



Wel of niet opstarten van een antihypertensieve behandeling en het optreden van cardiovasculaire complicaties: vergelijking van 4 therapeutische strategieën

Referentie

Herrett E, Gadd S, Jackson R, et al. Eligibility and subsequent burden of cardiovascular disease of four strategies for blood pressure-lowering treatment: a retrospective cohort study. *Lancet* 2019;394:663-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31359-5

Duiding

Justine Diehl, Unité de Biostatistique et de Recherche Clinique, CHU de Caen

Ook al laat een daling van de bloeddruk toe om het cardiovasculaire risico van hypertensieve patiënten te verlagen, suggereren recente studies dat alleen rekening houden met een drempel voor hypertensie onvoldoende zou zijn (1). Het lijkt er immers op dat het absolute voordeel van een antihypertensieve behandeling in verhouding staat tot het cardiovasculaire risico van elke patiënt vóór behandeling, onafhankelijk van de vastgestelde bloeddrukwaarden op zich (2). Minerva had reeds aandacht voor dit fenomeen in 2018 naar aanleiding van een post-hocanalyse van gerandomiseerde, gecontroleerde studies, die aantoonde dat een antihypertensieve behandeling, opgestart op basis van een globaal cardiovasculair risicoprofiel, waarschijnlijk meer effectief is voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen dan een behandeling opgestart op basis van de systolische bloeddruk (3,4).

Toch blijven veel richtlijnen wereldwijd zich baseren op het eenvoudige concept van een drempelwaarde waarboven men elke hypertensieve patiënt zou moeten behandelen (5-7). Deze referentiedrempel is vandaag vastgelegd op <140/90 mmHg voor alle patiënten en, indien de behandeling goed wordt verdragen, zal men een bloeddruk <130/80 mmHg proberen bereiken. Bij patiënten jonger dan 65 jaar zou men een systolische bloeddrukwaarde tussen 120 en 129 mmHg moeten bereiken (7).

De doelstelling van de studie van Herrett et al. bestond erin het opstarten van een antihypertensieve behandeling te beschrijven en te vergelijken volgens 4 verschillende strategieën: de aanbevelingen van NICE van 2011, van NICE 2019, een voorspellend risico van cardiovasculaire gebeurtenissen na 10 jaar (QRISK2) $\geq 10\%$, en alleen de drempelwaarde van 140/90 (8). Vervolgens werd deze informatie in verband gebracht met het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen, teneinde de efficiëntie van elke strategie te kunnen bepalen in termen van het aantal patiënten dat gedurende 10 jaar behandeld moeten worden om één cardiovasculaire gebeurtenis te vermijden.

De auteurs voerden een retrospectieve cohortstudie uit, gebaseerd op de gegevens van patiënten in de eerstelijnszorg via de CPRD (Clinical Practice Research Datalink). Deze databank groepeerde iets minder dan 7% van de Britse populatie (9) en is over het algemeen representatief, zelfs wanneer het percentage patiënten in de jongste leeftijdsgroepen lichtjes ondervertegenwoordigd is, alsook van patiënten die in het Noorden van Engeland leven (10). Deze gegevens werden gekoppeld aan hospitaalgegevens (Hospital Episode Statistics) en mortaliteitsgegevens (Office for National Statistics) teneinde elke patiënt te kunnen opvolgen tussen 1 januari 2011 en 31 maart 2016, en zo het risico van overlijden of cardiovasculaire gebeurtenissen te kunnen bepalen. Cardiovasculaire gebeurtenissen worden gedefinieerd als elke coronaire ziekte (myocardinfarct, angor, revascularisatieprocedure, niet gespecificeerde coronaire ziekte) of elke cerebrovasculaire ziekte (ischemisch CVA, TIA). Voor elk van de 4 strategieën maakte men op basis van de nationale volkstelling een schatting van het aantal mensen dat in aanmerking komt voor de behandeling op de totale populatie van het Verenigd Koninkrijk. Vervolgens berekende men het globale bruto voorkomen van cardiovasculaire ziekten bij de patiënten die wel of niet in aanmerking kwamen voor de behandeling en extrapoleerde men dat getal over een termijn van 10 jaar. Om de efficiëntie van elke strategie te bepalen, vergeleek men de number needed to treat (NNT) over 10 jaar voor elk van de 4 strategieën.

Uiteindelijk werden 1 222 670 patiënten opgevolgd gedurende een mediane periode van 4,3 jaar. 271 963 patiënten kwamen in aanmerking voor een behandeling volgens de NICE-aanbevelingen van 2011, 327 429 volgens de NICE van 2019, 481 859 volgens de drempel van 140/90 mmHg en 357 840 op basis van een QRISK2-score $\geq 10\%$.

In totaal hebben 32 183 patiënten een cardiovasculaire gebeurtenis doorgemaakt. Het risico op een gebeurtenis bedroeg respectievelijk 15,2/1000, 14,9/1000, 11,4/1000 en 16,9/1000 patiënten voor elk van deze strategieën. Het aantal vermeden cardiovasculaire ziektes was hoger voor de QRISK2-scorestrategie (322 921), ver boven deze van

NICE 2011 (233 152), van zijn update van 2019 (270 233) of van een drempel (301 523). Op vlak van efficiëntie behield de QRISK2-score de koppositie met de kleinste number needed to treat (NNT) om een cardiovasculaire ziekte over een termijn van 10 jaar te vermijden: 27 patiënten tegenover 28 en 29 voor de NICE-richtlijnen uit 2011 en 2019. De strategie die eruit bestond om te behandelen vanaf een waarde van 140/90 mmHg bleek met een NNT van 38 het minst efficiënt te zijn.

Bovendien toonde de stratificatie van het aantal gevallen van cardiovasculaire gebeurtenissen in functie van het nemen van een antihypertensieve behandeling bij inclusie dat de QRISK2-score steeds de meest discriminatieve voorspeller is van het cardiovasculaire risico, met of zonder voorafgaande behandeling. De post-hoc sensitiviteitsanalyses toonden dezelfde tendens wanneer men zich concentreerde op acute cardiovasculaire ziektes, alsook wanneer de NNT berekend werd over een periode van 5 in plaats van 10 jaar. De QRISK2-score blijkt dus een goede parameter te zijn om in rekening te brengen wanneer men moet beslissen of een patiënt in aanmerking komt voor een behandeling. Zijn impact is waarschijnlijk niet voldoende in rekening gebracht in de richtlijnen. Wel is het zo dat hij enkel ontwikkeld is om het risico van coronaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen te voorspellen. Beter zou zijn om een therapeutische benadering te analyseren rekening houdend met het risico van perifere arterieel lijden of eindorgaanletsels (nierziektes, oogziektes, ...).

De bloeddruk, uiteraard zeer informatief, kan niet het enige criterium blijven om het in aanmerking komen voor een antihypertensieve behandeling te bepalen. We stellen vast dat dit tot veel overbehandeling leidt (het is de groep met de meeste behandelde patiënten maar met de minst efficiënte strategie). De risico-batenbalans moet dus rekening houden met het globale cardiovasculaire risico, dat we met samengestelde scores kunnen bepalen, zoals de QRISK2, gebruikt in deze studie. De SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation system) (7) of nog de ACC/AHA-vergelijkingen (5) zouden vergelijkbare resultaten moeten opleveren. Het blijft belangrijk op te merken dat de hier geanalyseerde studie een retrospectieve cohortstudie is. Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (methodologisch correct uitgevoerd), is wenselijk om de hier vastgestelde resultaten te ondersteunen.

Besluit

Deze retrospectieve cohortstudie illustreert het belang van het overwegen van de start van een antihypertensieve behandeling voor elke patiënt in functie van zijn globaal cardiovasculair risico. De auteurs besluiten dat een strategie gebaseerd op het cardiovasculaire risico ($QRISK2 \geq 10\%$) een derde van de cardiovasculaire ziektes meer zou kunnen vermijden dan de NICE-aanbeveling van 2011 en een vijfde meer dan de NICE-aanbeveling van 2019, met een vergelijkbare effectiviteit wat betreft het aantal behandelde patiënten per vermeden gebeurtenis.

Voor de praktijk

Het begrip globaal cardiovasculaire risico wordt weerhouden door Domus Medica en SSMG, die preciseren dat «het globale cardiovasculaire risico en niet de aanwezigheid van een risicofactor, de intensiteit van het beleid bij een bepaalde patiënt moet bepalen» (11). De hier geduide studie stelt de aanbevelingen op vlak van hypertensie en het voorkomen van cardiovasculair risico in een populatie in vraag. Een antihypertensieve behandeling enkel opstarten op basis van een bloeddrukdrempel lijkt niet de meest efficiënte aanpak te zijn. Anderzijds bevestigt deze studie de van kracht zijnde aanbevelingen om rekening te houden met het geheel van de cardiovasculaire risicofactoren. Zoals we reeds schreven in 2004 «in de praktijk gaat het in de eerste plaats om het bepalen van het risico, vervolgens om het beslissen over de start van een behandeling in functie van dat risico, maar evenzeer om het evalueren van het verwachte voordeel van een behandeling. Criteria van kosteneffectiviteit en van terugbetaling zullen eveneens belangrijk zijn om de beslissing in praktijk om te zetten.» (12).

Referenties

1. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387: 957-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
2. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5
3. De Cort P. Behandeling van hypertensie efficiënter wanneer de arts zich baseert op het globaal cardiovasculair risicoprofiel? *Minerva bondig* 01/12/2018.

4. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, et al. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: a meta-analysis of individual participant data. *PLOS Med* 2018;15:e1002538. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002538
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guidelines for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
6. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al; Guideline Development Group. Management of Hypertension: Summary of NICE Guidance. *BMJ* 2011;343:d4891. DOI: 10.1136/bmj.d4891
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
8. Herrett E, Gadd S, Jackson R, et al. Eligibility and subsequent burden of cardiovascular disease of four strategies for blood pressure-lowering treatment: a retrospective cohort study. *Lancet* 2019;394:663-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31359-5
9. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data resource profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44:827-36. DOI: 10.1093/ije/dyv098
10. Campbell J, Dedman DJ, Eaton SC, et al. Is the CPRD GOLD population comparable to the UK population? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:280-1.
11. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herzienne aanbeveling. *Domus Medica* 2009. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61. Opvolgrapport 2013. Of: Hypertensie. *Ebpracticenet* 1/11/2009.
12. Chevalier P. Evaluatie van het cardiovasculair risico: de verschillende risicotabellen doorgelicht. *Minerva* 2004;3(3):36-40.