn gerecrueteerd door middel van screening.

Het voorlopige onderzoeksverslag (1979) vermeldt 3.323 deelnemers, die bij screening een gemiddelde diastolische druk van 95-109 mm Hg hadden en at random verdeeld waren over een met actieve bloeddrukverlagende medicamenten behandelde groep en een groep die de overeenkomstige placebo's kreeg. Beide groepen werden in de (vier) onderzoekscentra gecontroleerd

* De diastolische druk is in de hier gerefereerde onderzoeken steeds bepaald bij het verdwijnen (fase V) van de Korotkofftonen. Voor het herleiden tot een diastolische druk, bepaald bij het plotseling zachter en doffer worden (fase IV) van de Korotkofftonen, dient 10 mm Hg bij een fase-V waarde te worden opgeteld (D'Souza en Irwig).

en kregen – naast hun (al dan niet actieve) behandeling – dezelfde adviezen inzake lichaamsgewicht, roken en dieet, en werden gelijkelijk aangespoord tot coöperatie. Als „eindpunten” gold voor dit onderzoek niet alleen de algemene sterfte, maar ook cerebrovasculaire accidenten, acute en chronische coronaire hartziekten, retinopathie, bepaalde andere arteriële aandoeningen en nierinsufficiëntie.

Na een follow-up periode van gemiddeld drie jaar en acht maanden waren de (voorlopige) resultaten als volgt. In de actief behandelde groep was, afhankelijk van de uitgangswaarde, de diastolische druk 4 tot 7 mm Hg sterker gedaald dan in de placebogroep. Ook het aantal „eindpunten” was duidelijk afhankelijk van de aanvankelijk gemeten bloeddruk: de effectiviteit van de actieve behandeling bleek voornamelijk te moeten worden toegeschreven aan de subgroep met aanvankelijk een diastolische druk van 100 mm Hg of hoger. In deze subgroep was de algemene sterfte onder actieve behandeling 68 procent lager dan onder placebobehandeling (1,28 tegen 4,01 per 1000 personenjaren; $p < 0,05$). Het risico op een al dan niet fataal myocardinfarct of cerebrovasculair accident was voor beide „eindpunten” 55 procent lager onder actieve behandeling (2,55 tegen 5,68 per 1000 personenjaren; $p < 0,05$). Voor al dan niet fatale coronaire hartziekten, anders dan het acute myocardinfarct, was het verschil in risico statistisch niet significant. In de subgroep met aanvankelijk een diastolische druk van 95-99 mm Hg was er in geen enkel opzicht een nuttig effect van actieve behandeling aantoonbaar.

Betekenis voor het beleid

Welke betekenis hebben deze resultaten nu voor het hypertensiebeleid? Het advies luidde tot heden personen met ernstige hypertensie (diastolische druk bij herhaling 115 mm Hg of hoger) van meet af aan met medicamenten te behandelen, en personen tot 60 jaar met matige hypertensie (diastolische druk bij herhaling 105-114 mm Hg) eveneens met medicamenten te behandelen wanneer blijkt dat alleen adviezen, gericht op een vermindering van de zoutconsumptie en zo nodig vermageren en stoppen met roken, onvoldoende effect sorteren (*Interim-advies*). Vormen de jongste onderzoeksresultaten een voldoende rechtvaardiging voor het aanscherpen van een dergelijk advies? En zo ja, welke consequenties heeft de huisarts hiervan te verwachten?

Om te beginnen moet worden vastgesteld dat nog steeds ter discussie staat of het zinvol is een hypertensiebehandeling te initiëren bij personen van 60 jaar of ouder.

Wat betreft lichte hypertensie concluderen de HDFP-onderzoekers dat hun bevindingen „indicate that the systematic effective management... has a great potential for reducing mortality...” Een aanwijzing is evenwel nog geen bewijs. En zelfs indien de aangekondigde analyse van de invloed van „stepped care” op de mortaliteit én morbiditeit zou aantonen, dat ook bij blanke vrouwen en de leeftijdsgroep van 30-49 jaar „stepped care” effectiever is dan „regular care”, dan nog lijken de HDFP-resultaten weinig toepasselijk op de Nederlandse situatie. Het HDFP-onderzoek is immers moeilijk anders te zien dan als een vergelijking tussen de resultaten van twee vormen van gezondheidszorg in een land dat in allerlei belangrijke opzichten sterk verschilt van Nederland. Trouwens, ook de Amerikanen zelf zullen de grootste moeite hebben met het interpreteren van de bevindingen. De beide vormen van interventie waarvan de effecten worden vergeleken, verschillen in zoveel opzichten van elkaar dat het onmogelijk is een element ervan te identificeren als dé factor waaraan een verschil in effect mag worden toegeschreven. Zo zit men met de verrassing dat onder „stepped care” de sterfte als gevolg van onder meer neoplasmata en maagdarmpjes beduidend lager was dan onder „regular care”: wie zal dat verklaren?

Het Australische onderzoek geeft meer houvast. Het was een conventioneel, gerandomiseerd en gecontroleerd, enkel blind interventie-onderzoek, waarbij de interventie in geen enkel ander opzicht verschilde dan dat de indexgroep farmacologisch werkzame medicamenten kreeg voorgeschreven en de referentiegroep de overeenkomstige placebo's. Een geconstateerd verschil ten gunste van de indexgroep mag dan onder de gebruikelijke voorwaarden worden gelijkgesteld met het therapiegebonden effect. Een tweede voordeel van het Australische onderzoek is dat het uitsluitend op blanken betrekking heeft, wat de toepasbaarheid van de resultaten op andere (overwegend) blanke samenlevingen, zoals de Nederlandse, ten goede komt.

De Australische onderzoekers „conclude that as a general principle, pharmacologic treatment should be instituted in subjects with diastolic blood pressures of 100 mm Hg or more, as determined

according to our screening procedure”. Wat betekent dat voor het aantal metingen en meetzittingen dat minimaal nodig is alvorens tot medicamenteuze behandeling te mogen besluiten? De procedure die de onderzoekers volgden bij screening bestond uit een duplo-bepaling van de bloeddruk bij twee gelegenheden. Het gemiddelde van de vier meetwaarden gold als uitgangswaarde. Een behandeling (met actieve farmaca of placebo's) werd eerst begonnen wanneer ná screening, dus bij een derde of latere gelegenheid, de diastolische druk weer verhoogd was. Aldus bereikte bij 610 van de 3943 potentiële deelnemers de diastolische druk geen enkele maal opnieuw een waarde van 95 mm Hg of hoger tijdens de loop van het onderzoek (drie jaar en acht maanden); zij werden uitgesloten van het onderzoek. Met andere woorden, ruim 15 procent zou ten onrechte worden behandeld indien men zou volstaan met twee meetzittingen waarbij de bloeddruk verhoogd is. Men zal dus moeten blijven uitgaan van de gemiddelde bloeddruk van minstens drie meetzittingen, waarbij de bloeddruk liefst in duplo is bepaald. Dat hier sprake is van een minimum-vereiste wordt geïllustreerd door de bevinding dat 18 procent van degenen die bij screening een diastolische druk van 100 mm Hg of hoger hadden en uiteindelijk met placebo's werden behandeld, in de loop van het onderzoek een diastolische druk hadden die gemiddeld lager was dan 90 mm Hg.

Welke gunstige effecten mag men verwachten van farmacotherapie? Ongeveerlijkigerwijze geeft het tweede verslag van het Australische onderzoek (1980) slechts de resultaten van de totale groep met een diastolische druk bij screening van 95-109 mm Hg, zonder een onderverdeling te maken naar waarden onder en boven 100 mm Hg. De conclusie luidt dat, gerekend per 1000 personen die de behandeling voortzetten, zeven complicaties, waarvan twee dodelijk konden worden voorkomen door farmacotherapie. Degenen die de behandeling voortijdig staakten (35 procent) hadden geen aantoonbaar voordeel van farmacotherapie. Bij nadere analyse bleek verder dat vrouwen en de leeftijdsgroep van 30-49 jaar evenmin een aantoonbaar voordeel van farmacotherapie hadden. Hierbij dient evenwel te worden bedacht dat de kans vrij groot is dat deze bevindingen op toeval berusten: door de opsplitsing in subgroepen neemt de steekproefomvang uiteraard beduidend af, terwijl verder nog het relatief geringe

risico op complicaties dat juist vrouwen en personen jonger dan 50 jaar hebben, de kans aanzienlijk vergroot dat de hypothese dat behandeling in feite wél effectief is, ten onrechte wordt verworpen. Inmiddels blijven wij in het ongewisse over de effectiviteit van behandeling bij het merendeel der potentiële kandidaten.

De conclusie moet voorlopig zijn dat er vooralsnog onvoldoende argumenten zijn de grenswaarde van 105 mm Hg als criterium voor behandeling van vrouwen te verlagen, maar dat er wel belangrijke argumenten zijn om voor mannen van 50-59 jaar het indicatiegebied uit te breiden met het traject 100-104 mm Hg diastolisch.

Het Amerikaanse en het Australische onderzoek laten vele vragen open. Het wachten is nu op de Britse Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension, de European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly en de General Practice Study of Hypertension in the Elderly. Een van hun doelstellingen is het beantwoorden van de cruciale vraag of het voordeel van behandeling opweegt tegen de nadelen die kleven aan medische controle en behandeling van zeer grote groepen gezonde personen. Preventieve maatregelen, zoals hypertensiebehandeling, hebben de onhebbelijke eigenschap slechts voor een enkeling van voordeel te zijn (zoals blijkt uit de bespreking van het Australische onderzoek), terwijl de nadelige effecten op veel ruimere schaal zijn te verwachten. Met andere woorden, zelfs indien de nadelen betrekkelijk gering zijn en de voordelen groot, kan over het geheel genomen de balans toch gemakkelijker ongunstig uitvallen. Dat betekent dat bij lichte hypertensie „gezondheids-winst” eerder te verwachten valt van collectieve preventieve maatregelen dan van de conventionele behandeling van individuen. Verder heeft een geringe daling van de gemiddelde bloeddruk van de gehele bevolking theoretisch een minstens zo gunstig preventief effect op de ontwikkeling van hart- en vaat-ziekten als het systematisch opsporen en effectief behandelen van alle individuen met hypertensie.

Met het bovenstaande beoog ik niet de pioniers onder de huisartsen die zich toeleggen op de systematische opsporing en behandeling van personen met hypertensie, te ontmoedigen. Het gaat er hier echter om dat met het in zicht komen van de behandelingsresultaten

bij lichte hypertensie de aandacht niet gefixeerd blijft op de ongetwijfeld grote problemen die in de nabije toekomst opdoemen bij uitbreiding van het takenpakket van de huisarts met het opsporen en behandelen van alle praktijkgezeten met lichte hypertensie (logistieke problemen, non-compliance!). Een goede afweging van de mogelijkheden voor een effectieve en efficiënte hypertensiebestrijding vergt een vergelijking van de resultaten van de conventionele, individuele, klinische benadering met die van collectieve, preventieve maatregelen. Daarom dienen de recent weer geïntensiveerde onderzoeken naar het verband tussen de consumptie van natriumzouten en de bloeddruk met grote belangstelling te worden gevolgd. Het wenkend perspectief is primaire preventie van hypertensie, maar zover zijn wij nog niet.

Samenvatting. De eerste resultaten van therapeutische experimenten bij vooral lichte hypertensie wijzen erop dat in de nabije toekomst het indicatiegebied voor behandeling zal worden uitgebreid. Hoewel theoretisch op bevolkingsniveau de preventieve waarde van behandeling groter is bij lichtere dan bij ernstiger graden van hypertensie, is de individuele „gezondheidswinst” in die gevallen kleiner. Dit betekent dat des te dringender collectieve maatregelen gewenst zijn, gericht op de primaire preventie van hypertensie. Zolang collectieve preventie niet mogelijk is, ligt het op de weg van de huisarts (en de beroepsorganisaties!) met voortvarendheid de systematische opsporing, behandeling en follow-up van alle praktijkgezeten met hypertensie ter hand te nemen.

Summary. Mild hypertension. The preliminary results of therapeutic experiments in cases of mostly mild hypertension suggest that the range of therapeutic indications will be extended in the near future. Although at the population level the preventive value of therapy in mild hypertension theoretically exceeds that in more severe degrees of hypertension, the individual „health gain” in these cases is smaller. This emphasizes the urgency of collective measures aimed at primary prevention of hypertension. As long as collective prevention is not practicable, it is up to the general practitioners (and the professional organizations!) to make an energetic start with the systematic detection, treatment and follow-up of all hypertensive patients in the general practices.

Australian therapeutic trial in mild hypertension, The. (1980) *Lancet* I, 1261-1267.

Five-year findings of the Hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension; II. Mortality by race, sex and age. (1979) *J. Amer. med. Ass.* 242, 2562-2577.

Initial results of the Australian trial in mild hypertension. (1979) *Clin. Sci.* 57, 449s-452s.

Interim-advies inzake hypertensie. Gezondheidsraad. *Staatsuitgeverij, 's-Gravenhage*, 1978.

Nota bene

Zolang wij de patiënt geen spijkerharde garanties kunnen geven ten aanzien van wat hij uiteindelijk kan verwachten van de opsporing en behandeling van verhoogde bloeddruk, ben ik tegen actieve opsporing. (S. Thomas)

De ellende is dat wij niet alleen weten dat verhoogde bloeddruk een risicofactor is, maar óók dat patiënten 90 jaar kunnen worden met een bloeddruk die niet op de meter kan.

Als de huisarts door middel van passieve case-finding de overgrote meerderheid van de risico-groep op verhoogde bloeddruk heeft onderzocht, lijkt actieve case-finding – d.w.z. het uitnodigen van de restgroep om op het spreekuur te verschijnen c.q. het thuis bezoeken van die restgroep – een logische volgende stap. Op die manier kan een „response rate” van praktisch 100% worden bereikt. (J. A. E. van der Feen)

Ik vind het niet juist om tweemaal in één houding te meten. Een goede controle is: Tweemaal liggend achter elkaar, dan 5 à 10 minuten laten liggen, dan nog eens tweemaal liggend, en vervolgens tweemaal staand, dus zesmaal.

(Uit: T. Overdijk. Huisarts en hypertensie. z.p., 1980).

In the present state of knowledge, it is presumptuous to speak of the diagnosis hypertension. Ascertainment is a measurement, done well, badly, or not at all. (J. Tudor Hart. Hypertension. *Churchill Livingstone, Edinburgh etc.*, 1980.)