

Antihypertensiva voor iedereen met diabetes?

Lex Goudswaard

Sinds de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) is behandeling van hypertensie een van de hoekstenen van het beleid bij mensen met diabetes mellitus type 2. Volgens dit onderzoek zorgt elke 10 mmHg daling van de systolische bloeddruk voor een afname van diabetes gerelateerde complicaties en sterfte van 10 tot 15%, ongeacht de hoogte van de bloeddruk.¹ Onderzoek in Nederlandse huisartsenpraktijken laat zien dat in representatieve diabetespopulaties de gemiddelde systolische bloeddruk (SBD) inmiddels is gedaald van 155 mmHg in 1999 tot 145 mmHg in 2005.^{2,3} De in 2006 verschenen tweede herziening van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 adviseert met maximaal 3 soorten antihypertensiva te streven naar een SBD onder 140 mmHg (of een daling van tenminste 10 mmHg), terwijl in de vorige versie nog een streefwaarde van 150 mmHg werd gehanteerd. Daarnaast beveelt de standaard aan om patiënten met albuminurie een ACE-remmer voor te schrijven, ongeacht de hoogte van de SBD. De verwachting is dat onder invloed van deze aangescherpte adviezen en van een verdere intensivering van de diabeteszorg de trendmatige daling van de SBD zich verder zal voortzetten.

Het absolute risico

Alleen patiënten met een voldoende hoog cardiovasculair risico (CVR) komen in aanmerking voor medicamenteuze behandeling van risicofactoren. Dat is een belangrijk uitgangspunt bij zowel patiënten met als zonder diabetes. Bij patiënten zonder diabetes of hartvaatziekten gebruiken huisartsen ter bepaling van dit risico de SCORE risicofunctie.⁴ De hoogte van de SBD als geïsoleerde risicofactor is dus van minder belang, waardoor - in theorie - ook normotensieve patiënten (SBD < 140 mmHg) in aanmerking kunnen komen voor antihypertensiva, mits het CVR maar hoog genoeg is. Omdat SCORE niet geschikt is voor patiënten met diabetes, zijn bij deze groep behandeldrempels van de afzonderlijke risicofactoren wel van toepassing. Dit betekent dat patiënten met diabetes met een SBD < 140 mmHg in principe niet in aanmerking komen voor antihypertensiva, tenzij er sprake is van albuminurie. In veel buitenlandse richtlijnen ligt de behandeldrempel overigens inmiddels op 130 mmHg.

Auteursgegevens

NHG, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht: dr. A.N Goudswaard, hoofd afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, en huisarts.
Correspondentie: l.goudswaard@nhg.org
Mogelijke belangenverstrengeling: niets gemeld.

De Galan et al. pleiten in dit nummer van H&W (zie blz 596) voor het geheel afschaffen van de behandeldrempel, waardoor in principe alle mensen met diabetes type 2 in aanmerking komen voor antihypertensiva, ongeacht de hoogte van de bloeddruk. Zij baseren deze opmerkelijke aanbeveling op de resultaten van de ADVANCE-studie.⁵ In dit onderzoek werden ruim 11.000 patiënten met diabetes type 2 (leeftijd > 55 jaar) gedurende gemiddeld ruim 4 jaar behandeld met een vaste combinatie van de ACE-remmer perindopril (4 mg) en het diureticum indapamide (1,25 mg), of met placebo. Inclusiecriteria waren een cardiovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis, of ten minste 1 cardiovasculaire risicofactor (niet noodzakelijkerwijs hypertensie), of minimaal 10 jaar bekend met diabetes. De gemiddelde SBD van de deelnemers bij inclusie was 145 mmHg. Macro- en microvasculaire gebeurtenissen zoals (sterfte door) hart- en herseninfarcten en de ontwikkeling of verergering van nefro- en retinopathie vormden het primaire eindpunt. Het absolute risico van dit eindpunt daalde in de interventiegroep met 1,3% (aantal incidenten in de interventiegroep 15,5% versus 16,8% in de placebogroep). Dit betekent een number needed to treat (NNT) van 75: 75 patiënten moeten gedurende 5 jaar met deze medicatie worden behandeld om bij één van hen een macro- of microvasculair incident te voorkomen. Het absolute risico van overlijden (alle oorzaken) daalde in de interventiegroep met 1,2%: 7,3% versus 8,5% (NNT 79). Het effect van de interventie bleek onafhankelijk van de hoogte van de bloeddruk bij aanvang van de studie. Met andere woorden: deelnemers met een 'normale' systolische bloeddruk (lager dan 140 mmHg) profiteerden evenzeer van deze behandeling als die met een waarde boven 140 mmHg.

De polypill voor iedereen met diabetes?

De aanbevelingen van De Galan et al. lijken op het eerste gezicht aantrekkelijk. Zij sluiten aan bij het advies in de standaard om vrijwel iedere diabetespatiënt een statine voor te schrijven. Deze 'standaard' aanpak heeft het voordeel van de eenvoud en benadert het zogenaamde polypill-concept.⁶ Bijkomend voordeel is dat uiteindelijk minder controles van patiënten nodig zijn, omdat bij deze aanpak het monitoren van drempel- en streefwaarden veel minder van belang is.

Bij nadere beschouwing is het echter de vraag of de resultaten van ADVANCE deze aanbevelingen wel rechtvaardigen. In de eerste plaats werden in ADVANCE uitsluitend patiënten ingesloten die reeds cardiovasculaire complicaties dan wel een of meer cardiovasculaire risicofactoren hadden. Veel patiënten die aan ADVANCE meededen hadden weliswaar bij inclusie een SBD <

140 mmHg, maar in tegenstelling tot wat De Galan veronderstelt was dit bij een deel van hen te danken aan een reeds bestaande behandeling met antihypertensiva. Bij deze patiënten was dus sprake van een 'normale' bloeddruk *dankzij behandeling*, wat uiteraard niet hetzelfde is als een *onbehandelde* SBD < 140mmHg. Het is daarom twijfelachtig of het gemiddelde cardiovasculaire risico van deze onderzoekspopulatie representatief is voor dat van de diabetespatiënt die bij de Nederlandse huisarts onder behandeling is. In de tweede plaats is het opvallend dat bij inclusie nog geen 30% van de deelnemers – ondanks het verhoogde cardiovasculaire risico – behandeld werd met een statine. Conform de NHG-Standaard ligt het voor de hand bij deze patiënten eerst het CVR te verlagen met een statine, alvorens bij een SBD < 140 mmHg met een antihypertensivum te starten. Tot slot zijn de resultaten van ADVANCE gezien de bescheiden afname van het absolute risico van complicaties en sterfte (resulterend in navolgende hoge NNT's) niet zó indrukwekkend dat het huidige beleid op dit moment drastisch zou moeten veranderen.

Geen ander beleid noodzakelijk

Concluderend is er op grond van resultaten van ADVANCE onvoldoende reden om op dit moment de huidige aanpak van het cardiovasculaire risico bij type 2 diabetes te wijzigen. Voordat we óók patiënten met relatief lage bloeddrukken gaan behandelen, moeten we eerst de huidige aanbevelingen nog beter implementeren en uitvoeren zodat de dalende trends worden voortgezet. Wel kan ook voor mensen mét diabetes een risicocalculator wor-

den gebruikt, zodat we preciezer dan nu kunnen behandelen op basis van reële schattingen van het risico. Op dit moment is de UKPDS *risk engine* daarvoor het meest geschikt.⁷

Het polypill-concept is ook voor patiënten met diabetes de moeite van verder onderzoek zeker waard. Het is vervolgens aan toekomstige richtlijnwerkgroepen om deze onderzoeken (inclusief ADVANCE) op hun juiste waarde te schatten.

Literatuur

- 1 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.
- 2 Goudswaard AN, Lam K, Stolk RP, Rutten GE. Quality of recording of data from patients with type 2 diabetes is not a valid indicator of quality of care. A cross-sectional study. *Fam Pract* 2003;20:173-7.
- 3 Logtenberg SJ, Kleefstra N, Denig P, Houweling ST, Ubink-Veltmaat LJ. Consequenties van de nieuwe NHG-standaard type 2 diabetes mellitus voor de medicamenteuze bloeddruk-, (micro)albuminurie- en vetspectrumbehandeling (Zodiac-8). *Ned Tijdschr Diabetologie* 2007;5:51-7.
- 4 Burgers JS, Simoons ML, Hoes AW, Stehouwer CD, Stalman WA. Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151:1068-74.
- 5 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.
- 6 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.
- 7 De UKPDS risk engine is gratis te downloaden van <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/>