

B 99

TNO-rapport  
PG/VGZ/2001.001

## Doelmatigheid van opsporing en behandeling van hypertensie

### TNO Preventie en Gezondheid

Volksgezondheid  
Gortergebouw: Wassenaarseweg 56  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

Telefoon 071 518 18 18  
Fax 071 518 19 20

Datum

Maart 2001

Auteur(s)

S. van Buuren (TNO Preventie en Gezondheid, Leiden)  
H.C. Boshuizen (RIVM, Bilthoven)  
J.C. Witteman (Erasmus Universiteit, Rotterdam)  
S.A. Reijneveld (TNO Preventie en Gezondheid, Leiden)

TNO Preventie en Gezondheid  
Gorter Bibliotheek

05 JUL 2002

Het kwaliteitssysteem van  
TNO Preventie en Gezondheid  
voldoet aan ISO 9001.

Postbus 2215  
2310 CE LEIDEN

Alle rechten voorbehouden.  
Niets uit deze uitgave mag worden  
vermenigvuldigd en/of openbaar  
gemaakt door middel van druk, foto-  
kopie, microfilm of op welke andere  
wijze dan ook, zonder voorafgaande  
toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd  
uitgebracht, wordt voor de rechten en  
verplichtingen van opdrachtgever en  
opdrachtnemer verwezen naar de  
Algemene Voorwaarden voor onder-  
zoeksopdrachten aan TNO, dan wel  
de betreffende terzake tussen de  
partijen gesloten overeenkomst.  
Het ter inzage geven van het  
TNO-rapport aan direct belang-  
hebbenden is toegestaan.

© 2001 TNO

Stamboeknummer

18.196

TNO Preventie en Gezondheid draagt bij aan het  
bevorderen van de kwaliteit van leven en de toename van  
het aantal gezonde levensjaren van de mens. Het  
onderzoek en advieswerk richten zich op verbetering van  
de gezondheid en de gezondheidszorg in alle levensfasen.



Nederlandse Organisatie voor toegepast-  
natuurwetenschappelijk onderzoek TNO

Auteur

S. van Buuren

Projectnummer

011.40690

ISBN-nummer

90-6743-751-4

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 195 of € 89 op postbankrekeningnummer 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/VGZ/2001.001.

## Dankwoord

Wij zijn zeer erkentelijk voor de medewerking van mw. E. Feskens, mw. P. van Hoogen, dhr. R.A. Hoogenveen en dhr. J.C. Seidell van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) te Bilthoven t.a.v. het MORGEN onderzoek. Dhr. B. van Hout (iMTA, Erasmus Universiteit) heeft ons zeer geholpen met het ter beschikking stellen van het model dat is gebruikt voor de ondersteuning van de CBO Consensus richtlijnen Hoge Bloeddruk. Verder danken we dhr. F. van Rooij, datamanager van het ERGO-onderzoek, voor zijn medewerking.

De begeleidingscommissie van het onderzoek bestond uit mw. A. van Drenth (arts, Nederlandse Hartstichting, Den Haag), dhr. J.A.H. Eekhof (huisarts, huisartsgeneeskunde LUMC, Leiden), dhr. B.D. Frijling (huisarts, NHG, Utrecht), dhr. E.P. Walma (huisarts, Schoonhoven) en mw. T. van der Weijden (epidemioloog, huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht). We danken hen hartelijk voor hun stimulerende bijdrage aan het onderzoek.

Dit onderzoek is financieel ondersteund door deelprogramma 2 van het preventieprogramma van Zorgonderzoek Nederland (ZON) te Den Haag onder projectnummer 220000023: "Opsporing en behandeling van hypertensie: berekening van doelmatigheidswinst bij een 'evidence based' benadering".



## Samenvatting

Het opsporen en behandelen van hoge bloeddruk levert een belangrijke bijdrage aan de preventie van hart- en vaatziekten (HVZ). In de loop der jaren is een aantal richtlijnen voor het opsporen en behandeling van hypertensie ontwikkeld. De bekendste hiervan is de Standaard Hypertensie van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Dit project richt zich op het optimaliseren van de doelmatigheid van de opsporing en behandeling van hoge bloeddruk. Hierbij wordt de NHG-Standaard als uitgangspunt genomen. Meer specifiek heeft het project ten doel een antwoord te vinden op de volgende vragen:

- Hoe ziet in de Nederlandse situatie een optimale (gedifferentieerde) indicatiestelling voor het opsporen en behandelen van hypertensie er uit?
- Hoe groot is de te verwachten gezondheidswinst, en hoe groot is het verschil in kosten bij het gebruik van deze indicatiestelling in plaats van de huidige NHG-Standaard Hypertensie?

Dit onderzoek beantwoordt deze vragen met behulp van een voor dit doel speciaal ontwikkeld simulatiemodel. Dit model beschrijft de doorstroom van individuele patiënten onder verschillende alternatieven voor opsporing en behandeling van hoge bloeddruk. Het risico-profiel voor iedere persoon bepaalt de kans op sterfte en ziekte door HVZ, alsmede de te verwachten bijbehorende kosten. Door aggregatie kunnen schattingen van kosten en gezondheidswinst worden afgeleid voor subgroepen en voor de gehele populatie. Kosten en gezondheidswinst kunnen vergeleken worden tussen verschillende scenario's. Hieruit kunnen de meest doelmatige scenario's (d.w.z. veel gezondheidswinst voor weinig kosten) worden gedistilleerd. Enkele belangrijke keuzen in het model zijn:

- Eindpunten van het model betreffen 10-jarige incidentie van HVZ en de sterfte hieraan;
- Uitkomsten gelden voor de Nederlandse bevolking van 20 jaar en ouder per 1/1/2000;
- Gegevens m.b.t. de verdeling van risicofactoren in deze populatie worden ontleend aan de MORGEN-studie, de ERGO-studie en het CBS;
- Het risicomodel wordt gebaseerd op de kansmodellen uit de Framingham Heart studie. Deze modellen worden geijkt aan de nationale incidentie- en sterftecijfers;
- Het effect van bloeddrukbehandeling op het risico wordt ontleend aan klinische trials;
- De belangrijke uitkomstmaten zijn:
  - kosten van opsporing en preventieve behandeling, kosten door sterfte aan HVZ, en kosten door ziekte vanwege HVZ;
  - number-needed-to-treat (NNT) en de number-needed-to-screen (NNS);
  - gezonde levensverwachting (HLE), voor levenskwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en de levensverwachting (LE).

De NHG-Standaard Hypertensie (Walma et al, 1997) is een protocol voor opsporing en behandeling van hypertensie. In de entree stap biedt de huisarts aan de bloeddruk te meten bij contacten met patiënten met verhoogd risico en bij wie de laatste meting (langer dan) een jaar geleden plaatsvond. Dit betreft patiënten bekend met minimaal één van de volgende factoren: diabetes mellitus, eerdere HVZ, leeftijd boven 60 jaar, HVZ in familie, verhoogd cholesterol, of eerdere hypertensie. Reeds opgespoorde patiënten met medicatie tegen hy-

pertensie worden buiten de opsporing gelaten. Vervolgens vinden, afhankelijk van de gemeten bloeddrukwaarden, 3 tot 5 vervolgschappen plaats, en wordt voor een deel van deze subgroep een indicatie voor medicamenteuze behandeling afgegeven.

De volgende resultaten zijn berekend: Per 1/1/2000 gebruikten naar schatting 888.000 mensen in Nederland bloeddrukverlagende medicatie. Strikte naleving van de NHG-Standaard hypertensie vanaf 1/1/2000 levert ongeveer 289.000 nieuwe medicamenteus te behandelen gevallen op. De sensitiviteit van de NHG-Standaard is laag: 0,40 (d.w.z. de standaard spoort 60% van de personen met hypertensie niet op), terwijl de positief predictieve waarde met 0,94 hoog is (d.w.z. 6% wordt onterecht behandeld). De NNT is gelijk aan 12,1 (d.w.z. ruim 12 mensen moeten behandeld worden om 1 geval van HVZ te vermijden), en de NNS is gelijk aan 503 (d.w.z. 503 personen moeten gescreend worden om één geval van HVZ te vermijden). Ten opzichte van de situatie waarin niemand van de nieuw opgespoorde groep behandeld wordt, is de gezondheidswinst bij strikte naleving van de NHG-Standaard in de Nederlandse bevolking gelijk aan 158.000 QALYs. Per inwoner van 20 jaar en ouder bedragen de kosten van preventie (d.w.z. opsporing en behandeling, inclusief voortgezette behandeling van de huidige groep behandelden) ongeveer € 28 per jaar. Dat is bijna 9% van de totale kosten die samenhangen met HVZ.

In totaal zijn 25 scenario's doorgerekend met een enkelvoudige verandering aan de NHG-Standaard. De belangrijkste bevindingen zijn: m.b.t. de instroom hebben vooral de variant waarin obesitas ( $BMI \geq 30$ ) wordt gebruikt als extra instroomcriterium en de variant gebaseerd op actieve opsporing invloed. Een verandering van de leeftijdsgrens beïnvloedt de resultaten voor opsporing nauwelijks. Uitvoeren van vervolgmetingen na een entree meting boven 140 mmHg systolisch of 85 mmHg diastolisch levert een verhoging op van de sensitiviteit, en daarmee gezondheidswinst. Het maximum aantal bezoeken kan beperkt worden van vijf tot drie zonder dat dit leidt tot een belangrijk verlies in gezondheidswinst. Verandering in het aantal metingen per bezoek maakt weinig uit, en het geïsoleerd verlagen van de behandelgrenzen levert per saldo weinig op.

Twaalf samengestelde scenario's zijn gedefinieerd door combinatie van de meest succesvolle enkelvoudige scenario's. De combinatie van verlagen van de grens voor het uitvoeren van vervolgmetingen naar 140/85 mmHg, het verminderen naar maximaal drie bezoeken, en het gebruik van obesitas als extra instroomcriterium levert extra gezondheidswinst op tegen slechts marginaal hogere kosten. Actief opsporen leidt in alle combinaties tot hogere gezondheidswinst, maar is duurder. Verlaging van het behandelcriterium naar 160/100 levert gezondheidswinst op als dat wordt gecombineerd met andere opsporingscriteria. Hetzelfde geldt wanneer dit in combinatie met actieve opsporing geschiedt. In dat geval verdubbelt het aantal gewonnen QALYs van 158.000 naar 312.000. Daar tegenover staat een kostenstijging van € 1,92 per persoon van 20 jaar en ouder in de bevolking per jaar. Iedere extra QALYs kost dan ongeveer € 149 per jaar.

Wat het optimale scenario is blijkt afhankelijk van de keuze van het criterium. Men kan streven om het aantal gewonnen QALYs te maximaliseren, of de NNS te minimaliseren. Over het algemeen leidt de QALY-optimale benadering tot meer nadruk op preventie op

jonge leeftijd, terwijl de NNS-optimale benadering meer nadruk legt op absolute risicoreductie, en daarmee veelal op preventie op wat hogere leeftijd. In een QALY-optimale benadering blijkt het bijvoorbeeld effectief te zijn om mannen op jongere leeftijd, d.w.z. vanaf 50 jaar, te laten instromen. De winst uitgedrukt in NNS is daarbij echter relatief gering.

Een belangwekkende bevinding is dat de groep die momenteel bloeddrukverlagende medicatie krijgt voorgeschreven op een aantal punten afwijkt van de groep die volgens de NHG-Standaard Hypertensie opgespoord zou moeten worden. Na correctie voor het effect van medicamenteuze behandeling heeft naar schatting 55% van deze groep een ware bloeddruk van boven de 160/95 grens, waar dat theoretisch gezien 94% zou moeten zijn. Dit is een aanwijzing dat op dit moment overbehandeling plaatsvindt: er worden meer personen behandeld voor hypertensie dan nodig is volgens de richtlijnen. Herscreening van de gehele groep personen die op dit moment wordt behandeld, d.w.z. net doen alsof deze groep geen bloeddrukverlagende medicatie krijgt voorgeschreven en ze tot de opsporingsprocedure toelaten, zou resulteren in het stoppen van de medicatie in 70% van de gevallen. Op populatiebasis correspondeert dat met een besparing van ruim € 147 miljoen per jaar aan medicatie en controlebezoeken.

Met behulp van simulaties is aangetoond dat de mate van compliance van grote invloed blijkt op de uitkomsten. Uit het oogpunt van kosteneffectiviteit is het van groot belang de compliance van de procedure waar mogelijk te bevorderen, bijvoorbeeld door de criteria voor opsporing en behandeling zo eenvoudig mogelijk te maken.

Als algemeen beeld komt naar voren dat de huidige NHG-Standaard "steng" is in de zin dat ze de nadruk legt op het elimineren van vals-positieven (onterechte opsporing en behandeling van personen) en het optimaliseren van de positief-voorspellende waarde. Verder valt op dat de nieuw opgespoorde groep hogere risico's op HVZ heeft dan de groep die momenteel onder behandeling voor hypertensie staat. In vergelijking met de opsporing op en behandeling van andere aandoeningen (t.w. cholesterol, borstkanker, cervix, griep) is preventie van hoge bloeddruk de meest kosteneffectieve preventieve activiteit.

Bovenstaande leidt tot de volgende aanbevelingen:

1. Naleving van de NHG Standaarden Hypertensie door de beroepsgroep dient krachtig gestimuleerd te worden.
2. Binnen de NHG-Standaard Hypertensie dient meer aandacht besteed te worden aan het huidige controle- en follow-up regime van personen die al onder behandeling zijn.
3. Het gebruik van een lager criterium voor vervolgmetingen, van 140/85 mmHg, is kosteneffectief ten opzichte van het huidige criterium in de NHG-standaard (160/95 mmHg).
4. Het maximaal aantal vervolgszoeken voor indicatiestelling kan verminderen van vijf naar drie.

5. Actieve opsporing van risicogroepen, d.w.z. het oproepen van patiënten die niet het spreekuur bezoeken maar wel aan de criteria voor een entree meting voldoen, is kosteneffectief.
6. Het reduceren van het risico op HVZ c.q. het maximaliseren van het aantal gewonnen QALYs leidt tot verschillende strategieën voor opsporing en behandeling. Binnen de bevoegdsgroep en op macroniveau dient een afweging plaats te vinden welk criterium (NNS of QALY) het meest wenselijk is.

## Inhoud

Dankwoord .....	3
Samenvatting .....	5
Inhoud.....	9
1 Inleiding 13	
1.1 Achtergrond .....	13
1.2 Vraagstelling.....	14
1.3 Opzet van het rapport.....	14
2 Model voor opsporing en behandeling van hypertensie.....	17
2.1 Opbouw van het bronbestand.....	19
2.1.1 Databestanden: MORGEN en ERGO .....	20
2.1.2 Ontbrekende gegevens.....	21
2.1.3 Combinatie MORGEN – ERGO.....	22
2.1.4 Hertrekking naar populatiesamenstelling per 1/1/2000 .....	23
2.2 Opsporing, diagnose en behandeling van hypertensie .....	24
2.2.1 Simulatie van de NHG-Standaard Hypertensie .....	25
2.2.2 Bloeddrukmodel.....	27
2.3 Risicoschatting.....	28
2.3.1 Framingham formules.....	29
2.3.2 IJking aan Nederlandse situatie .....	31
2.3.3 Effect van behandeling op risico .....	32
2.3.4 Simulatie van mortaliteit en morbiditeit .....	33
2.4 Uitkomstmaten.....	34
2.4.1 Kosten .....	35
2.4.2 Gezondheidsmaten.....	36
3 NHG-Standaard en varianten .....	39
3.1 NHG-Standaard Hypertensie .....	39
3.1.1 Sensitiviteit en specificiteit van opsporing en behandeling .....	39
3.1.2 Uitkomsten onder de NHG-Standaard: sterfte en ziekte.....	43
3.1.3 Kosten van de NHG-Standaard: uitvoering, sterfte en ziekte.....	46
3.2 Enkelvoudige variaties op de NHG-Standaard .....	47
3.2.1 Instroom.....	47
3.2.2 Doorstroom.....	49
3.2.3 Criteria voor behandeling .....	50
3.2.4 Samenvatting enkelvoudige scenario's van de NHG-Standaard .....	51
3.3 Samengestelde scenario's voor opsporing.....	53
3.3.1 Opsporing .....	53
3.3.2 Behandeling .....	54

3.4 Samenvatting .....	55
<b>4 Andere varianten .....</b>	<b>57</b>
4.1 Optimalisatie van de NHG-Standaard Hypertensie .....	57
4.1.1 Winbare QALY ( $\Delta Q$ ) en reduceerbaar risico ( $\Delta P$ ).....	57
4.1.2 Opdeling van $\Delta Q$ en $\Delta P$ naar leeftijd, geslacht en scenario .....	61
4.1.3 Optimalisatie .....	64
4.2 Herscreenen van de huidig behandelden .....	66
4.3 Non-compliance .....	71
4.4 Leeftijdsafhankelijk effect van behandeling.....	73
4.5 Verhoogde initiële bloeddruk .....	74
4.6 Samenvatting .....	76
<b>5 Conclusies en aanbevelingen .....</b>	<b>79</b>
5.1 Samenvatting .....	79
5.2 Validiteit van het model .....	81
5.3 Discussie.....	83
5.4 Aanbevelingen.....	84
<b>Referenties.....</b>	<b>87</b>
<b>Bijlage A .....</b>	<b>91</b>

## LIJST VAN AFKORTINGEN EN BEGRIPPEN

ΔP	Reduceerbaar risico
ΔQ	Winbare QALY
BMI	Body Mass Index, Quetelet index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Utrecht
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek, Voorburg
CHD, CHZ	Coronary Health Disease, Coronaire hartziekte
CHDD	Death by Coronary Heart Disease
CHR	Cholesterol/HDL ratio
CVA	Cerebrovasculaire accident
CVD, HVZ	Cardiovascular disease, Hartvaatziekten
CVDD	Death by Cardiovascular Disease
DBP	Diastolische bloeddruk, onderdruk
DIM, DM	Diabetes Mellitus, suikerziekte
ERGO	Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderend
EUR	Erasmus Universiteit, Rotterdam
FAM	Familiaire hypertensie
GAM	Gegeneraliseerd Additief Model
GE	Gezondheidsenquête
GIDS	Gehandicapten Informatie DoorDenk Systeem
HF	Hartfalen
HIS	Doorgemaakte hypertensie
HLE	Healthy life expectancy, gezonde levensverwachting
LE	Life expectancy, levensverwachting
LHV	Landelijke Huisartsen Vereniging, Utrecht
LVH	Linkerventrikelhypertrofie
MED	Medicatie voor hypertensie
MI	Myocard infarct, hartinfarct
MORGEN	MONitoRing van determinanten van GEzondheid in Nederland
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
NNS	Numbers needed to screen
NNT	Numbers needed to treat
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Quality Adjusted Life Year, kwaliteitsgecorrigeerd levensjaar
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SBP	Systolische bloeddruk, bovendruk
SMO	Roken
STROKE	Beroerte, incl. TIA
VIS	Van "visit" = bezocht huisarts afgelopen jaar
VTV	Volksgezondheid Toekomst Verkenningen



## 1 Inleiding

### 1.1 Achtergrond

Hypertensie komt in Nederland voor bij zo'n 12% van de personen van 20 jaar en ouder, en was in 1994 verantwoordelijk voor circa 17000 sterfgevallen (VTV, 1997). Daarnaast is ook het verlies van kwaliteit van leven, bijvoorbeeld door functieverlies na een beroerte, aanzienlijk. Deze gevallen zouden wellicht voorkomen kunnen worden wanneer iedere verhoogde bloeddruk zou worden teruggebracht naar normale waarden. Dat is echter onhaalbaar: in de praktijk zal met langdurige medicamenteuze behandeling van hypertensie slechts een verlaging van zo'n 6 mmHg in de diastolische bloeddruk (DBP) te bereiken zijn. Wanneer de theoretisch te behalen gezondheidswinst op dit laatste gegeven wordt gebaseerd, blijkt dat screening van alle personen in Nederland in de leeftijd van 35 tot 75 jaar, gevolgd door medicamenteuze behandeling bij personen met een DBP van 90 mmHg of hoger, de volgende gezondheidswinst oplevert: 1000 gevallen van coronaire hartziekten (CHZ), 340 gevallen van hartfalen (HF) en 300 cerebrovasculaire aandoeningen (CVA) minder. Daarmee worden ruim 700 sterfgevallen voorkomen (Bots & Grobbee, 1997).

In de praktijk zal door onvolledige dekking van het screeningsprogramma en een eventueel kleiner effect van behandeling de gezondheidswinst lager uitvallen. Hoewel de potentiële gezondheidswinst aanzienlijk is, en momenteel minder dan de helft van de personen met hypertensie wordt behandeld, wordt in VTV97 geconcludeerd dat bevolkingsgerichte screening, gezien de hoge kosten, niet opportuun is. In plaats daarvan moet gestreefd worden naar een actieve benadering van de groep met het hoogste absolute risico. De huisarts lijkt het meest geschikt voor het uitvoeren van een dergelijke hoog-risico strategie, naast algemene gezondheidsvoorlichting van bijvoorbeeld GGD'en. De NHG heeft een standaard ontwikkeld voor hypertensie, de NHG-Standaard Hypertensie (Walma et al, 1997). Daarin wordt voorgesteld alle 60-plussers en specifieke risicogroepen jaarlijks te screenen op hoge bloeddruk. De standaard richt zich met name op opsporing en behandeling van personen met een hoog absoluut risico op het ontstaan van hartvaatziekten.

De NHG en de LHV voerden tot eind dit jaar een project uit dat was gericht op screening van bepaalde groepen op risicofactoren voor HVZ. Over dit laatste programma is veel discussie binnen de beroepsgroep (gevoerd in o.m. Huisarts & Wetenschap), waarbij de belangrijkste vraag is of de gezondheidswinst wel opweegt tegen de kosten en inspanningen. Daarnaast zijn er andere adviezen wat betreft vroegtijdige opsporing van risicofactoren voor HVZ, waaronder hypertensie, bijvoorbeeld de CBO-consensus (CBO, 2000). De kosteneffectiviteit van de screening op hypertensie is dus een belangrijk item, zowel voor de beroeps groep als op macroniveau van de gehele gezondheidszorg. Het project waarover dit rapport gaat richt zich op optimaliseren van deze kosteneffectiviteit.

Dat er plaats is voor verbeteringen in de kosteneffectiviteit mag uit het volgende blijken. In de huidige standaard wordt alleen op grove wijze rekening gehouden met verschillen in

absoluut risico. Zo komt een 60-jarige vrouw zonder verdere risicofactoren met een DBP van 105 mmHg wel in aanmerking voor medicamenteuze behandeling, maar een 70-jarige man met een DBP van 95 mmHg en meerdere risicofactoren niet, terwijl zijn absolute risico zo'n 3 maal hoger is dan dat van de genoemde vrouw. Door veel gedifferentieerde te bepalen of iemand gescreend en behandeld moet worden, kan de doelmatigheid van screening en behandeling worden verhoogd. Voorbeelden hiervan kunnen gevonden worden in Boot & Thomas (1997), Jackson et al (1993) en de onlangs verschenen CBO Standaard Hypertensie (CBO, 2000). Een dergelijke differentiatie vereist echter grotere inspanningen van de huisarts. Eventueel zijn deze inspanningen te beperken door inpassing in een Huisartsen Informatie Systeem. De wenselijkheid van het ontwikkelen en implementeren van zo'n methode voor Nederland hangt daarom af van de hiermee te bereiken doelmatigheidswinst. Dit project beoogt aanbevelingen te doen over de vraag of zo'n methode wenselijk is, en zo ja, hoe deze er dan uit dient te zien.

Een belangrijk uitgangspunt hierbij is het globaal gelijk blijven van de inspanningen (kosten) in vergelijking met dat wat momenteel binnen de betrokken beroepsgroep (huisartsen) als haalbaar wordt gezien. Uit het project zal moeten blijken of de te behalen gezondheidswinst - bij een globaal gelijkblijvend screenings- en behandelvolume - groot genoeg is om een wijziging van screeningscriteria (d.w.z. de wijze van opsporing en de criteria voor behandeling) te rechtvaardigen en deze in een aantal gevallen ingewikkelder te maken van de criteria. Zo ja, dan zullen de gegevens uit dit project een belangrijke rol kunnen spelen bij het motiveren van de beroepsgroep tot het wijzigen van de huidige strategie. Blijkt de gezondheidswinst klein te zijn, dan kan voorkomen worden dat de discussie over de vraag of er geen kosteneffectievere strategieën zijn voorlopig worden afgesloten. Afgezien hiervan zal een meer normatieve discussie blijven bestaan binnen de beroepsgroep.

## 1.2 Vraagstelling

Het project heeft ten doel een antwoord te vinden op de volgende vragen:

- Hoe ziet in de Nederlandse situatie een optimale (gedifferentieerde) indicatiestelling voor het opsporen en behandelen van hypertensie er uit?
- Hoe groot is de te verwachten gezondheidswinst, en hoe groot is het verschil in kosten bij het gebruik van deze indicatiestelling in plaats van de huidige NHG-Standaard Hypertensie?

## 1.3 Opzet van het rapport

Dit rapport valt globaal in drie delen uiteen: modelontwikkeling, modeltoepassing en model-evaluatie. Een eerste deel omvat de ontwikkeling van een methode die het mogelijk maakt de NHG-Standaard Hypertensie zo gedetailleerd mogelijk door te rekenen op kosten en gezondheidswinst. Hoofdstuk 2 beschrijft de wijze waarop dit probleem is opgelost. In hoofdstuk 3 wordt de ontwikkelde methode vervolgens toegepast op variaties op de NHG-Standaard, en worden de uitkomsten vergeleken met die van de standaard. Hoofdstuk 4

voorziet de resultaten uit hoofdstuk 3 van nader commentaar. Niet alleen bespreekt dit hoofdstuk een strategie voor verdere optimalisatie van de varianten uit hoofdstuk 3, maar ook passeren enkele meer praktische zaken de revue. Hoofdstuk 5, tenslotte, bevat een samenvatting van de belangrijkste bevindingen en enkele aanbevelingen.



## 2 Model voor opsporing en behandeling van hypertensie

Dit hoofdstuk geeft een beschrijving van een doorrekenmodel voor het opsporen en behandelen van hypertensie. Dit model simuleert de wijze waarop individuele patiënten bewegen door een gegeven *scenario* voor opsporing en behandeling. Voor iedere persoon berekent het model de kans op sterfte en ziekte door hartvaatziekten (HVZ), alsmede de bijbehorende kosten. Hieruit kunnen schattingen van kosten en gezondheidswinst worden afgeleid voor subgroepen, en voor de gehele populatie. Kosten en gezondheidswinst kunnen vergeleken worden tussen verschillende scenario's. Hieruit kunnen de meest doelmatige scenario's (d.w.z. veel gezondheidswinst voor weinig kosten) worden gedistilleerd.

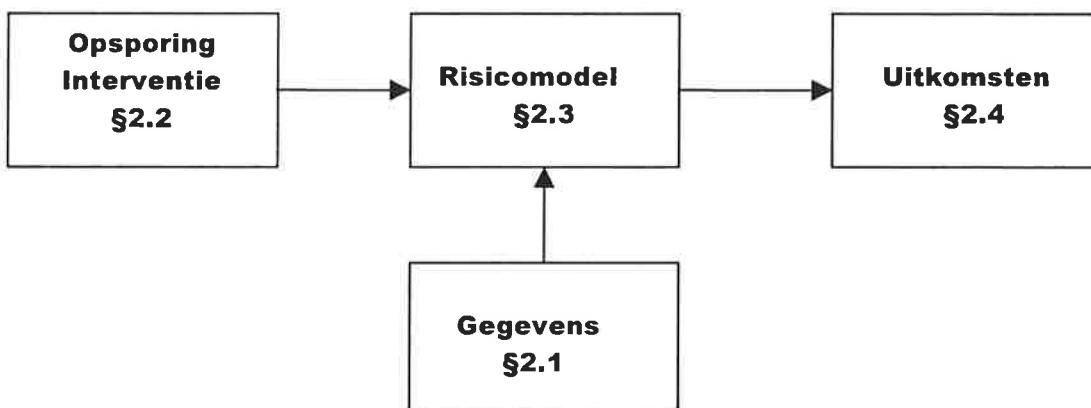
Deze paragraaf geeft kort de hoofdlijnen aan van het model. De daarop volgende secties bevatten een nadere uitwerking. Het model is opgebouwd uit vier onderdelen:

- Een gegevensbestand van personen dat een afspiegeling vormt van de Nederlandse bevolking;
- Een procedure voor het opsporen van risicofactoren bij individuen en, waar nodig, het toepassen van een interventie (in dit geval het voorschrijven van bloeddrukverlagende medicatie);
- Een risicomodel voor het ontstaan van toekomstige ziekte en sterfte voor iedere persoon;
- Een set van rekenregels om kosten en gezondheidsmaten af te leiden.

Het doel van het model is inzicht te bieden in de gevolgen van toepassing van alternatieve procedures voor opsporing en behandeling. Met het model kan men experimenteren met deze procedures uitvoeren. De rest van het hoofdstuk bevat een nadere uitwerking van het model voor opsporing en behandeling van hypertensie.

Figuur 2.1 bevat een schematische weergave van het model. Het blok "Opsporing en Interventie" aan de linkerkant represeneert procedures voor opsporing en behandeling. Met name dit blok biedt stuur mogelijkheden om experimentele procedures (=scenario's) te kunnen construeren. In dit rapport correspondeert dit blok met de NHG-Standaard Hypertensie, en

*Figuur 2.1 Schematische weergave van het simulatiemodel.*



varianten daarop. Het blok ‘Gegevens’ staat voor een representatief gegevensbestand met risicofactoren op persoonsniveau. Voor zover mogelijk zullen alle factoren die een rol spelen tijdens de opsporing of de interventie, én die in het risicomodel gebruikt worden, in het gegevensbestand aanwezig moeten zijn. Het blok ‘Risicomodel’ rekent individuele patiënthistories door op basis van de gegevens en van het scenario. In het blok ‘Uitkomsten’ worden beleidsmatig relevante maten (m.n. kosten en gezondheidsmaten) berekend onder het actuele scenario.

De geschatste aanpak kent een aantal algemene eigenschappen:

- In het gegevensbestand worden ‘echte’ risicofactoren van ‘echte personen’ gebruikt. Iedere persoon is individueel te volgen.
- Uitkomsten worden op persoonsniveau doorgerekend. Deze aanpak staat bekend als microsimulatie. Deze aanpak wordt regelmatig toegepast om de gevolgen van varianten door te rekenen voor o.m. financiële uitkomstmaten (TRIM model, Citro & Hanushek, 1991; Gehandicapten Informatie DoorDenk Systeem (GIDS), Van Buuren et al, 1998b), of voor gezondheidskundige uitkomstmaten (MISCAN model voor kancerscreening, Loeve et al, 1999) Het grote voordeel van microsimulatie is dat door middel van aggregatie op vrijwel elk gewenst detailniveau de gevolgen van varianten zichtbaar kan worden gemaakt.
- Het model is modulair van opbouw. Per onderdeel zijn instellingen te wijzigen. Het model is per onderdeel te valideren. Het model is relatief eenvoudig uit te breiden naar andere interventies, bijvoorbeeld cholesterolverlaging door gebruik van statines.

Bij de implementatie van het model voor hypertensiescreening, d.w.z. het systematisch opsporen en behandelen van hypertensie, zijn de volgende keuzen gemaakt:

- Eindpunten van het model betreffen 10-jaars incidentie van hartvaatziekten, waaronder hartinfarct en beroerte, alsmede de sterfte hieraan;
- Gegevens m.b.t. de verdeling van risicofactoren worden ontleend aan de MORGENTstudie (Seidell, 1997; Blokstra et al, 1998) en de ERGO-studie (Ouweland et al, 1991; Mennen et al, 1995);
- Uitgangspunt voor scenariobouw is de herziene NHG-Standaard Hypertensie (Walma et al, 1997);
- Uitkomsten gelden voor de Nederlandse bevolking van 20 jaar en ouder per 1/1/2000, en worden gebaseerd op gegevens van het CBS (1998);
- Het risicomodel wordt op de vergelijkingen uit de Framingham studie gebaseerd (Anderson et al 1991a/b). Deze worden geijkt aan de nationale incidentie- en sterftecijfers;
- Het effect van bloeddrukbehandeling op het risico wordt ontleend aan Azar et al (2000);
- Kosten van sterfte en morbiditeit worden ontleend aan Van Hout et al. (2000);
- De belangrijke uitkomstmaten zijn:
  - kosten van opsporing en behandeling, sterfte aan HVZ, en ziekte door HVZ;
  - number-needed-to-treat (NNT) en de number needed to screen (NNS);
  - gezonde levensverwachting (HLE), quality-adjusted life years (QALYs) en de levensverwachting (LE).

*Tabel 2.1 Benodigde gegevens voor het model voor preventie van hartvaatziekten door bloeddrukverlaging.*

	Modelcomponent		
	Opsporing& behandeling	Risicomodel	Optimalisatie
<b>Achtergrondfactoren</b>			
Leeftijd	•	•	•
Geslacht	•	•	•
<b>Risicofactoren</b>			
Roken	•	•	•
Systolische bloeddruk	•	•	•
Diastolische bloeddruk	•	•	•
Cholesterol/HDL ratio	•	•	•
Diabetes Mellitus	•	•	•
Doorgemaakte HVZ	•	•	•
Familieanamnese HVZ	•	•	•
Linkerventrikelhypertrofie	•	•	•
Onder behandeling voor hypertensie	•	•	•
<b>Overige factoren</b>			
Obesitas (BMI >= 30)			•
Dagelijks alcoholgebruik			•
Voeding (m.n. zoutgebruik)			•
Lichamelijk inactiviteit			•
Bezocht huisarts laatste jaar	•		

De rest van het hoofdstuk bevat een nadere uitwerking van het model.

## 2.1 Opbouw van het bronbestand

Het model rekent de effecten door van opsporing en behandeling van hypertensie voor individuen met verschillende combinaties van risicofactoren. Een specifieke combinatie van risicofactoren noemen we een *risicoprofiel*. Een risicoprofiel voor HVZ bestaat uit een combinatie van onder meer leeftijd, geslacht, roken, hypertensie, cholesterolserum, etc. Daarnaast heeft het model informatie nodig t.a.v. de uitvoering van de screening (bijvoorbeeld of iemand de huisarts het laatste jaar bezocht), en informatie die een bijdrage kan leveren aan de optimalisatie van de procedure. Binnen het model dient deze informatie op personniveau beschikbaar te zijn, en geactualiseerd naar de situatie per 1/1/2000. Tabel 2.1 is een overzicht van de benodigde persoonsgegevens. Voor elke factor is aangegeven op welke plaats in het model zij benodigd is.

De rest van deze paragraaf bevat een beschrijving van de volgende punten:

- de databestanden met de verdeling van risicofactoren (sectie 2.1.1),
- de wijze waarop ontbrekende informatie is behandeld (sectie 2.1.2),
- de werkwijze die gevuld is om gegevensbronnen te combineren (sectie 2.1.3),
- hoe de actualisatie naar 1/1/2000 tot stand is gekomen (sectie 2.1.4).

Het resulterende gegevensbestand wordt het *bronbestand* genoemd. Het bronbestand wordt in de simulaties van het model gebruikt.

### 2.1.1 Databestanden: MORGEn en ERGO

De berekeningen in het model zijn gebaseerd op twee gegevensbestanden, het MORGEn-onderzoek (MOnitoring van Determinanten en GEzondheid in Nederland) en de ERGO-studie (Erasmus Rotterdam Gezondheid en Oudereren).

Het MORGEn-onderzoek (Blokstra *et al.*, 1998) is een transversale studie waarin tussen 1993 en 1997 gegevens zijn verzameld over determinanten en gezondheid bij ruim 23.000 mensen in de leeftijd van 20-59 jaar woonachtig in Maastricht, Doetinchem en Amsterdam. De gegevensverzameling gebeurde met behulp van vragenlijsten en lichamelijk onderzoek. Het onderzoek is uitgevoerd door het Centrum van Chronische Ziekten en Milieu Epidemiologie van het RIVM. Voor de modelvorming hebben we de beschikking over gegevens over 1995 t/m 1997, betreffende in totaal 13.742 personen. Respondenten met ontbrekende gegevens op één van de factoren werden uitgesloten. De resterende steekproefomvang van het MORGEn-bestand werd daarmee gelijk aan 11.928 personen (87% van 13742).

De ERGO-studie is een prospectief cohort onderzoek onder 7983 personen (3105 mannen en 4878 vrouwen) van 55 jaar en ouder, allen woonachtig in de wijk Ommoord in Rotterdam (Ouweland *et al.*, 1991). De aanvangsmeetingen werden verricht tussen 1990 en 1993. Met een vragenlijst werden tijdens het huisbezoek gegevens over risicofactoren verzameld. Mennen *et al.* (1995) geeft een overzicht van de resultaten over risicofactoren voor HVZ uit het ERGO-onderzoek.

Tabel 2.2 beschrijft de risicofactoren die in beschouwing zijn genomen. Hieronder wordt aangegeven hoe de verschillende risicofactoren zijn gemeten. Tenzij anders aangegeven was de wijze van meting dezelfde in MORGEn en ERGO. ‘Roken’ is gedefinieerd als ‘huidige roker’. Bloeddruk werd tweemaal aan de bovenarm (linker in MORGEn, rechter in ERGO) gemeten, met de persoon in zittende houding met een ‘random zero’ kwikmanometer. Het gemiddelde van deze metingen is gebruikt. In MORGEn zijn drie verschillende cuff-groottes gebruikt, in ERGO één.

Serumwaarden van totaal cholesterol en ‘high density-lipoproteïne (HDL)-cholesterol werden bepaald met de automatische enzymatische methode. ‘Doorgemaakte HVZ’ verwijst naar de vraag of de respondent ooit een hartinfarct of CVA heeft gehad, of een PTCA of CABG heeft ondergaan. Er is sprake van een positieve ‘Familieanamnese HVZ’ indien een 1<sup>e</sup> graadsfamilielid vóór het 60<sup>e</sup> jaar een hartinfarct had. ‘Onder behandeling voor hypertensie’ verwijst naar het gebruik van bloeddrukverlagende middelen. ‘Lichamelijk activiteit’ is gedefinieerd als gemiddeld meer dan 3.5 uur per week lichamelijke activiteit met een matig tot zware intensiteit (volgens MET-score). Wandelen valt volgens deze definitie altijd in de categorie ‘actief’.

**Tabel 2.2      Beschikbaarheid van de gegevens t.b.v. hartvaatziekten in de MORGEN en ERGO studies.**

Factoren	Afkorting	Eenheden	MORGEN	ERGO
Leeftijd	AGE5	5-jaars klassen	•	•
Geslacht	SEX	M/V	•	•
Roken	SMO	Ja/nee	•	•
Systolische bloeddruk	SBP	per 5 mmHg klasse	•	•
Diastolische bloeddruk	DBP	per 5 mmHg klasse	•	•
Cholesterol/HDL ratio	CHR	1,2,...,9	•	•
Diabetes Mellitus	DIM	Ja/nee	•	•
Doorgemaakte HVZ	HIS	Ja/nee	•	•
Familieanamnese HVZ	FAM	Pos/neg	•	•
Linkerventrikelhypertrofie	LVH	Ja/nee		•
Onder behandeling voor hypertensie	MED	Ja/nee	•	•
Overgewicht en obesitas (BMI kg/m <sup>2</sup> )	BMI	<25, 25-30, ≥30	•	•
Dagelijks alcoholgebruik	ALC	Ja/nee	•	•
Voeding (m.n. zoutgebruik)	ZOU	Ja/nee		
Lichamelijk activiteit	ACT	Ja/nee	•	
Bezocht huisarts laatste jaar	VIS	Ja/nee		

### 2.1.2      Ontbrekende gegevens

Uit het MORGEN-bestand zijn alle personen verwijderd met één of meer ontbrekende waarden. In het ERGO-bestand resulteert deze operatie echter in een aanzienlijke reductie van het aantal respondenten naar 4360 (d.w.z. 55% van 7983). Aangezien het niet efficiënt is om bijna de helft van dit kostbaar verzamelde materiaal weg te gooien is voor een aanpak gekozen waarin ontbrekende gegevens worden aangevuld op basis van de relatie met de overige factoren. Meer in detail: Voor elke factor wordt een regressiemodel op het complete deel gefit, en dit model wordt vervolgens gebruikt om het incomplete deel te imputeren, d.w.z. in te vullen. Voor incomplete continue factoren (SBP, DBP en CHR) is dat een lineair regressiemodel, voor incomplete dichotome factoren (SMO, DIM, HIS, FAM, LVH, MED en ALC) een logistisch regressiemodel, en voor BMI een polytoom logistisch regressiemodel. Elke imputatie wordt op basis van het model random uit de relevante posterior verdeling getrokken. Om de invloed van startwaarden te elimineren worden deze voorspelmodellen iteratief gefit met behulp van een Gibbs sampler. De methode is beschreven in Van Buuren, Boshuizen & Knook (1999) en de berekeningen zijn uitgevoerd met MICE software (Van Buuren & Oudshoorn, 2000). De techniek resulteert in één compleet ERGO bestand met 7983 respondenten. Op dit bestand zijn statistisch valide schattingen van gemiddelden, varianties, correlaties etc. mogelijk. Een beperking is dat geen juiste betrouwbaarheidsintervallen of statistische toetsen berekend kunnen worden. Deze beperking is voor ons doel echter minder relevant.

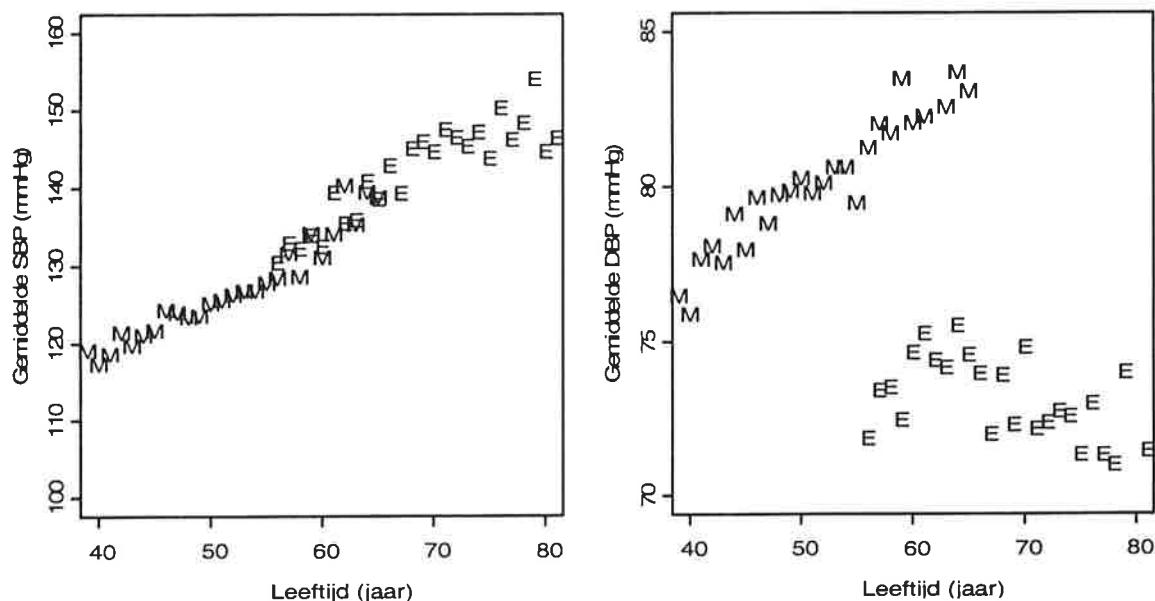
In MORGEN zijn geen gegevens over linkerventrikelhypertrofie (LVH) aanwezig. Alle personen hebben random een waarde 0 of 1 toegewezen gekregen voor LVH. De kans op een 1 is gelijk gesteld aan de prevalentie van LVH (afhankelijk van leeftijd en geslacht) in de Framingham data (Anderson et al, 1991b).

Zowel in MORGEN als ERGO is niet bekend of de respondent het laatste jaar de huisarts heeft bezocht. Deze variabele is nodig om de juiste instroom in de opsporingsstrategie te kunnen bepalen (zie sectie 2.2.1). Als oplossing is een statistisch model gemaakt op basis van de CBS-Gezondheidsenquête (CBS-GE) uit de jaren 1990 t/m 1995. Dit model is vervolgens gebruikt om het huisartsbezoek in MORGEN en ERGO aan te vullen. Van 34.152 respondenten uit de CBS-GE gegevens is bekend of zij de huisarts het laatste jaar hebben bezocht, en zijn factoren AGE, SEX, SMO, DIM, HIS, MED en BMI beschikbaar. Met behulp van een logistisch regressiemodel, waarin de genoemde factoren als eenvoudige hoofdeffecten zijn opgenomen, is voor de MORGEN en de ERGO steekproeven voor ieder individu de kans op huisartsbezoek geschat. Per individu is vervolgens op basis van deze kans een random een waarde 0 (geen bezoek) of 1 (wel bezoek) getrokken. De resulterende variable (VIS) is aan beide bestanden toegevoegd.

### 2.1.3 Combinatie MORGEN – ERGO

Uit eerder onderzoek met de combinatie van de MORGEN en ERGO gegevens (Seidell, 1997) is bekend dat de verdelingen van gemeten diastolische bloeddrukken in beide studies niet goed op elkaar aansluiten. Figuur 2.2 geeft de gemiddelde SBP en DBP naar leeftijd weer. Voor de leeftijds groep waarover zowel uit MORGEN als ERGO gegevens beschikbaar zijn is de gemiddelde DBP uit het MORGEN-onderzoek ongeveer 8 mmHg hoger dan in het ERGO-onderzoek. Omdat het wenselijk is dat de verdeling van de gegevens aansluit en omdat de diastolische bloeddruk uit ERGO ook internationaal gezien vrij laag is, zijn alle diastolische metingen uit ERGO met 8 mmHg verhoogd. De verdelingen van de gemeten

*Figuur 2.2 Gemiddelde systolische (links) en diastolische (rechts) bloeddruk per leeftijd voor de MORGEN (M) en ERGO (E) gegevens.*



*Tabel 2.3 Aantal respondenten naar leeftijd en geslacht in het gecombineerde MORGEN-ERGO bestand na correctie van de ontbrekende gegevens. De tabel laat zien dat beide steekproeven overlappen in het gebied 55-59 jaar.*

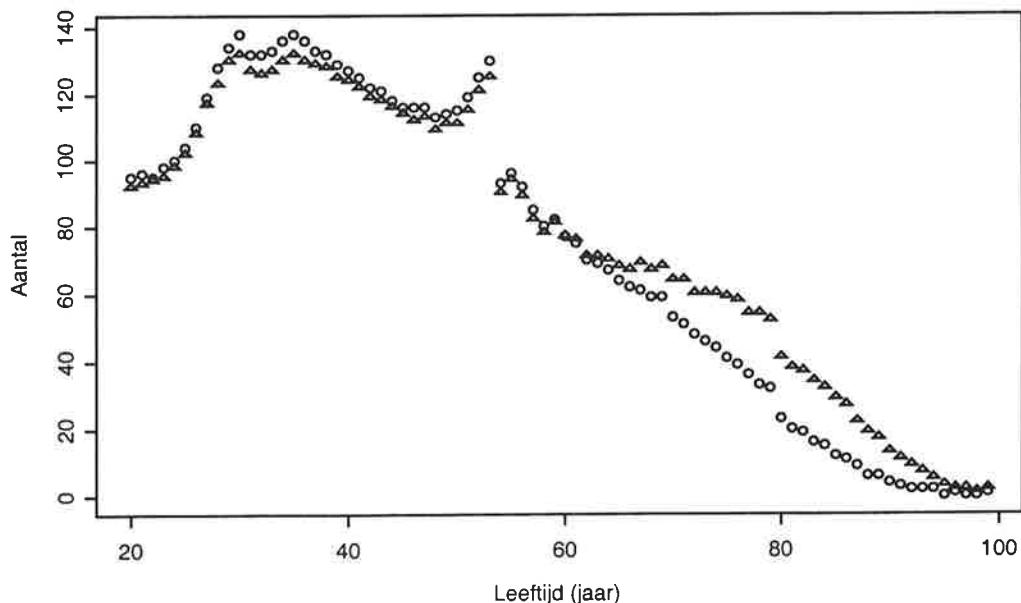
Leeftijd	MORGEN			ERGO			TOTAAL
	Mannen	Vrouwen	Totaal	Mannen	Vrouwen	Totaal	
20-24	427	604	1031	0	0	0	1031
25-29	458	686	1144	0	0	0	1144
30-34	559	752	1311	0	0	0	1311
35-39	702	867	1569	0	0	0	1569
40-44	770	988	1758	0	0	0	1758
45-49	874	996	1870	0	0	0	1870
50-54	728	772	1500	0	0	0	1500
55-59	694	752	1446	513	718	1231	2677
60-64	124	146	270	649	838	1487	1757
65-69	11	18	29	654	765	1419	1448
70-74	0	0	0	521	766	1287	1287
75-79	0	0	0	388	644	1032	1032
80-84	0	0	0	229	518	747	747
85-89	0	0	0	112	403	515	515
90-94	0	0	0	34	187	221	221
95+	0	0	0	5	39	44	44
<b>TOTAAL</b>	<b>5347</b>	<b>6581</b>	<b>11928</b>	<b>3105</b>	<b>4878</b>	<b>7983</b>	<b>19911</b>

systolische bloeddruk sluiten wel goed aan, en zijn ongemoeid gelaten. Na het uitvoeren van de correctie zien we een omgekeerd U-verband tussen leeftijd en de diastolische bloeddruk. Vanaf de leeftijd van 65-70 jaar daalt de gemiddelde DBP. Een dergelijk verband is ook bekend uit ander onderzoek, bijvoorbeeld de uit Framingham studie (zie bijvoorbeeld Boshuizen et al, 1995) en uit een omvangrijke studie in het Noorse Bergen (Selmer, 1992). De top in Noorse studie ligt rond de 65 jaar voor mannen, en rond de 69 jaar voor de vrouwen. De Noorse DBP voor per leeftijd liggen net iets hoger dan de MORGEN en de ERGO + 8mmHg. De Noorse SBP is overal flink hoger. De toegepaste correctie sluit dus goed aan bij de Noorse gegevens. Een bevredigende verklaring van het verschil tussen de MORGEN en ERGO studies ontbreekt tot op heden. Mogelijke hangt het verschil samen met het gebruik van de cuff. In MORGEN zijn 3 cuff-maten gebruikt, in ERGO één.

#### 2.1.4 Hertrekking naar populatiesamenstelling per 1/1/2000

Het MORGEN- en ERGO-onderzoek zijn beide in de 90-er jaren uitgevoerd. Sindsdien is de leeftijdsopbouw van de Nederlandse populatie veranderd. Aangezien de leeftijdsopbouw een belangrijke invloed heeft op de uitkomstmaten is de keuze voor een *referentiedatum* van

*Figuur 2.3 Aantal personen in het bronstand na hertrekking naar leeftijd en geslacht (rondje = mannen, driehoekje = vrouwen).*



belang. De referentiedatum is de datum waarop veronderstelde scenario's in werking treden. In dit rapport wordt gekozen voor de datum 1/1/2000.

Voor een juiste weergave van de situatie moet in ieder geval de leeftijd- en geslachtsverdeling in de gegevens overeenkomen met de werkelijke situatie op de referentiedatum. Gegevens over de leeftijdsopbouw per 1/1/2000 zijn beschikbaar bij het Centraal Bureau voor de Statistiek. Door middel van *hertrekking* uit het gecombineerde MORGEN-ERGO bestand is het mogelijk een nieuw bestand, het *bronbestand*, te creëren met een leeftijdsopbouw die overeenkomt met die van de Nederlandse bevolking per 1/1/2000. Per 1/1/2000 telt Nederland in totaal 11,984 miljoen inwoners van 20 jaar en ouder. De omvang van het bronbestand wordt daarom gelijk gekozen aan  $n = 11.984$ . Dit betekent dat iedere respondent in het bronbestand correspondeert met 1000 inwoners.

Figuur 2.3 laat de leeftijdsverdeling van het bronbestand zien voor mannen en vrouwen apart. Merk op dat een sterke piek van ongeveer 125.000 mannen en vrouwen optreedt rondom de 55 jaar, corresponderend met de geboortegolf van na de Tweede Wereldoorlog. De leeftijdsopbouw van het bronbestand is vrijwel identiek aan die van de Nederlandse bevolking per 1/1/2000.

## 2.2 Opsporing, diagnose en behandeling van hypertensie

De NHG-Standaard Hypertensie (Walma *et al.*, 1997) bevat richtlijnen voor opsporing en diagnostiek van en advisering bij essentiële hypertensie door de huisarts. Een belangrijk element in het hier ontwikkelde model voor hypertensiescreening bestaat uit het toepassen van de richtlijnen van de NHG-Standaard en varianten daarop. Op deze wijze kan inzicht

*Tabel 2.4 Percentage van de bevolking van 20 jaar of ouder met een risicofactor.*

Factor	Percentage met risicofactor	Percentage dat de huisarts het laatste jaar bezocht
A Diabetes mellitus	3,3%	3,0%
B Doorgemaakt HVZ	4,6%	3,9%
C Leeftijd >= 60 jaar	24,0%	19,6%
D Familiaire HVZ	20,0%	15,6%
E Cholesterolverlagende medicatie	-	-
F Eerder hypertensie	-	-
G Bloeddrukverlagende medicatie	7,4%	7,1%
H A of B of C of D	37,0%	29,6%
I H en niet G	31,0%	24,3%

worden verkregen in de eigenschappen van de standaard. Tenzij anders vermeld gaan we hierbij uit van de aannname dat de naleving van de standaard door betrokkenen 100% is. Deze sectie beschrijft de wijze waarop de NHG-Standaard in een computerprogramma is omgezet, en welke aannamen hierbij gemaakt zijn.

### 2.2.1 Simulatie van de NHG-Standaard Hypertensie

De NHG-Standaard Hypertensie geeft richtlijnen en aanbevelingen omtrent de te volgen procedure voor het opsporen en behandelen van hypertensie. In deze richtlijnen is sprake van hypertensie bij een diastolische bloeddruk van 95 mmHg of hoger of een systolische bloeddruk van 160 mmHg of hoger. Voorts worden personen die bloeddrukverlagende medicamenten gebruiken tot de groep met hypertensie gerekend. Aangezien de bloeddruk variabel is, kan de diagnose hypertensie slechts na een aantal bezoeken worden vastgesteld. De procedure omvat onder meer een ingangsmeting en een aantal vervolgmetingen.

De ingangsmeting van de opsporing wordt verricht bij patiënten die het spreekuur bezoeken en die bekend zijn met één of meer van de volgende risicofactoren:

- diabetes mellitus;
- doorgemaakt CVA, TIA of ischemische hartziekte;
- leeftijd boven 60 jaar;
- eerstegraads familieleden met HVZ;
- medicatie voor cholesterol;
- in verleden vastgestelde hypertensie.

Aan de hand van de beschikbare gegevens in het bronbestand kan een redelijk goede benadering van de instroom in de ingangsmeting worden berekend. Er zijn evenwel enkele kleine discrepanties. T.a.v. familiaire HVZ is in het bronbestand alleen informatie over de ouders beschikbaar, en niet over broers en zussen. Verder is niet bekend of de respondent een medi-

camenteuze behandeling voor hypercholesterolemie onderging, en of in het verleden hypertensie werd vastgesteld die nu niet meer actueel is. Wel is informatie beschikbaar over het gebruik van bloeddrukverlagende medicatie. Deze patiënten met reeds gediagnosticeerde hypertensie stromen uiteraard niet in.

Tabel 2.4 geeft de prevalentie aan van de risicofactoren die een rol spelen in de opsporingsprocedure van de NHG-Standaard Hypertensie. Hieruit blijkt dat ongeveer 24,3% van de populatie het afgelopen jaar de huisarts bezocht, één van de risicofactoren A t/m D had, én geen bloeddrukverlagende middelen gebruikte. Dit betreft vooral ouderen en patiënten met HVZ in de familie. Het toepassen van criteria E en F zou het percentage van 24,3% nog iets kunnen verhogen, door het ontbreken van gegevens kan dit echter niet worden bestudeerd.

Na een eerste meting van een diastolische bloeddruk van 95 mmHg of hoger, of een systolische bloeddruk van 160 mmHg of hoger komt de patiënt in aanmerking voor verdere metingen. Deze metingen vinden plaats tijdens minstens drie vervolgoncuren met ieder twee metingen van de DBP en SBP. Wanneer de gemiddelde DBP en de gemiddelde SBP, samen tijdens drie opeenvolgende consulten, lager zijn dan respectievelijk 95 mmHg en 160 mmHg is geen sprake van hypertensie. Wanneer de gemiddelde DBP gelijk is aan 105 mmHg of hoger, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Wanneer de gemiddelde DBP hoger is dan 95 mmHg, maar lager dan 105 mmHg, of wanneer de gemiddelde SBP hoger is dan 160 mmHg, dan zijn twee extra vervolgmetingen nodig. Indien de gemiddelde DBP en SBP tijdens vijf vervolgmetingen gelijk is aan 95 mmHg of hoger, of wanneer de gemiddelde SBP gelijk is aan 160 mmHg of hoger, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Medicamenteuze behandeling wordt geadviseerd bij een gemiddelde DBP of SBP van respectievelijk 180 mmHg of 105 mmHg of hoger. Voor lagere niveaus wordt geen medicamenteuze therapie voorgeschreven, tenzij een andere risicofactor voor HVZ aanwezig is.

Voor iedere persoon in het bronbestand berekent een computerroutine op basis van het individuele risicotraject de volgende zaken:

- ‘hoe ver’ de persoon in de opsporing komt, en hoe vaak de bloeddruk wordt gemeten;
- indien van toepassing, de gemeten bloeddrukken;
- de gediagnosticeerde hypertensie status;
- of medicamenteuze behandeling is geïndiceerd.

Deze uitkomsten geven een beeld van de wijze waarop personen door de procedure stromen.

De bovenstaande procedure is slechts een goed model van de werkelijkheid indien zowel de behandelaar als de patiënt zich eraan houdt. In de praktijk treedt echter een aantal vormen van non-compliance op. Men kan hierbij denken aan: de patiënt neemt de voorgeschreven medicatie niet in, komt niet opdagen, de arts laat andere dan de bedoelde patiënten instrumenten, houdt zich niet aan behandelprotocol, bewaakt de medicatie onvoldoende, etc. Over het algemeen zullen dergelijke afwijkingen zorgen voor een overschatting van de prestaties van de procedure. Omdat nauwelijks goede schattingen vorhanden zijn m.b.t. de diverse vormen van non-compliance is ervan afgezien non-compliance explicet in het model op te nemen. Wel zal in sectie 4.3 de invloed ervan worden bestudeerd aan de hand van een sensitiviteitsanalyse.

## 2.2.2 Bloeddrukmodel

Een belangrijk onderdeel van het model bestaat uit het simuleren van de gemeten bloeddrukken. Aan deze simulaties ligt een statistisch model ten grondslag. De belangrijkste functie van dit model is het scheiden van de ‘ware bloeddruk’ en de meetfouten. Een waarde van een bloeddrukmeting kan numeriek worden gesimuleerd door de som te nemen van de ‘ware bloeddruk’ en een random getrokken meetfout. Deze sectie beschrijft de belangrijkste elementen van het model.

Volgens de NHG-Standaard Hypertensie wordt de bloeddruk tweemaal per bezoek gemeten, tijdens één of meerdere bezoeken. De gemeten bloeddruk schrijven we als de som van vier termen:

1. de ‘ware bloeddruk’ van de persoon;
2. een random afwijking per bezoek;
3. een random afwijking per arts;
4. een random afwijking per bepaling binnen een bezoek.

Het concept ‘ware bloeddruk’ werd geïntroduceerd door Rosner en Polk (1983). In de huidige context is de *ware bloeddruk* gedefinieerd als het *gemiddelde van een oneindig aantal metingen door de arts gedurende de diagnoseperiode*. De ware bloeddruk is altijd onbekend en kan slechts geschat worden aan de hand van metingen. De ware bloeddruk bepaalt de ware hypertensie status van de persoon, en wordt verondersteld constant te zijn voor de duur van de diagnoseperiode, meestal enkele maanden.

De termen 2 t/m 4 zijn toevallige meetfouten, waardoor de ware bloeddruk niet direct geobserveerd kan worden. De variantie van de meetfouten bepaalt hun invloed. Van Buuren *et al* (1998a) werken het model uit voor bloeddrukmetingen met een kwikmanometer door huisartsen. Hierbij is gebruik gemaakt van metingen bij 1172 patiënten verzameld door 12 verschillende huisartsen in het jaar 1997, en van metingen bij 304 personen in door vier getrainde observatoren in het laboratorium van de vakgroep Interne Geneeskunde van de Katholieke Universiteit Nijmegen, eveneens uit 1997. Tabel 2.5 bevat schattingen voor de belangrijkste variantiebronnen.

Het simuleren van een bloeddrukmeting gaat als volgt. Per persoon wordt één trekking verricht uit de verdeling van de afwijkingen per arts. Voor ieder bezoek van die persoon wordt één trekking uit de verdeling van afwijkingen per bezoek verricht. Voor iedere afzonderlijke bepaling binnen dit bezoek wordt één trekking verricht uit de verdeling van de afwijkingen per bepaling. De som van de ware bloeddruk plus het resultaat van de drie trekkingen geeft de waarde van een denkbeeldige meting. Conform de NHG-Standaard Hypertensie wordt het resultaat afgerond op een even waarde.

Ter illustratie: Bij een ware bloeddruk van 160/100 vinden we bij toepassing van de trekingsprocedure bijvoorbeeld voor vijf achtereenvolgende bezoeken met ieder twee metingen:

Tabel 2.5 Variantiebronnen van de bloeddruk (bron: Van Buuren et al, 1998a). (in mmHg<sup>2</sup>)

	Variantiebron	Systolisch	Diastolisch
A	Verschillen in ware bloeddruk	400,5	94,1
B	Afwijking per bezoek	105,6	23,7
C	Afwijking per arts	6,1	5,1
D	Afwijking per bepaling	26,0	16,3
	Totale variantie	538,2	139,2

(162/108, 164/110), (164/102, 172/106), (138/94, 140/88), (142/94, 146/100) en (166/104, 164/102).

Tot dusverre is aangenomen dat we de beschikking hebben over de ware bloeddruk van iedere persoon. Zoals eerder gezegd is de ware bloeddruk per definitie onbekend. Om toch een trekking van bloeddrukken mogelijk te maken is de ware bloeddruk voor iedere persoon geschat op basis van de beschikbare bloeddrukmetingen in het bronbestand. De volgende procedure is hierbij gevuld. Eerst is voor de SBP en de DBP een *krimpfactor* berekend. Tabel 2.5 laat zien dat de variantie van de ware bloeddruk kleiner is dan die van de gemeten bloeddruk. De gemiddeld beste benadering van de verdeling van de ware bloeddruk is een ingekrompen versie (naar het gemiddelde toe) van de gemeten bloeddruk. De mate van krimping hangt af van de wortel van de verhouding Var(ware bloeddruk)/Var(Totale bloeddruk). In het model is voor de krimpfactor voor SBP gekozen als 0.86, en voor DBP is gekozen voor 0.82. Ter vergelijking, Klungel et al. (2000) vonden overeenkomstige krimpfactoren tussen de 0.81 en 0.93 (SBP) en 0.72 en 0.89 (DBP). De groepsgemiddelden zijn uitgerekend met multipele regressie met de bloeddruk als afhankelijke variabele, en met de risicofactoren AGE, SEX, SMO, CHR, DIM, HIS, FAM, MED en BMI als predictors. De schatting van de ware bloeddruk wordt dan gelijk aan de voorspelde waarde plus de krimpfactor maal het modelresidu.

Ter illustratie: Stel dat een veertigjarige vrouw zonder risicofactoren een bloeddruk van 110/65 mmHg heeft (duplo-meting). Haar geschatte ware bloeddruk ligt na krimping dichter bij het gemiddelde van andere 40-jarige vrouwen zonder risicofactoren en wordt gelijk aan 112/67 mmHg. Een 70-jarige rokende man met gemeten bloeddruk van 165/100 mmHg heeft als geschatte ware bloeddruk 160/96 mmHg.

### 2.3 Risicoschatting

Na opsporing, diagnose en behandeling van patiënten met hypertensie schat het model voor ieder individu in de populatie de kansen op overlijden en op ziekte. Aan de hand van deze risico's worden individuele patiënthistories gedurende een bepaalde tijd gesimuleerd. Deze patiënthistories vormen op hun beurt de invoer voor de berekening van de uitkomstmaten. Deze sectie beschrijft de wijze waarop de risico's van overlijden en van ziekte geschat wordt, en op welke wijze de simulaties worden uitgevoerd.

*Tabel 2.6 Eindpunten van het simulatiemodel, de aanduiding in Tabel II van Anderson et al. (1991a), en de afleiding van de eindpunten van het model in termen van de Framingham formules.*

Eindpunt	Omschrijving	Afleiding
CHDDeath	Dood door CHZ, m.n. door MI	CHDD
CVDDeath	Dood door overige HVZ, o.m. STROKE	CVDD - CHDD
OtherDeath	Dood door andere oorzaak	MORT - CVDD
MI	Myocard infarct, incl. stille infarcten	MI
CHDR	Overige CHZ, m.n. agina pectoris en coronaire insufficiëntie	CHD - MI - CHDD
STROKE	Beroerte, incl. TIA	STROKE
CVDR	Overige HVZ, m.n. hartfalen en perifeer vaatlijden	CVD - CHD - STROKE

NB. De termen CHDD, CVDD, MI, CHD, STROKE en CVD verwijzen naar de betreffende Framingham formules.

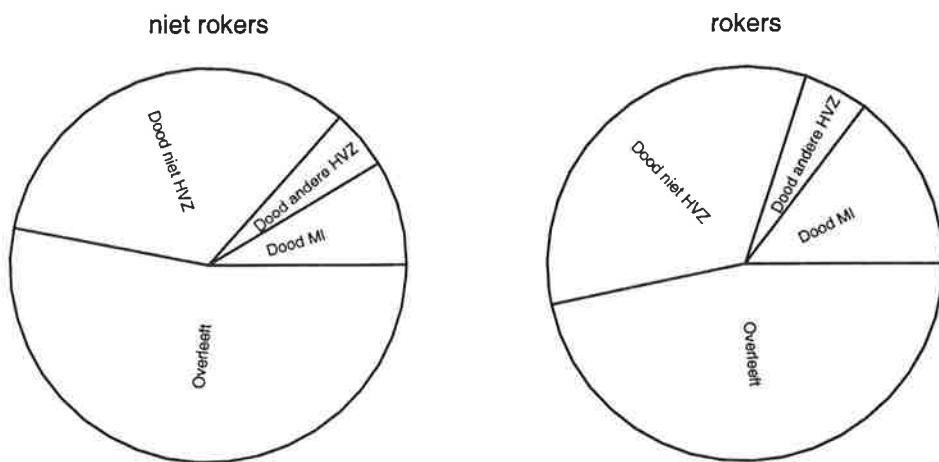
### 2.3.1 Framingham formules

Het artikel van Anderson *et al.* (1991a) bevat een aantal formules waarmee de kansen worden voorspeld van het plaatsvinden van diverse cardiovasculaire eindpunten. Deze formules zijn ontwikkeld op basis van gegevens van de Framingham Heart Study, een longitudinale studie onder 5573 personen die bij aanvang tussen de 30 en 74 jaar waren en die onbekend waren met cardiovasculaire ziekte. Aparte formules zijn ontwikkeld voor de systolische en de diastolische bloeddruk. Omdat de NHG-Standaard de diastolische bloeddruk een iets grotere rol toekent, gebruikt het model de Framingham formules voor de diastolische bloeddruk. Naast bloeddruk hangt in deze formules de kans op cardiovasculaire problematiek af van leeftijd, geslacht, roken, cholesterolratio, diabetes en linkerventrikelhypertrofie.

De Framingham vergelijkingen dienen als uitgangspunt bij de berekening van het absolute risico op zeven verschillende eindpunten t.w. sterfte door drie verschillende oorzaken en morbiditeit door vier aandoeningen. Tabel 2.6 geeft een korte omschrijving van elk eindpunt, en de wijze waarop het absolute risico op het eindpunt uit de Framingham studie wordt afgeleid. De termen onder ‘afleiding’ verwijzen naar de betreffende risicoformule uit Tabel 2 van Anderson *et al* (1991a). De term ‘MORT’ in de afleiding van ‘OtherDeath’ komt niet uit de Framingham studie en is de overlevingskans (alle doodsoorzaken) per leeftijd en geslacht, berekend op basis van de overlevingstabellen over 1998 (CBS, 1999).

Een aantal eindpunten (t.w. CVDDeath, OtherDeath, CHDR, CVDR) in het model wordt berekend als het verschil tussen kansen. Dit levert vrijwel altijd positieve getallen op. In een beperkt aantal gevallen wordt het verschil echter negatief. Dit komt bijvoorbeeld voor indien de kans op overlijden door CHZ volgens de Framingham formule groter is dan de kans te overlijden door HVZ volgens de Framingham formule. Dit is logisch gezien onmogelijk omdat CHZ een subgroep vormt van HVZ. Deze inconsistenties komen doorgaans voor bij groepen met een laag absoluut risico. Ook aan de andere kant van de risicoschaal kunnen de Framingham vergelijkingen problemen opleveren. Zo leveren de formules voor ouderen

Figuur 2.4 10-jaars mortaliteit voor 70-jarige mannen, apart voor niet-rokers (links) en rokers (rechts).

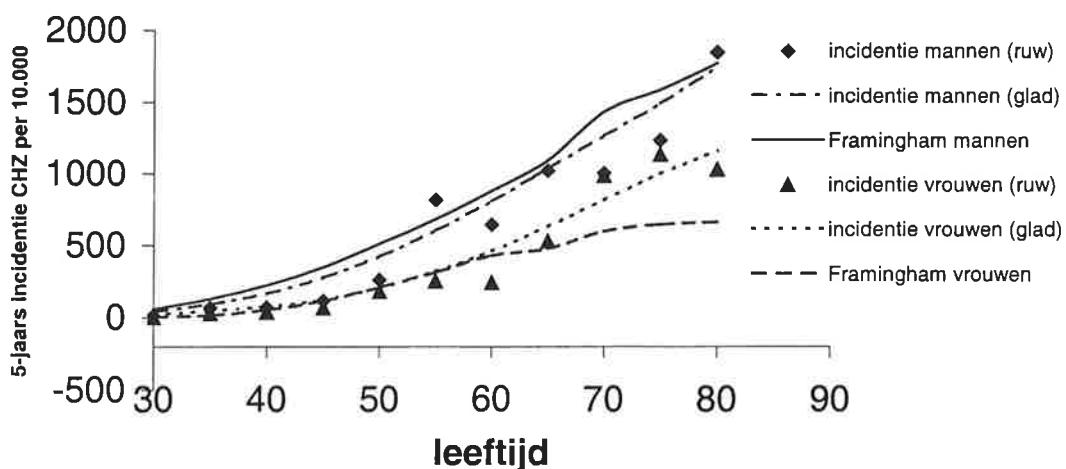


boven de 80 jaar soms kansen boven de 1. De Framingham formules kunnen slechts tot 75 jaar gebruikt worden (Anderson et al., 1991a), maar bij gebrek aan alternatieven zullen ze in het model ook voor de ouderen worden toegepast. Aan deze imperfecties van de Framingham formules valt niet zoveel te doen. In voorkomende gevallen zijn de negatieve kansen op nul gezet, en de kansen groter dan 1 op 1 gezet. Aangezien het ‘negatieve kansen probleem’ zich met name voordoet bij de mensen met lage absolute risico’s zal naar verwachting het effect hiervan op de resultaten (zoals hier bijvoorbeeld ‘te weinig’ sterfte door overige HVZ) klein zijn. Analoog hieraan geldt bij het ‘groter dan 1’ probleem dat de risico’s bij deze groepen al dermate hoog zijn, dat een foute schatting naar boven relatief gezien gering zal zijn. Daarnaast gaat het hier om kleine groepen die op populatieniveau weinig gewicht in de schaal leggen.

Voor elk van de zeven eindpunten kunnen we gedurende een vaste termijn de uitkomsten simuleren. Aangenomen is dat de eindpunten in morbiditeit gedurende deze periode onderling wederzijds uitsluitend zijn, d.w.z. slechts één van de vier eindpunten kan optreden gedurende de termijn. Naarmate de termijn langer is, zal deze annname minder realistisch zijn omdat ook binnen groep van HVZ co-morbiditeit kan optreden. Aan de andere kant treden bij een keuze voor een korte termijn zo weinig cardiovasculaire gebeurtenissen op dat een zeer groot bronbestand nodig zou zijn. Gekozen is daarom voor een simulatietermijn van 10 jaar. Deze periode lijkt voldoende lang om een redelijk aantal gevallen van HVZ te simuleren. Aannemelijk is dat ze kort genoeg is om de effecten van co-morbiditeit binnen de groep van HVZ binnen de perken te houden. Een keuze voor 10 jaar sluit ook aan bij verwant werk zoals dat van Azar et al. (2000), waarmee de vergelijkbaarheid met andere onderzoek wordt bevorderd. Overigens kan de termijn ingesteld worden. De onderzoekers van de Framingham studie geven aan dat hun formules het meest valide zijn voor termijnen tussen de 4 en 12 jaar.

Ter illustratie geeft Figuur 2.4 het taartdiagram van de 10-jaars mortaliteit voor mannen van 70 jaar, zowel voor rokers als niet-rokers. De 10-jaars mortaliteit zoals volgens de CBS

Figuur 2.5 Voorspellingen volgens Framingham vergelijkingen van de CHZ incidentie vergeleken met incidentie gegevens afkomstig uit het Transitie-project (bron: Boshuizen, 2000).



overlevingtafels voor 70 mannen is gelijk aan 0,48, d.w.z. bijna de helft van deze groep overlijdt in die periode. Bij de rokers (ongeveer 15% in deze groep) is de totale mortaliteit hoger, namelijk 0,53. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door een verhoogd risico op overlijden door hartinfarct. Voor niet-rokers is de 10-jaar mortaliteit iets gunstiger dan gemiddeld, ongeveer 0,47. Figuur 2.4 is alleen uitgesplitst naar rokers en niet-rokers. Het zal duidelijk zijn dat soortgelijke taartdiagrammen kunnen worden gemaakt voor elk gewenst detailniveau wat betreft de risicofactoren.

### 2.3.2 IJking aan Nederlandse situatie

De Framingham formules zijn ontwikkeld op een Amerikaanse populatie uit de 70-er jaren. De vraag is daarom gerechtvaardigd in hoeverre de formules op de Nederlandse situatie van toepassing zijn. Zo is de sterfte aan CHZ sinds de 70-er jaren aanzienlijk gedaald. Ook is de sterfte aan HVZ zowel in de 70-er jaren als nu in Nederland lager dan in de USA. Onderzocht is of de Framingham formules geschikt zijn voor het gebruik in het modelleren van de Nederlandse situatie, en zo nee, welke aanpassing nodig is. Een gedetailleerd verslag van dit onderzoek is te vinden in Boshuizen (2000). Hieronder worden de belangrijkste resultaten besproken.

Voor een aantal eindpunten is de kans op coronaire hartziekten vergeleken met de werkelijke incidentie van coronaire ischemie in Nederland. Figuur 2.5 vergelijkt de voorspelde 5 jaars-incidentie van alle CHZ volgens Framingham met de incidentiegegevens uit het transitie-project van de Universiteit van Amsterdam (1985-1994, 95000 persoonjaren) (Lamberts, 1991). Voor mannen lijkt de formule de incidentie van coronaire hartziekten in de hele leeftijdsrange enigszins te overschatte. Het verschil is echter niet groot. Voor vrouwen lijkt op jonge leeftijd eveneens sprake te zijn van lichte overschatting, maar op oudere leeftijd wordt de incidentie juist vrij sterk onderschat. De Nederlandse incidentie lijkt hier plausibeler dan de afvlakking zoals voorspeld door de Framingham formule.

*Tabel 2.7 Correctiefactoren om de kans uit de Framingham formules (Anderson, 1991a, Tabel 1 en 2) om te rekenen naar de Nederlandse situatie (bron: Boshuizen, 2000).*

Framingham formule	Groep	Correctiefactor per leeftijd
CHDD		geen
CVDD		geen
CHD	vrouwen 60+	1,02549^(leeftijd-60)
MI	vrouwen 60+	1,04091^(leeftijd-60)
STROKE	mannen 50+	1,03888^(leeftijd-50)
	vrouwen 50+	1,03811^(leeftijd-50)
CVD		geen

Boshuizen (2000) concludeert dat de Framingham formules het absolute risico voor mannen en voor vrouwen op jongere leeftijd beter blijken te voorspellen dan verwacht. Omdat de afwijkingen voor mannen en jonge vrouwen slechts zo klein zijn, wordt hier de Framingham formule alleen voor vrouwen van 60 jaar en ouder gecorrigeerd aan de hand van de Nederlandse incidentie, zoals weergegeven door de gladgestreken incidentie curve in de figuur.

Voor andere eindpunten zijn soortgelijk correctiefactoren bepaald (zie Tabel 2.7). De Framingham formules voor sterfte aan CHZ blijkt goed de Nederlandse sterfte (CBS 1995 doodsoorzaak statistieken 410-414) te benaderen. Hetzelfde geldt voor de voorspelde sterfte aan alle HVZ vergeleken met CBS 1995 doodsoorzaak 390-459. Voor sterfte zijn daarom geen correcties uitgevoerd. T.a.v. morbiditeit onderschatten de Framingham formules consequent de Nederlandse incidentie in de oudere leeftijdsgroepen. De voorspellingen van de formules CHD, MI en STROKE zijn gecorrigeerd. Gekozen is hierbij voor een multiplicatieve correctie voor leeftijd en geslacht. Ter illustratie: de kans op CHD bij een 63-jarige vrouw is na correctie te berekenen als 1.02549<sup>3</sup> maal de kans op basis van de Framingham CHD-formule.

### 2.3.3 Effect van behandeling op risico

Het oogmerk van behandeling is het verlagen van de kans op HVZ. Er zijn twee verschillende technieken waarlangs de risicoverlaging kan worden gemodelleerd:

- Behandeling leidt tot een lagere bloeddruk, en daarmee via de Framingham formules tot een lager risico;
- Behandeling leidt direct tot een verlaging van het risico.

Voor het toepassen van de eerste techniek moet men inzicht hebben in de grootte van de verlaging van de bloeddruk die de behandeling tot stand brengt. Op basis van meta-analyse schatten MacMahon & Rodgers (1994) dat deze netto bloeddrukverlaging na behandeling ongeveer 10-12 mmHg is voor de SBP en 5-6 mmHg voor de DBP. Voor degenen die nieuw behandeld worden zouden we nu de bloeddruk met deze factor kunnen verlagen, en vervolgens de Framingham formule opnieuw toe kunnen passen om het verlaagde risico uit te rekenen. MacMahon & Rodgers wijzen erop dat een dergelijke methode leidt tot een aan-

*Tabel 2.8 Effectfactoren voor eindpunten van de Framingham formules (Anderson, 1991a, Tabel 1 en 2). Berekend op basis van Azar et al. (2000).*

Framingham formule	Effectfactor
CHDD	0.857
CVDD	0.803
CHD	0.838
MI	0.838
STROKE	0.657
CVD	0.775

zienlijke onderschatting van het effect van de behandeling. Uit clinical trials waarin zowel de bloeddrukverlaging is gemeten als het optreden van HVZ, blijkt dat een bloeddrukverlaging van 5-6 mmHg van de DBP correspondeert met een reductie van de CVA-incidentie van ongeveer 38%. Dit is een aanzienlijk hogere reductie dan de voorspelde verlaging op basis van de Framingham formules (ongeveer 60% hoger). Soortgelijke verschillen werden voor andere vormen van HVZ gevonden. De oorzaak van het verschil is een statistisch fenomeen dat bekend staat als ‘regression dilution bias’. Kort gezegd komt dit erop neer dat door de invloed van meetfouten in de bloeddruk de sterkte van het verband tussen bloeddruk en HVZ in de Framingham formules wordt onderschat.

Om het bovengenoemde probleem te vermijden wordt tegenwoordig steeds vaker een tweede, directe techniek toegepast. Hierbij wordt de schatting op basis van de Framingham formule zonder behandeling vermenigvuldigd met een *effectfactor*. De effectfactor is kleiner dan 1, en zorgt bij vermenigvuldiging voor een proportionele reductie van het risico. MacMahon & Rodgers (1994) vonden dat de proportionele risicoreductie bij behandeling voor alle bloeddrukniveaus vergelijkbaar is, zodat de effectfactor niet afhangt van de bloeddruk zelf.

In het kader van de Herziening Consensus Bloeddruk hebben Azar *et al* (2000) een meta-analyse uitgevoerd van studies naar de directe effecten van bloeddrukverlaging op morbiditeit en mortaliteit. Hieruit kunnen effectfactoren worden afgeleid. Bijvoorbeeld, in totaal werden in de behandelgroep 751 myocard infarcten bij 163453 patiëntjaren gevonden. In de controlegroep werden 884 gevallen bij 161250 patiëntjaren geteld. De effectfactor wordt dan gelijk aan  $(751/163452)/(884/161250) = 0,838$ , d.w.z. het aantal infarcten daalt als gevolg van de behandeling met ruim 16%. Tabel 2.8 geeft de effectfactoren voor alle eindpunten uit de Framingham studie. Een soortgelijke aanpak is gevolgd in het model van Van Hout *et al.* (2000).

### 2.3.4 Simulatie van mortaliteit en morbiditeit

Gedurende de termijn van de simulaties (standaard 10 jaar) wordt voor alle tussenliggende jaren voor iedere persoon in het bronbestand het optreden van een gebeurtenis uit Tabel 2.6 gesimuleerd. Dit gebeurt in twee stappen. Eerst wordt overlijden gesimuleerd op basis van

het individueel geschatte mortaliteitsrisico. Vervolgens wordt in de groep van niet-overledenen een aantal vormen van morbiditeit gesimuleerd.

In de eerste stap wordt voor iedere persoon door random trekking (op basis van individuele overlijdenkansen) bepaald of hij of zij binnen de termijn overlijdt, en zo ja, waaraan en in welk jaar. Voor iedere persoon in het bronbestand weten we voor ieder jaar in welke van de volgende vier toestanden hij of zij verkeert:

- niet overleden;
- overleden aan coronaire hartziekte (vnl. hartinfarct);
- overleden aan overige hartvaatziekte;
- overleden aan andere oorzaak dan hartvaatziekte.

Van de levenden na elk jaar wordt vervolgens door random trekking (op basis van de individuele ziektekansen) bepaald of hij of zij binnen de termijn een vorm van HVZ krijgt, en zo ja, welke vorm en in welk jaar. Voor iedere niet-overleden persoon in het bronbestand weten we voor ieder jaar in welke van de volgende vijf toestanden hij of zij verkeert:

- geen ziekte of geen hartvaatziekte;
- niet letaal hartinfarct, incl. stille infarcten;
- overige coronaire aandoeningen, m.n. agina pectoris en coronaire insufficiëntie;
- niet letale beroerte, incl. TIA;
- overige hartvaatziekten, m.n. hartfalen en perifeer vaatlijden.

Een restrictie van het model is dat gedurende de termijn per persoon slechts één van de vier morbiditeitsgebeurtenissen kan optreden. Het resultaat van deze berekeningen is een individuele historie op jaarbasis gedurende de gekozen termijn van de simulatie.

In de praktijk bleek de bovenstaande simulatiemethode weliswaar goed te werken, maar ze had als nadeel dat ze een extra ruisbron introduceerde. Hierdoor werden verschillen tussen scenario's vaak overschaduwd. Als oplossing is gekozen om direct met de berekende Framingham kansen te rekenen, onder gebruikmaking van de eigenschap dat de som van de kansen gelijk is aan de verwachte incidentie. Dit had als complicatie dat met het negeren van tussentijdse sterfte de incidentie aanzienlijk wordt overschat. Dit probleem is opgelost door hercalibratie naar bekende populatiegegevens. Als gevolg hiervan worden de berekende kansen op MI vermenigvuldigd met 0,43, op overige CHZ met 0,7, op STROKE met 0,53, en op overige HVZ met 0,7.

## 2.4 Uitkomstmaten

Als laatste stap van het model worden de berekende gegevens samengevat in beleidsmatig relevante maten. Grofweg kan men hierin twee soorten onderscheiden: maten voor *kosten* (meestal in termen van geld) en maten voor *gezondheid* (vaak uitgedrukt als gewonnen levensjaren, als kwaliteit gecorrigeerde levensjaren, als *number needed to treat* (NNT), *number needed to screen* (NNS), of als een verlaging van de incidentie). Deze uitkomsten zijn belangrijk bij het tegen elkaar afwegen van verschillende alternatieven.

Voorbeelden van het type vragen dat men graag beantwoord wil zien zijn:

- Hoe verhouden zich de kosten van preventie t.o.v. de kosten die (later) op behandeling worden uitgespaard (de baten)?
- Wat zijn de kosten van preventie per gezondheidseenheid, bijvoorbeeld per gewonnen levensjaar?

De eerste vraag wordt doorgaans beantwoord met *kosten-baten analyse*. Hierin worden zowel de kosten als opbrengsten in dezelfde grootheden uitgedrukt, meestal in geld. Bij hypertensie kan men de kosten van opsporing en behandeling vergelijken met de kosten die worden uitgespaard door de behandeling. De tweede vraag ligt op het terrein van de *kosten-effectiviteits analyse*. Kenmerkend is dat kosten en opbrengsten in verschillende grootheden worden uitgedrukt, respectievelijk in termen van geld en gezondheid. Met het model dat in dit hoofdstuk is beschreven zijn zowel kosten-baten analyses als kosten-effectiviteitsanalyses mogelijk.

#### 2.4.1 Kosten

In het gehele traject van de opsporing van hypertensie naar het ontstaan van hartvaatziekten worden op drie plaatsen kosten gemaakt:

1. Kosten van opsporing en behandeling, met name kosten door uitvoering van de NHG-Standaard Hypertensie of varianten daarop;
2. Kosten van sterfte door HVZ;
3. Kosten van behandeling voor HVZ.

Een gunstige kosten-baten verhouding wordt verkregen indien de uitgaven op de post 1 lager zijn dan de winst door preventie op post 2 en 3.

De belangrijkste kosten bij de uitvoering van de opsporing en indicatiestelling volgens de NHG-Standaard Hypertensie zijn kosten van de ingangsmeting, kosten van extra vervolgonderzoeken, en kosten van het aanvullend onderzoek. Elke (duplo)meting telt voor een geheel consult. Voor ieder consult wordt een tarief van € 18,15 (fl 40) gehanteerd. De kosten van uitvoering van het aanvullend onderzoek, inclusief diverse bepalingen, worden begroot op € 11,34 (fl. 25). Indirecte kosten voor patiënten zoals reiskosten, arbeidsverlies en wachttijden zijn niet opgenomen.

Op basis van het Farmacotherapeutisch Kompas (CVZ, 1997) schatten we dat de kosten van medicamenteuze therapie ongeveer € 15,88 (fl. 35) per maand bedragen, oftewel € 190,59 (fl. 420) per jaar. Daarnaast adviseert de NHG-Standaard Hypertensie minimaal 4 controleconsulten per jaar. In de kostenberekening wordt uitgegaan van 5 controleconsulten per jaar.

Bekend is dat de controle door de huisarts een belangrijke factor is in de therapietrouw van de patiënt. In de praktijk is de therapietrouw door uitval lager dan 100%. Schattingen van de uitval lopen uiteen van 20% in het eerste jaar en 10% in de volgende jaren, tot 50% per jaar. Naast een effect op de kosten heeft uitval ook een effect op de ziekte- en sterfsterisico's. Bij discontinuatie van de therapie zullen deze stijgen. Gezien deze extra complexiteit wordt in het basismodel afgezien van het aanpassen van de therapietrouw aan uitval. Wel zullen de effecten van onvoldoende therapietrouw worden bestudeerd als aparte scenario's, met name

**Tabel 2.9 Kostenschatting in € per gebeurtenis. Uitgezonderd CHDR en CVDR ontleend aan Van Hout et al. (2000) en gecorigeerd voor inflatie.**

Eindpunt	Omschrijving	Eerste jaar	Latere jaren
CHDDeath	Dood door CHZ, m.n. door MI	1507	
CVDDeath	Dood door overige HVZ, o.m. STROKE	3176	
OtherDeath	Dood door andere oorzaak	908	
MI	myocard infarct, incl. stille infarcten	12592	3449
CHDR	overige CHZ, m.n. AP en coronaire insufficiëntie	2269	1134
STROKE	beroerte, incl. TIA	24058	9115
CVDR	overige HVZ, m.n. hartfalen en perifeer vaatlijden	2269	1134

in secties 4.2 en 4.3. Therapiekosten (medicatie en controlebezoeken) worden steeds berekend als de som van de therapiekosten van de huidige groep behandelen plus de therapiekosten van de nieuw opgespoorde gevallen.

De belangrijkste kostenpost is de behandeling van eenmaal opgetreden hartvaatziekten. Per eindpunt is een kostenschatting per gebeurtenis vastgesteld. Voor hartinfarcten en beroerte onderscheiden Van Hout et al (2000) kosten in het eerste half jaar, het tweede half jaar, en follow-up kosten in latere jaren. Deze kostenschattingen nemen we over, waarbij de kosten over het eerste en tweede half jaar bij elkaar worden opgeteld. De gebruikte schattingen per gebeurtenis staan samengevat in Tabel 2.9.

#### 2.4.2 Gezondheidsmaten

Het model drukt de opbrengst van preventie in twee typen maten uit: maten voor risicoreductie en maten voor levensverwachtingen.

Het eerst type van deze concentreert zich op de absolute risicoreductie. Twee voorbeelden hiervan zijn *number needed to treat* (NNT) en de *number needed to screen* (NNS). De NNT is een populaire maat in veel onderzoek naar HVZ. De NNT is het aantal patiënten dat behandeld moet worden om één ziekte- of sterfgeval te voorkomen. Stel dat medicamenteuze behandeling de kans op een hartinfarct van 0,4 naar 0,3 verlaagt. In dat geval zouden 10 mensen met een soortgelijk risicoprofiel moeten worden behandeld om het aantal verwachte hartinfarcten te laten dalen van 4 naar 3. De NNT is gelijk aan de inverse van het risicoverschil. In het voorbeeld is dat  $1 / (0.4 - 0.3) = 10$ . Indien de NNT voor groepen personen wordt gebruikt, dan wordt eerst het gemiddelde risicoverschil berekend over alle personen, en vervolgens de inverse genomen. De NNS is geïntroduceerd door Rembold (1998), en is gelijk aan het aantal mensen dat in de te onderzoeken populatie gescreend (en waar nodig behandeld) moet worden om één ziekte- of sterfgeval te voorkomen. De NNT doet slechts een uitspraak doen over de groep behandelden, terwijl de NNS een maat op populatiebasis is. De NNT kan verhoogd worden door de groep behandelden te verkleinen tot degenen met de hoogste risico's. Voor onze doeleinden is dat maar beperkt zinvol. In dit rapport zal daarom vooral gebruik maken van de NNS. Overigens wordt de NNT wel altijd uitgerekend. Voor

*Tabel 2.10 Weegfactoren voor QALY berekening op basis van Melse & Kramers (1997).*

Eindpunt	Omschrijving	Weegfactor
MI	myocard infarct, incl. stille infarcten	0,79
CHDR	overige CHZ, m.n. AP en coronaire insufficiëntie	0,79
STROKE	beroerte, incl. TIA	0,39
CVDR	overige HVZ, m.n. hartfalen en perifeer vaatlijden	0,84

meer informatie over de interpretatie van beide maten verwijzen we naar het recente artikel van Boomsma en Van Lidth de Jeude (2000).

Het tweede type gezondheidsmaten omvat varianten op de levensverwachting (LE = Life Expectancy). Een *Quality-Adjusted Life Year* (QALY) is de lengte van de periode doorgebracht in perfecte gezondheid die equivalent is met een jaar doorgebracht in een slechte gezondheid (Sox et al, 1988). De Quality-Adjusted Life Expectancy (QALE) is een populaire maat van het aantal nog door te brengen QALYs. De *gezonde levensverwachting* (HLE=Healthy Life Expectancy) is de levensverwachting doorgebracht in gezondheid. Merk op dat geldt  $LE \geq QALE \geq HLE$ .

Elk van deze maten kan zowel op persoonsniveau als op populatieniveau gebruikt worden. Het begrip *gewonnen levensjaren* staat voor de verwachte overlevingswinst door een interventie. Analoog hieraan kan men spreken van *gewonnen QALYs* en *gewonnen gezonde levensjaren*.

Bij de berekening van de QALY wordt gebruik gemaakt van weegfactoren zoals die zijn ontwikkeld in het kader van VTV97. Tabel 2.10 bevat weegfactoren waarmee het deel van de levensverwachting in ongezondheid wordt gewogen. Bijvoorbeeld een jaar lang leven na beroerte heeft een QALY van 0.39. Per definitie heeft een jaar doorgebracht in goede gezondheid een QALY van 1. Voor de berekening van de QALY zijn naast de weegfactoren ook per gezondheidstoestand de resterende levensverwachting nodig. Deze resterende levensverwachting van een gezondheidstoestand kan op basis van de combinatie van incidentiecijfers, prevalentiecijfers en doodsoorzaakstatistieken worden bepaald. Binnen dit stuk voert het te ver hierop nader in te gaan.

In hoofdstukken 3 en 4 zullen met name de NNS en de QALY-maten worden gebruikt. Meer specifiek zal daar worden onderzocht hoe de indicatiestelling van hypertensie is te optimaliseren (d.w.z. minimale NNS of maximale QALY) bij gelijkblijvende kosten voor opsporing en therapie. De indicatiestellingen kunnen aanzienlijk verschillen omdat de criteria verschillende aspecten van gezondheid benadrukken. In de QALY aanpak zal het voorkómen van een ziektegeval op jonge leeftijd zwaarder meetellen dan het voorkómen van een ziektegeval op oudere leeftijd. Ook zal de QALY-aanpak het voorkómen van een sterfgeval zwaarder meetellen dan het voorkómen van een niet-letaal sterfgeval.



## 3 NHG-Standaard en varianten

Hoofdstuk 2 beschrijft de methode van het onderzoek. Dit hoofdstuk beschrijft de uitkomsten van het model onder een aantal scenario's. Het hoofdstuk is opgedeeld in een aantal onderdelen. Sectie 3.1 beschrijft gedetailleerd de uitkomsten onder strikte naleving van de huidige NHG-Standaard Hypertensie. In sectie 3.2 worden effecten onderzocht van enkelvoudige variaties op deze standaard. Het doel hiervan is plaatsen te identificeren waar mogelijke gezondheidswinst is te behalen. In sectie 3.3 worden de effecten, d.w.z. de verhouding kosten versus gezondheidswinst, doorgerekend voor combinaties van enkelvoudige varianten. Het doel hiervan is te komen tot varianten met optimale verhoudingen. Sectie 3.4 vat de belangrijkste bevindingen samen.

### 3.1 NHG-Standaard Hypertensie

De NHG-Standaard Hypertensie (Walma et al, 1997) is een protocol voor opsporing en behandeling van hypertensie. Deze sectie beschrijft gedetailleerd de uitkomsten van het model onder strikte naleving van de standaard. Achtereenvolgens komen aan de orde:

- eigenschappen van de NHG Standaard als instrument voor opsporing en behandeling;
- te verwachten gezondheid, en gezondheidswinst;
- kosten en baten van het uitvoeren van de NHG Standaard.

De NHG-Standaard Hypertensie schrijft een stapsgewijze aanpak voor opsporing en behandeling van hypertensie. De procedure voor het *opsporen van hypertensie* van de NHG-Standaard Hypertensie bestaat uit zes stappen, één entreestap en vijf vervolgstappen. In enkele van deze stappen worden beslissingen genomen. Bij de beslissing t.a.v. de medicamenteuze *behandeling* van hypertensie speelt, naast de hoogte van de bloeddruk, de aanwezigheid van extra risicofactoren een rol.

#### 3.1.1 Sensitiviteit en specificiteit van opsporing en behandeling

Een belangrijke vraag is in hoeverre de NHG-Standaard Hypertensie in staat is de personen met een hoog risico op HVZ als gevolg van hypertensie op te sporen. De hoogte van de bloeddruk is één van de factoren die aan het risico op HVZ bijdraagt. In de NHG-Standaard wordt gesproken van verhoogde bloeddruk indien de ware diastolische bloeddruk  $\geq 95$  mmHg of een ware systolische bloeddruk  $\geq 160$  mmHg. Om succesvol een interventie te kunnen plegen zal de opsporingsprocedure van de NHG-Standaard minimaal in staat moeten zijn om degenen met een verhoogde bloeddruk te vinden.

In de entreestap biedt de huisarts aan de bloeddruk te meten bij contacten met patiënten met verhoogd risico en bij wie de laatste meting (langer dan) een jaar geleden plaatsvond. Dit betreft patiënten bekend met minimaal één van de volgende factoren: diabetes mellitus, eerdere HVZ, leeftijd boven 60 jaar, HVZ in familie, verhoogd cholesterol, of eerdere hypertensie. Reeds opgespoorde patiënten met medicatie tegen hypertensie worden buiten de

*Tabel 3.1 Resultaten van het model bij naleving van de NHG Standaard Hypertensie op de Nederlandse bevolking per 1 januari 2000 (aantallen maal 1000).*

stap	actie	ja	nee	naar volgende stap	opge- spoerd
	bevolking per 1/1/2000 boven 20 jaar			11.983	
A	gebruikt hypertensie medicatie	888	11.095	11.095	
B	voldoet aan overige criteria entree meting	2.907	8.188	2.907	
C	DBP $\geq$ 95 of SBP $\geq$ 160 tijdens entree meting	546	2.361	546	
D	DBP $\geq$ 105 na 3 bezoeken	35	511	511	35
E	95 $\geq$ =DBP $\geq$ 105 of DBP $\geq$ 160 na 3 bezoeken	300	211	300	
F	DBP $\geq$ 95 of DBP $\geq$ 160 na 5 bezoeken	279	11	0	279
	totaal opgespoord				314
G	voldoet aan criteria medicatie	289	25	0	

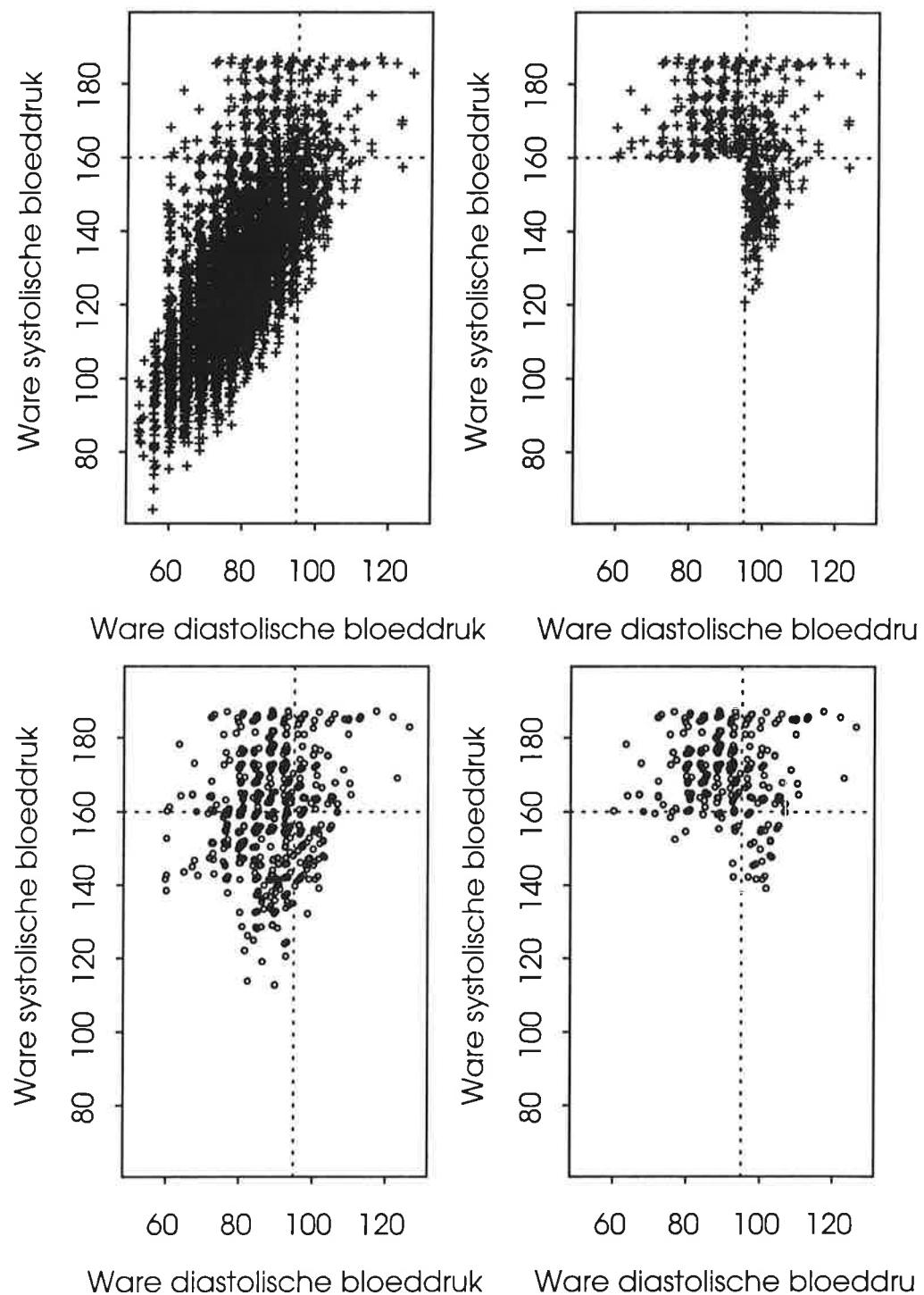
opsporing gelaten. Vervolgens vinden, afhankelijk van de gemeten bloeddrukwaarden, 3 tot 5 vervolgscheidingen plaats, en wordt voor een deel van deze subgroep een indicatie voor behandeling afgegeven.

De opsporingsprocedure kan opgevat worden als een selectie-instrument om degenen met hoog risico uit de populatie te zeven. In elke stap wordt de onderzochte groep kleiner, en uiteindelijk blijven degenen over die voor behandeling in aanmerking komen.

Tabel 3.1 is als volgt te lezen: Er zijn bijna 12 miljoen inwoners van 20 jaar of ouder. Hiervan gebruiken ruim 888.000 mensen medicatie tegen hoge bloeddruk. Van de overige 11,1 miljoen personen voldoen 2,9 miljoen aan de criteria van de entree meting. Na het doorlopen van de stappen C t/m F worden hiervan 314.000 personen met een verhoogde bloeddruk opgespoord. Van deze groep komen er 289.000 in aanmerking voor medicatie.

Een belangrijke vraag is nu in hoeverre de mensen met ware SBP  $\geq$  95 mmHg of ware DBP  $\geq$  160 mmHg zijn opgespoord. Figuur 3.1 geeft de verdeling van de ware bloeddruk op vier momenten. Linksboven (a) staat een spreidingsdiagram van de ware bloeddruk ( $n=11.095$ ) van degenen zonder hypertensie medicatie. De figuur rechtsboven (b) geeft aan welk deel hiervan opgespoord zou moeten worden volgens het criterium ware SBP  $\geq$  95 mmHg of ware DBP  $\geq$  160 mmHg. Figuur c) is de bloeddrukverdeling van degenen die doorstromen na de entree meting. Figuur d), tenslotte, markeert de personen die uiteindelijk voor medicatie in aanmerking komen.

Figuur 3.1 De NHG-Standaard in vier stappen. a) Verdeling van ware bloeddruk in de populatie, b) de populatie met ware  $SBP \geq 160$  of wareDBP  $\geq 95$ , c) na de entreeëmeting, en d) na afloop van de indicatiestelling.



**Tabel 3.2 Aantal te behandelen personen ouder dan 20 jaar (x 1000) bij strikte naleving van de NHG-Standaard uitgesplitst naar hypertensiestatus (ex personen met huidige medicatie).**

Behandelen volgens standaard	ware SBP >= 95 mmHg of ware DBP >= 160 mmHg		TOTAAL
	ja	nee	
ja	271	18	289
nee	403	10403	10806
<b>TOTAAL</b>	<b>674</b>	<b>10421</b>	<b>11095</b>

Uit de figuur blijkt dat over het algemeen de NHG-Standaard volgens verwachting werkt, d.w.z. ze selecteert de groep  $SBP \geq 95 \text{ mmHg}$  of  $DBP \geq 160 \text{ mmHg}$ . Met name valt op dat de opsporing het aantal cases met lage bloeddrukken sterk reduceert. Aan de andere kant worden ook patiënten gemist, met name die met een verhoogde diastolische bloeddruk bij een normale tot licht verhoogde systolische bloeddruk.

De NHG-Standaard Hypertensie beoogt personen op te sporen met een verhoogd risico op HVZ ten gevolge van hypertensie. De standaard bevat geen expliciete omschrijving van de op te sporen subpopulatie, en definieert de groep met verhoogd risico impliciet als de uitkomst van de screeningsprocedure. Dit maakt het lastig om objectief vast te stellen in hoeverre de screeningsprocedure van de NHG-Standaard het gewenste resultaat oplevert, d.w.z. de juiste groep uitfiltert. In het vervolg zullen we uitgaan van de gedachte dat de procedure zoveel mogelijk personen met hypertensie dient te vinden, d.w.z. personen met een ware  $SBP \geq 95 \text{ mmHg}$  of een ware  $DBP \geq 160 \text{ mmHg}$ . Deze groep is iets ruimer dan criteria voor behandeling. Uit Tabel 3.1 blijkt dat 25 van de 314 opgespoorde patiënten niet aan de medicatiecriteria voldoen, d.w.z. ongeveer 8%.

Tabel 3.2 is een kruistabel van de ware hypertensiestatus (d.w.z. wel of niet een ware  $SBP \geq 95 \text{ mmHg}$  of ware  $DBP \geq 160 \text{ mmHg}$ ) met de uitslag van de procedure (wel of geen medicatie). De wijze waarop de ware bloeddruk is bepaald staat beschreven in sectie 2.2.2. Aan de hand van Tabel 3.2 kunnen enkele kengetallen worden uitgerekend. De *sensitiviteit* van de procedure is gelijk aan de proportie personen met een verhoogde ware bloeddruk die daadwerkelijk wordt opgespoord. Voor de NHG-Standaard kan de sensitiviteit berekend worden als  $271/674 = 0,40$ . De *specificiteit* is de proportie van de niet-hypertensiven die terecht niet wordt opgespoord, en is hier gelijk aan  $10403/10421 = 0,998$ . De *positief voorspellende waarde*, de proportie van de behandelden dat ook daadwerkelijk hypertensie heeft, is gelijk aan  $271/289 = 0,94$ . Over het algemeen heeft naleving van de NHG-Standaard dus goede diagnostische eigenschappen in de zin dat behandeling vaak terecht zal zijn.

Een zwak punt is de lage sensitiviteit wat betreft het opsporen van verhoogde bloeddruk. Ongeveer 60% van de mensen met een verhoogde ware bloeddruk wordt niet opgespoord, en komt daarom niet in aanmerking voor behandeling. Van de 403 personen met verhoogde bloeddruk zonder behandeling hebben de meeste een ware SBP tussen de 160 en 165 mmHg

*Tabel 3.3 Geschatte incidentie per jaar in absolute aantallen per leeftijdsgroep in de Nederlandse populatie per 1/1/2000 waarbij geen behandeling plaatsvindt bij nieuwe gevallen.*

LEEFTIJD	STERFTE			ZIEKTE			
	door CHZ	andere HVZ	niet HVZ	MI	overige CHZ	Beroerte	Overige HVZ
20-24	0	235	260	10	80	10	155
25-29	4	179	567	78	284	35	724
30-34	31	181	1043	240	629	88	1943
35-39	144	192	1748	617	1116	186	3751
40-44	472	159	2524	1155	1788	337	5420
45-49	878	88	3703	1595	2160	554	7144
50-54	1730	104	5637	2339	2608	976	9057
55-59	2471	330	6451	2554	2275	1410	7970
60-64	3404	897	8227	2981	1725	2233	7040
65-69	4205	1968	11165	3331	1250	3406	5380
70-74	4287	3211	14800	3256	883	4402	3402
75-79	4266	4441	18060	3194	471	5826	1585
80-84	3059	4022	14149	2390	260	5235	438
85-89	1986	3217	9129	1658	177	4430	109
90-94	881	1515	3255	764	31	2071	19
95+	161	385	653	143	16	428	0
<b>TOTAAL</b>	<b>27979</b>	<b>21126</b>	<b>101371</b>	<b>26304</b>	<b>15752</b>	<b>31627</b>	<b>54138</b>

en een ware DBP tussen 95 en 100 mmHg. Van hen hadden er 144 een entree meting gehad. Het gaat hier dus vaak om de relatief lichtere gevallen.

Nadat hoge bloeddruk is gediagnosticeerd en eventueel behandeld is de vraag wat daarmee wordt gewonnen. Het antwoord hangt af van achtergrondkenmerken van patiënt en de uitkomstmaat die wordt gebruikt. De volgende sectie gaat hierop dieper in.

### 3.1.2 Uitkomsten onder de NHG-Standaard: sterfte en ziekte

Met behulp van de Framingham formules is de ontwikkeling van sterfte en ziekte in de komende 10 jaar voorspeld. De sectie laat twee incidentietabellen zien. De eerste tabel (Tabel 3.3) is berekend onder de veronderstelling dat de nieuw opgespoorde groep niet medicamenteus behandeld wordt. De huidige groep onder behandeling wordt gewoon doorbehandeld. De tweede tabel (Tabel 3.4) bevat de incidentie onder de veronderstelling dat medicamenteuze behandeling plaatsvindt volgens de criteria in de NHG-Standaard. Het verschil tussen beide tabellen is dus het gevolg van behandeling van de 289.000 nieuw opgespoorde patiënten.

Beide tabellen laten zien dat de geschatte incidentie sterk afhankelijk is van leeftijd. Verder valt op dat de top in de incidentieverdeling van MI eerder valt dan de top van beroerte. In vergelijking met Tabel 3.3 is de incidentie in Tabel 3.4 door behandeling lager. Een uitzon-

*Tabel 3.4 Geschatte incidentie per jaar in absolute aantallen per leeftijds groep in de Nederlandse populatie per 1/1/2000 waarbij behandeling plaatsvindt volgens de NHG-Standaard*

LEEFTIJD	STERFTE			ZIEKTE			
	door CHZ	andere HVZ	niet HVZ	MI	overige CHZ	Beroerte	Overige HVZ
20-24	0	234	260	9	80	10	155
25-29	4	179	567	78	284	35	724
30-34	31	181	1043	240	629	88	1942
35-39	144	192	1748	617	1116	186	3750
40-44	472	159	2524	1154	1787	336	5415
45-49	875	87	3703	1593	2155	552	7133
50-54	1725	102	5637	2334	2606	971	9037
55-59	2463	328	6451	2545	2272	1402	7945
60-64	3360	865	8227	2940	1706	2149	6948
65-69	4156	1919	11165	3287	1235	3295	5313
70-74	4209	3111	14800	3192	862	4196	3362
75-79	4176	4279	18060	3114	451	5471	1591
80-84	2999	3889	14149	2332	251	4947	445
85-89	1947	3113	9129	1623	171	4240	108
90-94	842	1427	3255	730	31	1959	19
95+	161	385	653	143	16	428	0
<b>TOTAAL</b>	<b>27564</b>	<b>20453</b>	<b>101371</b>	<b>25932</b>	<b>15653</b>	<b>30266</b>	<b>53888</b>

dering is sterfte door andere oorzaken dan HVZ. Deze is in het model gelijk gehouden, d.w.z. er treedt geen vervangende sterfte op.

Directe vergelijking van Tabel 3.3 en Tabel 3.4 is onoverzichtelijk, en daarom heeft men een groot aantal maten voorgesteld ontwikkeld die diverse aspecten van deze vergelijking kwantificeren. In sectie 2.4.2 is een aantal van deze maten beschreven. De Numbers Needed to Screen (NNS) en de Numbers Needed to Treat (NNT) zijn beide vergelijkende gezondheidsmaten. In het vervolg worden de NNS en de NNT altijd uitgedrukt t.o.v. een *nulmodel* waarin geen medicatie wordt voorgeschreven, d.w.z. het model dat overeenkomt met dat van Tabel 3.3. De NNS is de inverse van de gemiddelde risicoreductie over alle leden van de

*Tabel 3.5 Berekende number needed to screen (NNS) en number needed to treat (NNT) van de NHG-Standaard hypertensie voor de Nederlandse populatie per 1/1/2000. Eindpunten zijn mortaliteit en morbiditeit door hartvaatziekten binnen 10 jaar.*

	NNS		NNT	
	mortaliteit	morbiditeit	mortaliteit	morbiditeit
Mannen	1167	527	24,7	11,2
Vrouwen	1120	481	30,2	13,0
<b>TOTAAL</b>	<b>1143</b>	<b>503</b>	<b>27,6</b>	<b>12,1</b>

**Tabel 3.6 Berekende Levensverwachting (LE), Quality Adjusted Life Expectancy (QALE) en gezonde levensverwachting (HLE) van de populatie Nederlanders van 20 jaar en ouder per 1/1/2000, uitgesplitst naar drie groepen (aantallen x 1000).**

	Mannen				Vrouwen			
	Aantal	LE	QALE	HLE	Aantal	LE	QALE	HLE
Nieuw behandelen	124	8,25	7,72	6,63	165	8,00	7,48	6,61
Al onder behandeling	327	14,30	13,69	12,00	561	15,83	15,19	13,65
Overig	5410	30,69	30,31	28,95	5396	34,88	34,57	33,53
Totaal	5861	29,30	28,90	27,53	6122	32,41	32,07	30,98

populatie van 20 jaar en ouder. In de berekeningen is steeds aangenomen dat het risico van personen met een ware diastolische bloeddruk lager dan 90 mmHg én een ware systolische lager dan 160 mmHg met behulp van medicatie niet verkleind kan worden. De NNS kan geïnterpreteerd worden als het aantal personen dat in de populatie gescreend (en waar nodig behandeld) moet worden om in 10 jaar één geval van ziekte of sterfte aan HVZ te vermijden. De NNT kan geïnterpreteerd worden als het aantal personen dat behandeld moet worden om in 10 jaar één geval te vermijden. In beide gevallen geldt, lager is beter. In tegenstelling tot de NNS heeft de NNT geen populatiebasis. De hoogte van de NNT is, naast de effectiviteit van de interventie, mede afhankelijk van het risicoprofiel van de groep behandelden. Het is daarom geen geschikte maat voor de evaluatie van scenario's op populatieniveau. In het vervolg zal zoveel mogelijk de NNS worden gebruikt.

Tabel 3.6 bevat de Levensverwachting (LE), de Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), en de gezonde levensverwachting (HLE) die worden verwacht onder naleving van de NHG-Standaard hypertensie, uitgesplitst naar drie groepen: de nieuw behandelden, degenen die reeds onder behandeling zijn, en de overige. Degenen die onder de NHG-Standaard worden opgespoord hebben een aanzienlijk kortere levensverwachting dan de andere twee groepen. Dit komt doordat deze groep ouder is en meer kans heeft op HVZ. Opvallend is dat de groep die momenteel wordt behandeld een aanzienlijk hogere levensverwachting heeft dan de nieuw behandelden. Dit suggereert dat er discrepanties bestaan tussen de groep die NHG-Standaard Hypertensie uitselecteert en de groep die momenteel wordt behandeld.

De drie soorten levensverwachtingen hangen sterk samen. In het vervolg zal vaak de QALE als gezondheidsmaat worden gebruikt, en dan meer specifiek in de vorm van *Gewonnen QALYs*. De QALE onder de NHG-Standaard Hypertensie van de populatie is gelijk aan 30,51929. Dit is de gemiddelde QALE over alle leden van de populatie. Berekend kan worden dat onder de veronderstelling dat de 289.000 opgespoorden *niet* behandeld zouden worden de QALE gelijk is aan 30,5061. In termen van verwachte QALYs in de populatie lijkt het verschil vrij gering, namelijk  $30,51929 - 30,5061 = 0,01319$  QALYs per persoon in de algemene populatie. Wanneer dit effect echter wordt uitgedrukt in het aantal *gewonnen QALYs* als gevolg van medicatie in de totale populatie, dan is dit gelijk aan  $0,01319 * 11.983.000 = 158.056$  QALYs. Op populatieniveau correspondeert het effect van medicatie voor 289.000 mensen daarom met een winst van ruim 158.000 QALYs.

### 3.1.3 Kosten van de NHG-Standaard: uitvoering, sterfte en ziekte

De kosten van de uitvoering van de NHG-Standaard kunnen in diverse onderdelen worden opgesplitst. Allereerst zijn er de directe kosten van opsporing, aanvullend onderzoek, medicatie en controlebezoeken. Tezamen vormen dit de preventiekosten. Daarnaast zijn er indirecte kosten door sterfte en door ziekte. Sectie 2.4.1 omschrijft hoe elke kostenpost wordt berekend.

Uit Tabel 3.7 is op te maken dat de kosten van preventie van hypertensie ongeveer € 341 miljoen per jaar bedragen, oftewel ruim € 28 per persoon (van 20 jaar of ouder) per jaar. De kosten voor behandeling van hypertensie hebben hierin het grootste aandeel. De totale kosten van hartvaatziekte bedragen naar schatting € 3,75 miljard per jaar (€ 313 per persoon per jaar). De kosten van preventie maken ongeveer 9 à 10% van het totaal uit. In het vervolg zullen de kosten in "€ per persoon per jaar" (€ pp/pj) worden weergegeven. Omdat het totaal aantal personen van 20 jaar en ouder gelijk is aan 11.983.000, kunnen de macrokosten steeds berekend worden door € pp/pj te vermenigvuldigen met dit aantal (zie ook Tabel 3.7).

*Tabel 3.7 Kosten van uitvoering van de NHG-Standaard Hypertensie toegepast op de Nederlandse populatie per 1/1/2000.*

Post	Aantal (x 1000)	Kosten per jaar (M€)	Kosten per persoon per jaar (€)
<b>Opsporing &amp; behandeling</b>			
consulten voor opsporing	5203	9,4	0,79
aanvullend onderzoek	314	0,4	0,03
medicatie	1177	224,3	18,72
controlebezoeken	1177	106,8	8,91
<b>SUBTOTAAL</b>		<b>340,9</b>	<b>28,45</b>
<b>Mortaliteit</b>			
overlijden door coronaire hartziekte	276	41,5	3,47
overlijden door overige hartziekte	205	65,0	5,42
overlijden door andere oorzaken	1014	92,0	7,68
<b>SUBTOTAAL</b>	<b>1494</b>	<b>198,5</b>	<b>16,56</b>
<b>Morbiditeit</b>			
myocard infarct	259	729,0	60,84
overige CHZ	157	115,4	9,63
beroerte	303	1969,5	164,36
overige HVZ	539	397,4	33,16
<b>SUBTOTAAL</b>	<b>1257</b>	<b>3211,3</b>	<b>267,99</b>
<b>TOTAAL</b>		<b>3750,7</b>	<b>313,01</b>

## 3.2 Enkelvoudige variaties op de NHG-Standaard

Deze sectie behandelt de uitkomsten van scenario die enkelvoudige veranderingen in de NHG-Standaard aanbrengen. Explicet wordt ervan uitgegaan dat de deze varianten volledig worden nagevolgd. Achtereenvolgens worden varianten op de instroom (sectie 3.2.1), de doorstroom (sectie 3.2.2) en de criteria voor behandeling (sectie 3.2.3). De uitkomsten hiervan kunnen gebruikt worden om de succesvolle combinaties van verbetering van de standaard op te sporen. Voor elk scenario wordt kort aangegeven waaruit de verandering bestaat, wat de meest saillante uitkomsten zijn, en wat het oplevert t.o.v. de huidige standaard. Appendix A bevat de volledige uitkomsten van alle besproken scenario's.

### 3.2.1 Instroom

De instroomcriteria van de NHG-Standaard Hypertensie hebben betrekking op leeftijd in combinatie met de aanwezigheid van risicofactoren op HVZ.

De leeftijd waarboven een patiënt die de huisarts bezoekt in aanmerking komt voor een entree meting is gelijk aan 60 jaar. Onderzocht is welke gevolgen een verandering van deze leeftijd zou hebben. Hierbij is een keuze gemaakt voor grensleeftijden van 50, 55, 65 en 70 jaar (scenario's **50+**, **55+**, **65+** en **70+**). Ook is de bijdrage van de aanwezigheid van risicofactoren bestudeerd. In de NHG-Standaard komen ook personen in aanmerking met één of meer van de volgende risicofactoren: diabetes, familiare HVZ, eerdere hypertensie of HVZ, en medicamenteuze behandeling voor verhoogd cholesterol. Onderzocht is of de opsporing veel slechter zou worden indien diabetes, familiare HVZ of eerdere HVZ géén instroom criterium zouden zijn (resp. scenario's **-dia**, **-fam**, **-his**). Ook is bestudeerd of het toevoegen van andere criteria de procedure zou verbeteren. Het gaat daarbij om obesitas, roken en alcoholgebruik (resp. scenario's **+bmi**, **+roken**, **+alcohol**). Verder is gekeken wat actieve opsporing (i.t.t. het huidige case finding) zou kunnen opleveren (scenario **+actief**). Hierbij worden ook personen die wel aan de instroomcriteria voldoen maar niet de huisarts bezoeken actief benaderd voor een bloeddrukmeting. We hebben tevens het (extreme) scenario bestudeerd waarin iedere patiënt die het spreekuur bezoekt ongeacht leeftijd en risicofactoren, in aanmerking komt voor een entree meting (scenario **vrij**). Het scenario **maatwerk** gebruikt de opsporingscriteria van het Preventie Maatwerk project van de NHG (Frijling *et al*, 1998). Deze criteria zijn: meten van 60-jarigen (i.p.v. 60+ers) en meten van degenen met één of meer risicofactoren.

Tabel 3.8 bevat enkele kengetallen van de genoemde scenario's. De tabel met volledige uitkomsten staat in Appendix A. Bij een verlaging van de instroomleeftijd (**50+** en **55+**) neemt de sensitiviteit van de procedure iets toe, resulterend in een kleine verbetering van de gezondheidstoestand van de populatie (bijv. aantal gewonnen QALY's van 158.000 naar 166.000). De specificiteit is niet gerapporteerd omdat die vrijwel steeds gelijk aan 1.00 is. De kosten van opsporing en de totale kosten stijgen iets. Voor de hogere leeftijden (**65+** en **70+**) is dat effect omgekeerd.

*Tabel 3.8 Enkele kengetallen van enkelvoudige varianten op de instroomscriteria van de NHG-Standaard Hypertensie toegepast op Nederlandse populatie per 1/1/2000.*

Scenario	Sensitiviteit	Kosten opsporing (€ pp/pj)	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY (x1000)
NHG	0,40	0,79	313,01	503	158
50+	0,42	1,00	313,66	492	166
55+	0,40	0,86	313,34	519	157
65+	0,37	0,71	312,79	545	140
70+	0,33	0,65	312,54	587	121
-dia	0,40	0,77	313,31	519	154
-fam	0,36	0,60	312,68	549	146
-his	0,42	0,78	313,26	507	164
+bmi	0,44	0,91	313,43	483	177
+roken	0,42	1,14	313,66	489	175
+alcohol	0,43	1,26	313,94	495	171
actief	0,51	1,02	312,77	393	195
vrij	0,45	1,79	314,76	473	176
maatwerk	0,24	0,51	313,58	840	92

De invloed van het verwijderen van de instroomfactoren diabetes, familiaire HVZ en eerdere hypertensie is vrij gering. Door toevoeging van obesitas (**+bmi**), roken of alcoholgebruik stijgt de sensitiviteit en verbetert de gezondheidstoestand. Obesitas doet dat het meest effectief. Volgens de NHG-Standaard worden patiënten niet actief benaderd (case finding). Wanneer dat wel systematisch zou gebeuren, dan zou de sensitiviteit kunnen stijgen van 0,40 naar 0,51, en het aantal gewonnen QALYs van 158.000 naar 195.000, tegen lagere kosten. Getotaliseerd over de gehele populatie bedraagt het verschil in kosten  $(313,01 - 312,77) * 11.983.000 = € 2,88$  miljoen. Hierbij is geen rekening gehouden met de extra directe kosten voor actieve benadering, zoals porto, patiëntselectie, indirecte patiëntkosten etc, maar wel met de extra consulten en medicatie.

In het scenario **vrij** wordt van alle spreekuurbezoekers, ongeacht leeftijd of risicofactoren, eenmaal per jaar de bloeddruk gemeten. Dit is niet kosteneffectief, maar geeft wel een inschatting van het maximaal te bereiken sensitiviteit bij een vrije instroom via case finding. Het scenario **maatwerk** blijkt eveneens niet kosteneffectief. De opsporing is in dit scenario weliswaar de goedkoopste van alle beschouwde scenario's, maar relatief patiënten met een behandelbare hoge bloeddruk worden gemist. Per saldo is dat onvoordelig.

### 3.2.2 Doorstroom

Wanneer de entreeëmeting een hogere waarde geeft dan 160/95 mmHg, dan starten vervolgsbezoeken om de bloeddruk te meten. Deze sectie beschrijft de resultaten van enkele variaties op de NHG-Standaard.

Allereerst is gekeken naar een verlaging van de bloeddrukwaarde van de entreeëmeting. In plaats van het 160/95 mmHg criterium zijn als grenzen genomen: 150/90 en 140/85 (respectievelijk scenario's **E150/90** en **E140/85**). Hierdoor komt een grotere groep in aanmerking voor vervolgmetingen. Na drie vervolgmetingen komt de groep met een licht verhoogde bloeddrukwaarde in aanmerking voor twee extra vervolgmetingen. De NHG-Standaard neemt hiervoor  $95 \leq DBP < 105$  of  $SBP \geq 160$ , waarbij de bloeddruk SBP/DBP is gemiddeld over de metingen tijdens drie voorgaande bezoeken. Het scenario **V150/90** maakt de doorstroom naar de laatste twee vervolgmetingen iets groter door als criteria te nemen:  $90 \leq DBP < 105$  of  $SBP \geq 150$ . Scenario **V140/85** doet daar nog een schepje bovenop met  $85 \leq DBP < 105$  of  $SBP \geq 140$ .

Het is bekend dat de bloeddruk aan sterke fluctuaties onderhevig is. Standaard wordt de bloeddruk tweemaal per bezoek gemeten, en worden de resultaten gemiddeld. In de scenario's **uni** en **triplo** wordt de bloeddruk één resp. drie maal per bezoek gemeten. De situatie waarin de twee vervolgsbezoeken komen te vervallen is gesimuleerd met behulp van scenario **3bezoeken**. Tenslotte is ook het hypothetische scenario bestudeerd waarin de ware bloeddruk zonder meetfouten kan worden vastgesteld (**-meetfout**).

Het verlagen van het instroomcriterium voor de vervolgmetingen (**E150/90** en **E140/85**) verhoogt de sensitiviteit en de gezondheidstoestand, terwijl de specificiteit nog steeds zeer hoog is, en de positief predictieve waarde gelijk is aan 0,89. Een verklaring voor de toege-

*Tabel 3.9 Enkele kengetallen van enkelvoudige varianten op de doorstroom van de NHG-Standaard Hypertensie toegepast op Nederlandse populatie per 1/1/2000.*

Scenario	Sensitiviteit	Kosten opsporing (€ pp/pj)	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY (x1000)
NHG	0,40	0,79	313,01	503	158
E150/90	0,44	0,99	313,35	465	174
E140/85	0,47	1,21	313,09	432	179
V150/90	0,42	0,82	313,08	486	164
V140/85	0,42	0,85	313,10	486	164
uni	0,40	0,80	313,02	499	159
triplo	0,40	0,77	313,03	526	149
3bezoeken	0,41	0,69	313,07	497	160
-meetfout	0,52	0,77	312,39	392	201

nomen sensitiviteit is dat minder personen met hypertensie in deze stap onterecht uit de procedure vallen. De opsporing wordt hierdoor weliswaar kostbaarder, maar dit wordt grotendeels terugverdiend door minder ziekte, met name in het scenario **E140/85**. Een enkelvoudige verandering in de beslissing voor nog twee extra vervolgmetingen heeft een vrij gering effect (**V150/90** en **V140/85**). Dit is niet zo verwonderlijk omdat al eerder tijdens de entreestep geselecteerd is op metingen boven de 160/95 mmHg. Het één c.q. drie maal meten per bezoek (**uni** en **triplo**) heeft weinig effect op de eigenschappen van de procedure. Het verkorten van de NHG-Standaard naar maximaal drie bezoeken (**3bezoeken**) leidt, bij vrijwel gelijkblijvende kosten, tot een iets verhoogde sensitiviteit en een lichte positieve gezondheidseffecten. Het hypothetische scenario zonder meetfouten (**-meetfout**) geeft een indruk van de maximaal te behalen winst bij perfectionering van de meetmethodiek.

### 3.2.3 Criteria voor behandeling

Bij een sterk verhoogde bloeddruk, d.w.z.,  $DBP \geq 105$  of  $SBP \geq 180$  mmHg, beveelt de NHG-Standaard medicatie aan. Tussen de 160/100 en 180/105 mmHg speelt de aanwezigheid van andere risicofactoren een rol. Hieronder is het effect bestudeerd van de mogelijkheid om alle personen met een verhoogde bloeddruk  $\geq 160/100$  en  $160/95$  mmHg medicamenteus te behandelen (scenarios **I160/100** en **I160/95**). Tevens zijn de behandelcriteria van de recent verschenen CBO Consensus Hypertensie (CBO, 2000) onderzocht met het scenario **CBO**. Deze behandelcriteria zijn als volgt: onder de 60 jaar wordt altijd behandeld indien de bloeddruk gelijk of hoger is dan 160/100 mmHg. Ook wordt in deze leeftijdsgroep behandeld indien de bloeddruk gelijk of hoger is dan 140/90 mmHg én het risico op 10-jarige HVZ gelijk of hoger is dan 0,2. Patiënten van 60 jaar en ouder zonder diabetes of familiaire hypercholesterolemie worden behandeld vanaf een bloeddruk 160/90 mmHg. Voor patiënten met diabetes of familiaire hypercholesterolemie is de behandelgrens gesteld op 140/90 mmHg.

Voor degenen met bloeddrukken tussen 160/100 en 180/105 mmHg blijkt het al dan niet aanwezig zijn van risicofactoren geen invloed te hebben op de resultaten (zie Tabel 3.10). Het verlagen van de grens voor medicatie naar 160/95 heeft slechts een geringe invloed. Merk op dat eerdere stappen van de NHG-Standaard reeds een sterke selectie tot stand heeft gebracht. Dit beperkt noodzakelijkerwijs de invloed van veranderingen in de latere stappen.

*Tabel 3.10 Enkele kengetallen van enkelvoudige varianten op de behandelcriteria van de NHG-Standaard Hypertensie toegepast op Nederlandse populatie per 1/1/2000.*

Scenario	Sensitiviteit	Kosten opsporing (€ pp/pj)	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY (x1000)
NHG	0,40	0,79	313,01	503	158
I160/100	0,40	0,79	313,01	503	158
I160/95	0,43	0,79	313,10	455	168
CBO	0,40	0,79	312,71	487	156

Uit de tabel blijkt tevens dat de nieuwe CBO-behandelcriteria aantrekkelijk zijn omdat deze gezondheidswinst in NNS paren aan lagere kosten (scenario **CBO**). Bij de formulering van deze criteria is gestreefd naar een verlaging van het absolute risico op HVZ, c.q. NNS. Onze resultaten laten zien dat de ontwikkelde criteria in dit opzicht succesvol zijn. Ook blijkt dat de criteria een bescheiden verlies in QALYs teweeg brengen. Dit komt met name doordat onder de CBO-criteria relatief meer ouderen worden behandeld. Het maakt hier dus uit of de NNS of het aantal gewonnen QALYs als uitkomst wordt genomen. We merken op dat de opsporingsprocedure voorafgaand aan het toepassen van de CBO-behandelcriteria die van de NHG-Standaard is. Niet onderzocht is hoe de nieuwe opsporingsprocedure van de CBO presteert. Deze procedure wijkt op enkele kleine onderdelen af van de NHG-Standaard. De belangrijkste afwijking is dat het criterium voor vervolgmetingen lager ligt, n.l. 140/90 in plaats van 160/95 mmHg. Dit is een compromis tussen scenario's **E150/90** en **E140/85**, die eerder in sectie 3.2.2 zijn onderzocht.

### 3.2.4 Samenvatting enkelvoudige scenario's van de NHG-Standaard

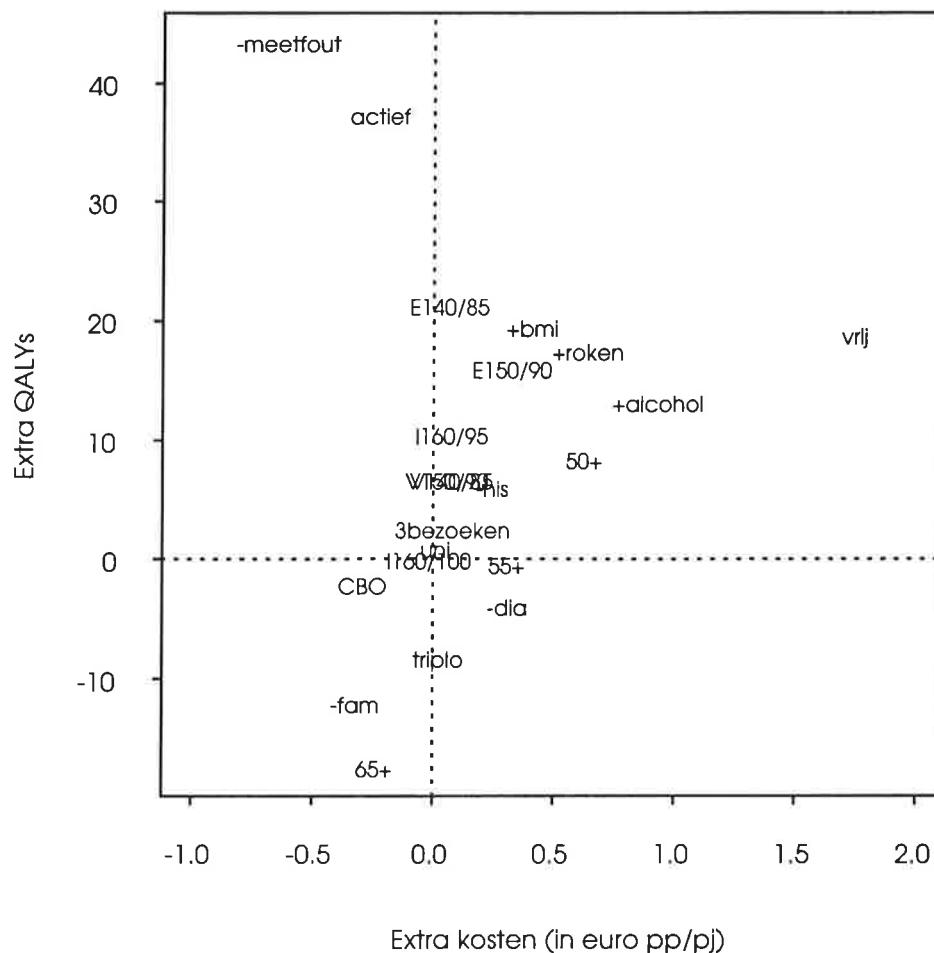
In het voorgaande zijn naast de kosten de sensitiviteit, de NNS en de QALYs van 25 scenario's gerapporteerd. Deze drie maten zijn onderling sterk gecorreleerd. Tabel 3.11 laat dit zien, en geeft ook aan dat deze maten sterk samenhangen met andere gezondheidsmaten. Een buitenbeentje hierbij is het paar NNT-maten. De NNT is als enige geen populatiemaat, en wijkt sterk af. Uit de correlatietafel blijkt dat het verhogen van de sensitiviteit van de NHG-Standaard Hypertensie doorgaans de positieve gezondheidseffecten zal vergroten.

Figuur 3.2 geeft een grafische weergave waarin, uitgaande van de NHG-Standaard, per scenario de extra QALYs zijn uitgezet tegen het verschil in de kosten. Over het algemeen geldt dat scenario's beter zijn naarmate zij meer in de linkerbovenhoek zijn geplaatst, d.w.z. relatief veel gezondheidswinst boeken bij lage kosten. Het hypothetische scenario **-meetfout** (d.w.z. indien de ware bloeddruk met één meting perfect is vast te stellen) is het meest kosteneffectief, maar dit is een niet-realisch scenario. Relatief goed scoort het scenario

*Tabel 3.11 Correlaties tussen gezondheidsmaten berekend over 25 variaties op de NHG-Standaard Hypertensie.*

	sensitiviteit	NNS mortaliteit	NNS morbidi- teit	NNT mortaliteit	NNT morbidi- teit	levensver. mortaliteit	QALY	gezon- de levensver.
sensitiviteit	1,00	-0,90	-0,96	0,18	0,18	0,95	0,97	0,96
NNS mortaliteit	-0,90	1,00	0,97	-0,26	-0,26	-0,82	-0,86	-0,81
NNS morbiditeit	-0,96	0,97	1,00	-0,29	-0,29	-0,91	-0,94	-0,92
NNT mortaliteit	0,18	-0,26	-0,29	1,00	0,99	0,18	0,19	0,24
NNT morbiditeit	0,18	-0,26	-0,29	0,99	1,00	0,18	0,19	0,24
levensverw.	0,95	-0,82	-0,91	0,18	0,18	1,00	0,99	0,98
QALY	0,97	-0,86	-0,94	0,19	0,19	0,99	1,00	0,99
gezonde levensv.	0,96	-0,81	-0,92	0,24	0,24	0,98	0,99	1,00

*Figuur 3.2 Extra QALYs tegen extra kosten t.o.v. de NHG-Standaard van 25 enkelvoudige varianten. Scenario's 70+ en maatwerk zijn niet getekend.*



**actief** (actieve opsporing) waarin de toegenomen inspanning voor opsporing en behandeling door een verminderde ziektekosten per saldo voordeliger uitvalt dan de huidige standaard.

Het vergroten van de instroom met patiënten met obesitas, die roken en of die relatief veel alcohol gebruiken leidt tot een gezondheidswinst bij extra kosten. Obesitas is van deze drie kandidaten de meest efficiënte. In het scenario **vrij** stromen alle patiënten in. Dit is een kostbare en weinig effectieve strategie. Het verlagen van de leeftijdsgrens brengt meer kosten met zich mee, maar is nauwelijks effectiever. Het verhogen ervan bespaart per saldo kosten, maar introduceert ook een verlies in de gezondheidstoestand. Het veranderen van het aantal metingen per bezoek (**trijlo**, **uni**) doet er weinig toe. Het terugbrengen van het maximaal aantal bezoeken van vijf naar drie (**3bezoeken**) levert niet veel op, maar kost ook niet veel.

Berekend kan worden dat het maximaal aantal te behalen QALYs ten gevolge van bloeddrukmedicatie gelijk is aan 856 duizend. De personen die al onder behandeling zijn nemen hiervan reeds 246 duizend voor hun rekening. Van de overgebleven 610 duizend levert toepassen van de NHG-Standaard op de restgroep 158 duizend QALYs op. Er lijkt dus nog voldoende ruimte te bestaan om verbeteringen in de NHG-Standaard aan te brengen.

Als algemeen beeld komt naar voren dat de NHG-Standaard "strengh" is in de zin dat ze nadruk legt op het elimineren van vals-positieven en het optimaliseren van de positief voor-spellende waarde. Dit gaat ten koste van de sensitiviteit, en uiteindelijk van de gezondheidstoestand. Een meer optimale procedure zal een hogere sensitiviteit moeten hebben, zonder de specificiteit en de positief voorspellende waarde al te zeer aan te tasten. Dit kan bijvoorbeeld geschieden door het vergroten van de instroom en verkleinen van het aantal bezoeken. De volgende paragraaf bespreekt een aantal alternatieven.

### 3.3 Samengestelde scenario's voor opsporing

#### 3.3.1 Opsporing

De belangrijkste winst voor een optimale opsporingsprocedure moet worden gezocht in het verhogen van de sensitiviteit. Combinaties van de vier enkelvoudige scenario's zijn onderzocht: **actief** (actieve opsporing), **E140/85** (verlaging van doorstroomgrens), **+bmi** (extra instroomcriterium  $BMI \geq 30$ ) en **3bezoeken** (maximaal drie bezoeken voor indicatiestelling).

Tabel 3.12 vat de belangrijkste kengetallen samen. Over het algemeen leveren scenario's met actieve opsporing de meeste gezondheidswinst. Aan andere kant zijn samengestelde scenario's **actief+3bezoeken** en **E140/85+3bezoeken** interessant omdat een toename in QALYs pareert aan lagere kosten. Tevens is de combinatie van **alle vier** de wijzigingen berekend.

Tabel 3.12 Samengestelde varianten op de NHG-Standaard Hypertensie toegepast op Nederlandse populatie per 1/1/2000.

Combinatiescenario	Sensitiviteit	Positief Predictieve Waarde	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY x1000
NHG	0,40	0,94	313,01	503	158
actief	E140/85	0,59	313,46	350	235
actief	+bmi	0,54	313,60	399	210
actief	3bezoeken	0,51	312,74	395	198
E140/85	+bmi	0,49	313,86	432	195
E140/85	3bezoeken	0,49	312,95	406	190
+bmi	3bezoeken	0,44	313,29	463	180
E140/85, +bmi, 3bezoeken		0,50	313,93	419	203
alle vier		0,65	313,57	315	259
stoppen		0,00	n.v.t.	314,11	0

Tabel 3.13 Samengestelde behandelvarianten van op de NHG-Standaard Hypertensie toegepast op Nederlandse populatie per 1/1/2000.

Combinatiescenario	Sensitiviteit	Positief Predictieve Waarde	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbi- teit	Gewonnen QALY x1000
NHG	0,40	0,94	313,01	503	158
E140/85 3bezoeken	0,49	0,84	312,95	406	190
E140/85+3bez+I160/100	0,53	0,80	313,26	372	215
E140/85+3bez+I160/95	0,53	0,80	313,26	372	215
alle vijf	0,74	0,78	314,93	279	312

Deze variant vindt ongeveer 2 van de 3 patiënten met een verhoogde bloeddruk, en levert daarmee ruim 100.000 extra Gewonnen QALYs op. Wel wordt de positief predictieve waarde wellicht wat laag, en is de uitvoering kostbaarder.

Ter vergelijking is ook het scenario **stoppen** doorgerekend. Hierin wordt de opsporing en behandeling van nieuwe gevallen stopgezet. Dit scenario is identiek aan dat van Tabel 3.3. Ondanks forse besparingen op de kosten voor opsporing en behandeling is deze optie duurder omdat meer sterfte en ziekte ontstaat. Het verhogen van de sensitiviteit voor het opsporen en behandelen van hoge bloeddruk leidt niet alleen tot gezondheidswinst, maar de preventie betaalt zichzelf al louter op de kosten terug.

In de genoemde varianten is er steeds vanuit gegaan dat behandeling plaatsvindt na toepassing van de *huidige* criteria voor behandeling. De volgende sectie laat het resultaat zien van een ander criterium.

### 3.3.2 Behandeling

In sectie 3.2.3 zagen we dat de invloed van enkelvoudige behandelscenario's op de uitkomst vrij gering zijn. Dit komt door het selectie-effect van eerdere stappen van de NHG-Standaard. De scenario's **I160/100** en **I160/95** zijn ook uitgerekend na toepassing van het combinatiescenario **E140/85+3bezoeken**.

Tabel 3.13 laat zien dat een verlaging van het behandelcriterium naar 160/100 mmHg (onafhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren) een behoorlijke gezondheidswinst oplevert tegen licht verhoogde kosten. Het verder verlagen van de grens naar 160/95 mmHg heeft evenwel geen toegevoegd effect.

Tenslotte, het scenario **alle vijf** (= de combinatie van **alle vier** uit Tabel 3.12 en scenario **I160/100**) vindt 3 op de 4 patiënten met ware hypertensie, en levert t.o.v. de NHG-Standaard bijna een verdubbeling in het aantal gewonnen QALYs van 158.000 QALYs naar 312.000 QALYs. We merken hierbij op dat de winst t.o.v. het scenario **alle vier** komt door het verla-

gen van het behandelcriterium. Het opsporingsdeel blijft immers ongewijzigd. Dit scenario heeft de hoogste effectiviteit, maar ook de hoogste kosten.

### 3.4 Samenvatting

Dit hoofdstuk presenteert de resultaten van een groot aantal varianten op de NHG-Standaard Hypertensie. Een belangrijke aanname hierbij in alle berekeningen is strikte naleving van de standaard en de alternatieven.

Per 1/1/2000 gebruikten naar schatting 888.000 mensen in Nederland bloeddrukverlagende medicatie. Naleving van de NHG-Standaard hypertensie levert ongeveer 289.000 nieuwe medicamenteus te behandelen gevallen op. De sensitiviteit van de NHG-Standaard is laag: 0,40 (d.w.z. het protocol spoort 60% van de personen met hypertensie niet op), terwijl de positief predictieve waarde met 0,94 hoog is (d.w.z. 6% wordt onterecht behandeld). De Numbers Needed to Treat (NNT) is gelijk aan 12,1 (d.w.z. ruim 12 mensen moeten behandeld worden om 1 geval van HVZ te vermijden), en de Numbers Needed to Screen (NNS) is gelijk aan 503 (d.w.z. 503 personen moeten gescreend worden om één geval van HVZ te vermijden). Het gemiddelde van de Quality Adjusted Life Years (QALYs) in de nieuw te behandelen groep is gelijk aan 7,72 (mannen) resp. 7,48 (vrouwen). Voor de groep die reeds onder behandeling is, is dat hoger: 13,69 resp. 15,19. Het verschil suggereert dat de nieuw opgespoorde groep hogere risico's heeft op HVZ dan de groep die reeds onder behandeling staat. Ten opzichte van de situatie waarin niemand van de nieuw opgespoorde groep behandeld wordt, is de gezondheidswinst bij strikte naleving van de NHG-Standaard in de Nederlandse bevolking gelijk aan 158.000 QALYs. De kosten voor preventie (d.w.z. opsporing en behandeling, inclusief voortgezette behandeling van de huidige groep behandelden) bedragen bijna 9% van de totale kosten, d.w.z. de kosten veroorzaakt worden door preventie van HVZ en de daaraan gerelateerde ziekte en sterfte. Per inwoner van 20 jaar en ouder bedragen de kosten van preventie ongeveer € 28 per jaar.

In totaal zijn 25 scenario's doorgerekend met een enkelvoudige verandering aan de NHG-Standaard. De belangrijkste bevindingen zijn: m.b.t. de instroom hebben vooral varianten met  $BMI \geq 30$  (obesitas) en actieve opsporing invloed. De invloed van een verandering van de leeftijdsgrens is relatief gering. Doorverwijzen na een entremeting boven 140 mmHg systolisch of 85 mmHg diastolisch levert een verhoging van de sensitiviteit, en daarmee gezondheidswinst. Het maximum aantal bezoeken kan beperkt worden van vijf naar drie zonder dat dat leidt tot een belangrijk verlies in gezondheidswinst. Verandering in het aantal metingen per bezoek maakt weinig uit, en het geïsoleerd verlagen van de behandelgrenzen levert per saldo weinig op.

Twaalf samengestelde scenario's zijn gedefinieerd door combinatie van de meest succesvolle enkelvoudige scenario's. De combinatie van verlagen van doorstroom grens naar 140/85, het verminderen naar maximaal drie bezoeken, en het gebruik van obesitas als extra instroomcriterium levert extra gezondheidswinst op tegen marginaal hogere kosten. Actief opsporen leidt in alle combinaties tot hogere gezondheidswinst, maar is duurder. Verlaging van het

behandelcriterium naar 160/100 levert gezondheidswinst op als het wordt gericht op de groep die opgespoord wordt met deze combinatie van opsporingscriteria. Wanneer dit ook nog in combinatie met actieve opsporing geschiedt, dan wordt het aantal QALYs bijna verdubbeld van 158.000 QALYs naar 312.000 QALYs. Daar tegenover staat een kostenstijging van € 1,92 per persoon in de bevolking per jaar. Iedere extra QALYs kost dan ongeveer € 149 per jaar.

## 4 Andere varianten

In hoofdstuk 3 is een aantal varianten op de NHG-Standaard onderzocht. Met behulp van deze varianten is inzicht verkregen in de wijze waarop de NHG-Standaard verbeterd kan worden. Net als hoofdstuk 3 bevat ook dit hoofdstuk resultaten. Sectie 4.1 gaat in op de wijze waarop varianten verder kunnen worden geoptimaliseerd. Daarnaast passeren enkele meer praktische zaken de revue: het nut van het herscrenen van de huidige medicatiegebruikers (sectie 4.2), de invloed van non-compliance (4.3) en de invloed van een verhoogde initiële bloeddruk (sectie 4.4). Sectie 4.5 vat de belangrijkste bevindingen samen.

### 4.1 Optimalisatie van de NHG-Standaard Hypertensie

Gezondheidswinst kan worden uitgedrukt in een groot aantal maten. Zie de eerdere secties 2.4.2 en 3.1.2. Eerder is gekozen voor twee maten, de QALY en de NNS. In hoofdstuk 3 bleek dat het verhogen van de sensitiviteit van de opsporingsprocedure een bijdrage leveren aan de gezondheidswinst in termen van QALYs en NNS. Nadere verfijning van opsporing en behandeling is mogelijk door de QALY of NNS te optimaliseren. We spreken dan van QALY-optimale of NNS-optimale procedures. Deze sectie beschrijft op welke wijze dergelijke verfijningen kunnen worden ontwikkeld.

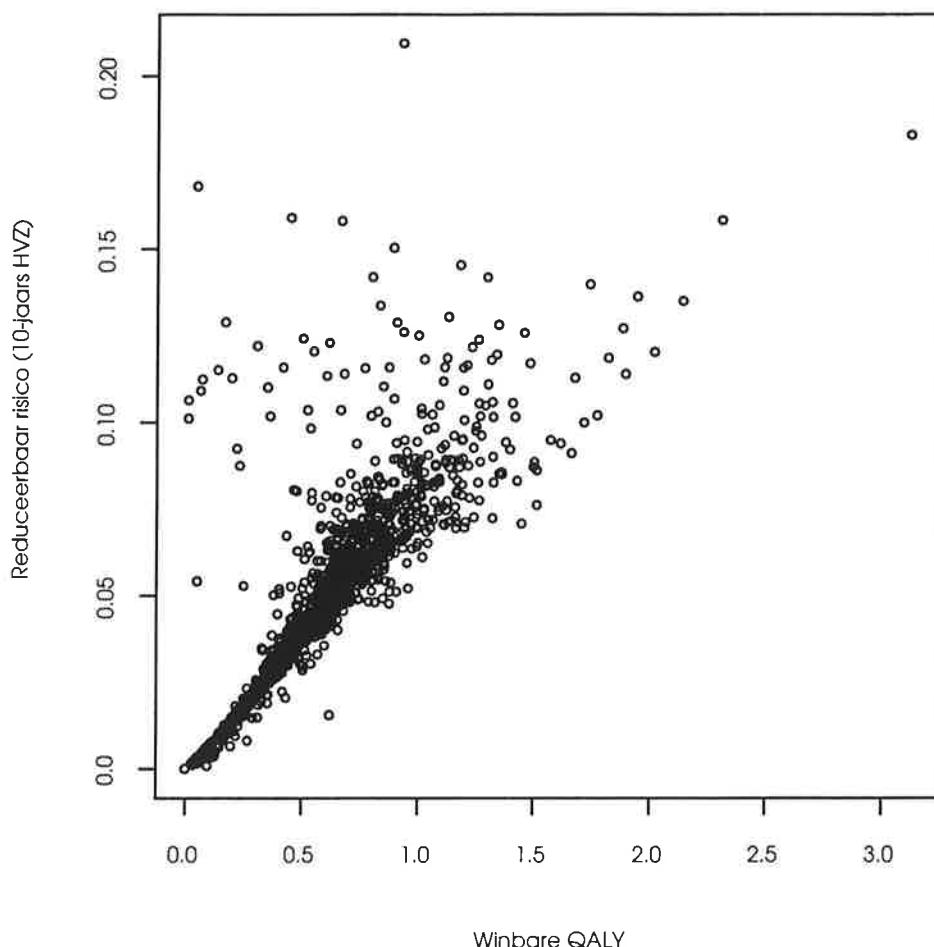
Eerst introduceren we twee nieuwe maten: de *winbare QALY* en het *reduceerbaar risico*. Beide meten de maximaal te behalen gezondheidswinst door een interventie, in ons geval van medicamenteuze behandeling van de bloeddruk. Vervolgens schatten we deze grootheden voor een steekproef van personen uit voor de Nederlandse populatie per 1/1/2000 van 20 jaar en ouder, en gebruiken we een regressiemodel om de belangrijkste voorspellers (=risicofactoren) van de winbare QALY en het reduceerbaar risico op te sporen. Door risicoprofielen te sorteren op de winbare QALY of het reduceerbaar risico kunnen combinaties geïdentificeerd worden die een maximale bijdrage leveren de QALY c.q. NNS. Een en ander wordt met een voorbeeld geïllustreerd

#### 4.1.1 Winbare QALY ( $\Delta Q$ ) en reduceerbaar risico ( $\Delta P$ )

Voor iedere persoon meten we de baten van behandeling van hoge bloeddruk met de volgende twee maten:

- $\Delta Q = \text{QALY}(\text{behandeld}) - \text{QALY}(\text{onbehandeld})$ ;
  - $\Delta P = \text{kans op HVZ in 10 jaar (onbehandeld)} - \text{kans op HVZ in 10 jaar (behandeld)}$ .
- De winbare QALY ( $\Delta Q$ ) is voor iedere persoon het verschil in QALYs tussen behandelde en onbehandelde toestand. Aangezien behandeling meestal tot doel heeft de QALY te verhogen zal  $\Delta Q$  doorgaans positief zijn. Het reduceerbaar risico ( $\Delta P$ ) is het risicoverschil op 10-jaars HVZ tussen de onbehandelde en de behandelde toestand. Wanneer behandeling het risico verkleint zal  $\Delta P$  positief zijn. De  $\Delta P$ -maat is omgekeerd evenredig aan de "NNS morbiditeit".

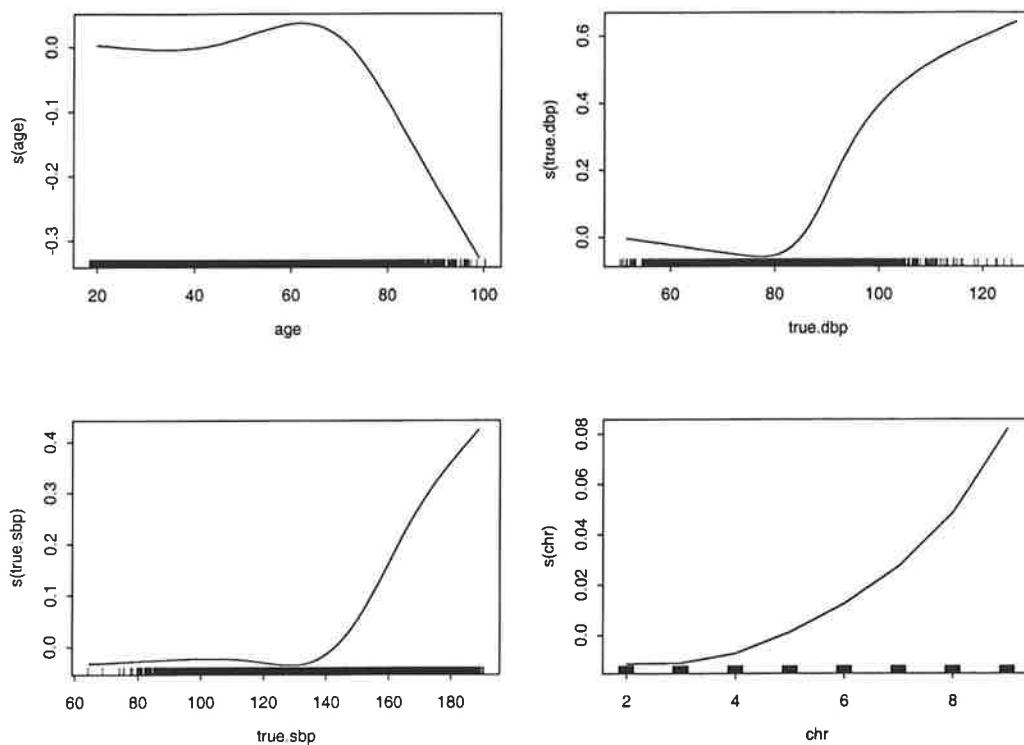
Figuur 4.1 Verband tussen winbare QALY ( $\Delta Q$ ) en reduceerbaar risico voor 10-jaars HVZ ( $\Delta P$ ) voor steekproef ( $n=11983$ ) uit Nederlandse bevolking.



Figuur 4.1 zet  $\Delta P$  uit tegen  $\Delta Q$ . De meeste observaties op de oorsprong aangezien de effecten van bloeddrukbehandeling voor alle personen met een ware DBP < 90 én ware DBP < 160 op nul waren gesteld. Over het algemeen is er een positief verband, maar voor de hogere risico's treden verschillen op. De observatie in de rechterbovenhoek betreft een 65-jarige rokende vrouw met diabetes, linkerventrikelhypertrofie en een bloeddruk van 161/102 mmHg. Voor deze vrouw is zowel in termen van QALYs als in termen van risicoreductie behandeling voor hoge bloeddruk zinvol. De observatie nabij het punt met de coördinaten X=0,0 en Y= 0,1 is afkomstig van een 86-jarige vrouw met een bloeddruk van 184/86 mmHg zonder verdere risicofactoren. Bij deze vrouw reduceert behandeling haar absolute risico op HVZ met ongeveer 0,1 (absoluut verschil), maar de behandeling verhoogt, gezien haar leeftijd, nauwelijks haar QALYs.

Bij voorkeur zouden de personen behandeld moeten worden met de hoogste  $\Delta Q$  (QALY-optimaal) of  $\Delta P$  (NNS-optimaal). Met behulp van een gegeneraliseerd additief regressiemodel (Hastie & Tibshirani, 1990) is de relatie van  $\Delta Q$  en  $\Delta P$  met persoonsfactoren achterhaald.

*Figuur 4.2 Relatie tussen  $\Delta Q$  met leeftijd(age), ware DBP(true.dbp), SBP(true.sbp) en cholesterolratio (chr) zoals gefit met behulp van de GAM-model. Op de Y-as staat steeds dezelfde herschaalde versie van  $\Delta Q$ . De lijn in de figuur geeft aan hoe het gemiddelde hiervan verandert afhankelijk van het niveau van de risicofactor.*

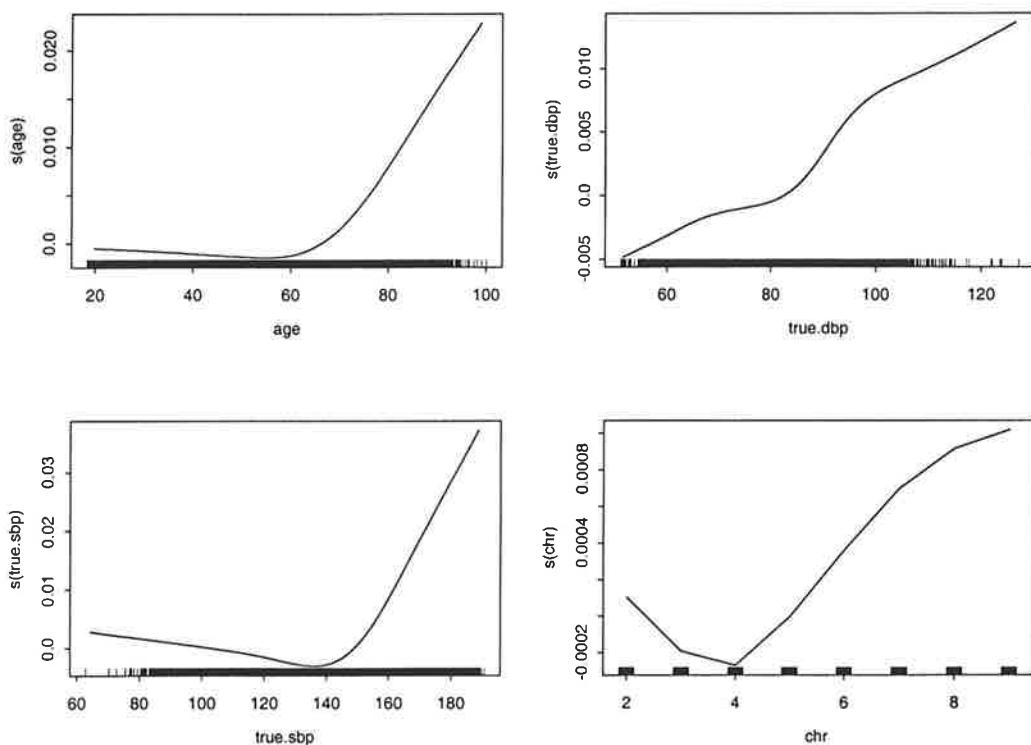


Figuur 4.2 plot de relatie van leeftijd, DBP, SBP en cholesterolratio met  $\Delta Q$ . Hierbij is tevens gecorrigeerd voor geslacht, roken, diabetes, eerder hypertensie, familiaire hypertensie, BMI, alcoholgebruik en de aanwezigheid van linkerventrikelhypertrofie.

Uit de figuur valt te lezen dat het aantal winbare QALYs als gevolg van behandeling snel zakt na het 65e levensjaar. De levensverwachting neemt af bij hogere leeftijd, waardoor ook het aandeel van het absolute aantal QALYs daarin zakt. Ook de bloeddruk hangt sterk samen met het aantal winbare QALYs. Dit is niet verwonderlijk omdat deze relatie expliciet in het model is opgenomen. Aan de hand van deze figuur kan, voor een gegeven risicotyper, een grove schatting van het  $\Delta Q$  gemaakt worden door de scores bij elkaar op te tellen. Bijvoorbeeld, een 80-jarige met een bloeddruk 160/100 en een cholesterolratio van 6 komt heeft een  $\Delta Q$  van ongeveer  $-0.1 + 0.4 + 0.18 + 0.01 = 0.49$ . Deze schatting kan nog verder versijnd worden door ook andere modelfactoren op te nemen.

Bij het beschouwen van deze relaties moeten we bedenken dat we die er zelf eerst ingestopt hebben met behulp van de Framingham risicotyperformules. Het is daarom niet verwonderlijk dat ze er dan ook weer uitkomen.

*Figuur 4.3 Relatie tussen  $\Delta P$  met leeftijd(age), ware DBP(true.dbp), SBP(true.sbp) en cholesterolratio (chr) zoals gefit met behulp van de GAM-model. Op de Y-as staat steeds dezelfde herschaalde versie van  $\Delta P$ . De lijn in de figuur geeft aan hoe het gemiddelde hiervan verandert afhankelijk van het niveau van de risicofactor.*



Voor  $\Delta P$  is een vergelijkbare analyse is uitgevoerd. Figuur 4.3 bevat de resultaten voor de niet-lineaire factoren in het model. Merk op dat het verband tussen leeftijd en het risicoverschil  $\Delta P$  door medicatie omgekeerd is aan dat voor  $\Delta Q$ . Dit komt doordat de risico's op HVZ stijgen met de leeftijd. Het te behalen absolute risicoverschil kan daarmee ook gemakkelijker

*Tabel 4.1 Bijdrage aan de voorspelling van het aantal winbare QALYs ( $\Delta Q$ ) en aan de reduceerbaar risico ( $\Delta P$ ), gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, voor medicamenteuse behandeling van hypertensie. De risicoverkleinende factoren zijn gesorteerd naar sterkte.*

Rangnummer	Risicoverkleinende factoren	
	Winbare QALYs ( $\Delta Q$ )	Reduceerbaar risico ( $\Delta P$ )
1	diastolische bloeddruk	systolische bloeddruk
2	systolische bloeddruk	diastolische bloeddruk
3	BMI	diabetes
4	diabetes	BMI
5	cholesterolratio	linkerventrikelhypertrofie
6	linkerventrikelhypertrofie	cholesterolratio
7	familiaire hypertensie	roken
8	eerdere hypertensie	alcoholgebruik
9	alcoholgebruik	familiaire hypertensie
10	rozen	eerdere hypertensie

stijgen. Het verband van DBP met  $\Delta P$  is bijna lineair.

Tabel 4.1 sorteert de risicofactoren naar de mate van belangrijkheid. Hierbij is per factor gekeken naar de bijdrage in het GAM-model, waarbij gecorrigeerd is leeftijd en geslacht. Voor  $\Delta Q$  en  $\Delta P$  blijken grotendeels dezelfde risicofactoren van belang. Aangetekend hierbij wordt dat de rangorde ook wordt bepaald door de prevalentie. Linkerventrikelhypertrofie staat daarom op een vrij lage plaats.

#### 4.1.2 Opdeling van $\Delta Q$ en $\Delta P$ naar leeftijd, geslacht en scenario

Met behulp van het in Hoofdstuk 2 ontwikkelde model is voor iedere persoon het aantal winbare QALYs ( $\Delta Q$ ) geschat. Hierbij is gebruik gemaakt van scenario **E140/85+3bezoeken** uit sectie 3.3.1. We laten hieronder zien hoe het totale volume aan  $\Delta Q$  en  $\Delta P$  kan worden opgedeeld naar leeftijd, geslacht en scenario. Een dergelijke opdeling geeft een indruk van de nog behaalbare gezondheidswinst.

Tabel 4.2 laat zien dat in de Nederlandse populatie boven de 20 jaar het maximum aantal winbare QALYs ten gevolge van de medicamenteuze behandeling van hypertensie gelijk is aan 856.100. Het aantal winbare QALYs is de winst aan QALYs indien iedereen in de populatie medicamenteus behandeld zou worden. Merk op dat deze potentiële winst zit in de behandeling van personen met ware bloeddrukken van  $\geq 160/90$  mmHg. Voor de overige leden van de populatie is immers het aantal winbare QALYs gelijk aan nul gesteld.

Van de 856.100 winbare QALYs worden er 245.900 gerealiseerd door behandeling van de huidige medicatiegebruikers. Zoals ook uit Tabel 4.2 is te lezen voegt opsporing volgens het combinatiescenario **E140/85+3bezoeken** hieraan 190.200 QALYs toe. Er blijven dan nog 419.900 winbare QALYs over, ongeveer de helft.

Opvallend is dat naar verhouding het percentage reeds gewonnen QALYs bij vrouwen aanzienlijk groter is. Tabel 4.2 suggereert dat dit met leeftijd samenhangt. Voor mannen is de grootste winst te behalen in het interval 50-70 jaar. Bij vrouwen ligt dat rond 60-80 jaar. Voor opsporing wordt tot op heden voor zowel mannen als vrouwen een leeftijds grens van 60 jaar aangehouden. Dit verklaart de relatieve achterstand van de mannen. Voor oudere personen neemt de potentiële winst in QALYs snel af door twee factoren: er zijn minder mensen in deze groepen, én ze hebben een lagere levensverwachting.

Tabel 4.3 is een vergelijkbaar overzicht voor het reduceerbaar risico. Gerapporteerd is de kansreductie  $\Delta P$  maal het aantal personen in de cel. Voor de Nederlandse populatie van 20 jaar en ouder zou een maximale reductie van  $96,84 * 1000 = 96840$  bereikt kunnen worden. Dit correspondeert met reductie van de kans op HVZ van *gemiddeld*  $96840/11.893.000 = 0,008$ , oftewel van bijna 1 procentpunt. In NNS uitgedrukt is dat 124. Dit is de kleinste mogelijke NNS bij medicamenteuze behandeling van *alle* mensen met bloeddruk hoger dan 160/90 mmHg. Ter vergelijking, de NNS van de gecombineerde groepen "huidige medicatie" + "opgespoord via scenario" is gelijk aan  $11983/(28,09+29,52) = 208$ .

*Tabel 4.2 Winbare QALYs (x 1000) naar geslacht en leeftijd voor de Nederlandse populatie bij medicamenteuze behandeling voor hypertensie.*

Leeftijd	Totaal winbare QALYs	Gewonnen door huidige medicatie	Gewonnen door scenario E140/85+3bezoeken	Rest winbare QALYs
<b>Mannen</b>				
20-24	0,1	0,0	0,0	0,1
25-29	3,5	0,0	0,0	3,5
30-34	7,4	0,0	0,0	7,4
35-39	13,4	0,9	0,2	12,4
40-44	36,9	2,3	1,1	33,5
45-49	49,4	10,8	1,9	36,7
50-54	78,4	13,8	4,3	60,3
55-59	72,5	17,4	8,9	46,1
60-64	77,6	20,6	24,1	32,9
65-69	67,1	14,3	22,8	30,0
70-74	48,5	9,9	19,5	19,1
75-79	23,1	8,2	7,8	7,1
80-84	0,0	0,0	0,0	0,0
85-89	0,0	0,0	0,0	0,0
90-94	0,0	0,0	0,0	0,0
95+	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>TOTAAL</b>	<b>474,1</b>	<b>98,0</b>	<b>88,4</b>	<b>287,6</b>
<b>Vrouwen</b>				
20-24	0,0	0,0	0,0	0,0
25-29	0,2	0,0	0,0	0,2
30-34	1,6	0,4	0,2	1,0
35-39	3,5	0,8	0,0	2,8
40-44	14,1	3,0	0,7	10,4
45-49	22,0	5,3	1,6	15,1
50-54	27,6	7,5	1,5	18,6
55-59	38,0	12,4	1,4	24,3
60-64	61,7	24,5	17,4	19,7
65-69	76,2	40,2	22,6	13,5
70-74	69,2	26,9	27,4	14,9
75-79	60,9	23,5	25,8	11,7
80-84	11,0	5,0	5,4	0,6
85-89	0,0	0,0	0,0	0,0
90-94	0,0	0,0	0,0	0,0
95+	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>TOTAAL</b>	<b>382,0</b>	<b>147,9</b>	<b>101,8</b>	<b>132,3</b>
<b>TOTAAL</b>	<b>856,1</b>	<b>245,9</b>	<b>190,2</b>	<b>419,9</b>

**Tabel 4.3 Reduceerbaar risico ( $\Delta P$ ) op 10-jaars HVZ per geslacht en leeftijd voor de Nederlandse populatie bij medicamenteuze behandeling voor hypertensie. Per cel is gerapporteerd: de risicoreductie vermenigvuldigd met het aantal personen in de cel.**

Leeftijd	Totaal mogelijke risicoreductie	Risicoreductie huidige medicatiegebruikers	Risicoreductie scenario E140/85+3bezoeken	Rest risicoreductie
<b>Mannen</b>				
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00
25-29	0,12	0,00	0,00	0,12
30-34	0,41	0,00	0,00	0,41
35-39	0,85	0,06	0,01	0,78
40-44	2,50	0,16	0,08	2,26
45-49	3,71	0,83	0,11	2,76
50-54	6,17	1,12	0,32	4,73
55-59	5,93	1,43	0,72	3,78
60-64	6,46	1,76	1,87	2,84
65-69	5,91	1,24	2,01	2,66
70-74	5,22	1,03	2,29	1,90
75-79	7,42	2,03	3,20	2,19
80-84	3,04	0,68	1,48	0,88
85-89	2,51	0,80	0,74	0,96
90-94	0,64	0,00	0,58	0,06
95+	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>TOTAAL</b>	<b>50,90</b>	<b>11,15</b>	<b>13,43</b>	<b>26,32</b>
<b>Vrouwen</b>				
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00
25-29	0,01	0,00	0,00	0,01
30-34	0,10	0,02	0,01	0,06
35-39	0,22	0,05	0,00	0,17
40-44	0,95	0,20	0,05	0,71
45-49	1,54	0,37	0,10	1,07
50-54	2,01	0,54	0,10	1,37
55-59	2,75	0,87	0,10	1,77
60-64	4,47	1,79	1,23	1,45
65-69	5,51	2,90	1,62	0,99
70-74	5,37	2,09	2,13	1,15
75-79	7,38	2,83	3,48	1,07
80-84	8,00	2,73	3,17	2,10
85-89	6,05	2,28	3,00	0,76
90-94	1,58	0,25	1,10	0,23
95+	0,01	0,01	0,00	0,00
<b>TOTAAL</b>	<b>45,94</b>	<b>16,94</b>	<b>16,09</b>	<b>12,91</b>
<b>TOTAAL (NNS)</b>	<b>96,84 (124)</b>	<b>28,09 (426)</b>	<b>29,52 (406)</b>	<b>39,24</b>

Ook hier geldt dat bij de mannen een relatief hoge risicoreductie al vanaf 50 jaar behaald kan worden. In vergelijking met Tabel 4.2 lopen de heilzame effecten van behandeling in Tabel 4.3 tot op hogere leeftijd door. De verklaring hiervoor is dat in ons model de risicoreductie proportioneel is aan het risico. Dit compenseert de afname van de aantallen in de hogere leeftijden.

#### 4.1.3 Optimalisatie

Een QALY-optimale indicatiestelling zal behandeling adviseren van personen die grote waarden op  $\Delta Q$  hebben. Om deze groep te identificeren is het inzichtelijk om  $\Delta Q$  naar risicofactoren op te splitsen.

Tabel 4.4 is een overzicht van de risicoprofielen met de gemiddeld hoogste winbare QALY. Dus, behandeling van een vrouw profiel 284 (eerste rij) levert 1,53 extra QALYs op. Aangezien de groep vier vrouwen omvat is het totaal aantal winbare QALYs gelijk aan 6,12 (=4\*1,53). Als risicofactor (kolom 'Risicofactor') is de aanwezigheid van één of meer van de

*Tabel 4.4 Top 25 van risicoprofielen met een gemiddelde hoge winbare QALY.*

Profiel	Leeftijd	Sexe	SBP mmHg	DBP mmHg	Risico- factor	$\Delta Q$ Gemiddeld	Aantal $\times 1000$	$\Delta Q$ Som	Medicatie
284	60-70	V	180-200	100-105	ja	1,53	4	6,1	•
288	60-70	M	180-200	105-130	ja	1,52	6	9,1	•
219	40-50	M	140-160	105-130	ja	1,51	1	1,5	•
262	60-70	V	160-180	105-130	ja	1,34	4	5,4	•
279	60-70	V	180-200	95-100	ja	1,23	5	6,1	•
252	60-70	V	160-180	100-105	ja	1,22	5	6,1	•
259	70-80	M	160-180	105-130	ja	1,20	1	1,2	•
207	70-80	V	140-160	95-100	ja	1,16	2	2,3	•
231	50-60	M	160-180	90-95	ja	1,15	2	2,3	•
265	60-70	M	180-200	0-90	ja	1,14	4	4,6	•
242	70-80	M	160-180	95-100	ja	1,12	2	2,2	•
266	70-80	M	180-200	0-90	ja	1,11	3	3,3	•
115	50-60	M	160-180	105-130	nee	1,09	1	1,1	•
212	60-70	M	140-160	100-105	ja	1,08	7	7,6	•
282	60-70	M	180-200	100-105	ja	1,08	1	1,1	•
244	60-70	V	160-180	95-100	ja	1,07	8	8,6	•
159	60-70	M	0-140	90-95	ja	1,07	2	2,1	
217	70-80	V	140-160	100-105	ja	1,07	1	1,1	•
240	50-60	M	160-180	95-100	ja	1,04	10	10,4	•
232	60-70	M	160-180	90-95	ja	1,03	6	6,2	•
258	60-70	M	160-180	105-130	ja	1,03	1	1,0	•
241	60-70	M	160-180	95-100	ja	1,02	6	6,1	•
213	70-80	M	140-160	100-105	ja	1,01	1	1,0	•
291	60-70	V	180-200	105-130	ja	1,00	1	1,0	•
135	60-70	V	180-200	95-100	nee	1,00	2	2,0	•

volgende kenmerken gedefinieerd: diabetes, linkerventrikelhypertrofie, BMI  $\geq 30$  of cholesterolratio  $\geq 7$ . Bijna alle genoemde profielen komen volgens de NHG-Standaard in aanmerking voor behandeling indien ze eenmaal opgespoord zijn. Een uitzondering is profiel 159 (bloeddrukken niet hoog genoeg voor behandelen). Dit zijn twee mannen, de één met een cholestorelratio van 8, de ander met diabetes en familiaire HVZ. Het is echter onwaarschijnlijk dat deze groepen daadwerkelijk worden opgespoord. Bijvoorbeeld, de mannen tussen de 50 en 60 jaar uit profiel 240 zullen slechts instromen indien ze voldoen aan de entreecriteria. Dat is slechts bij 2 van de 10 het geval.

Merk op dat in Tabel 4.4 de groepen over het algemeen erg klein zijn. Alhoewel voor het individu profijtelijk, zal het opsporen en behandelen van deze groepen op populatieniveau daarom weinig invloed hebben. Tabel 4.5 presenteert dezelfde gegevens, maar nu gesorteerd naar het totaal aantal winbare QALYs per profiel. Van deze top 25 adviseert de NHG-Standaard in vijf gevallen medicamenteuze therapie. Dit zijn over het algemeen de profielen met een hoger dan gemiddeld profijt. In de andere gevallen is de bloeddruk vaak te laag om voor behandeling in aanmerking te komen, alhoewel het wel vaak om grote groepen gaat.

*Tabel 4.5 Top 25 van risicoprofielen met de grootste bijdragen aan de winbare QALY.*

Profiel	Leeftijd	Sexe	SBP	DBP	Risico-	AQ	Aantal	nQ	Medicatie
			mmHg	mmHg	factor				
228	70-80	V	160-180	0-90	ja	0,75	41	30,6	•
87	70-80	V	160-180	0-90	nee	0,62	38	23,7	
227	60-70	V	160-180	0-90	ja	0,97	23	22,2	•
45	50-60	M	140-160	90-95	nee	0,57	39	22,2	
46	60-70	M	140-160	90-95	nee	0,70	27	18,9	
15	50-60	M	0-140	90-95	nee	0,54	33	17,8	
14	40-50	M	0-140	90-95	nee	0,41	40	16,3	
189	50-60	M	140-160	90-95	ja	0,73	21	15,3	
158	50-60	M	0-140	90-95	ja	0,80	19	15,3	
200	50-60	M	140-160	95-100	ja	0,72	21	15,1	
157	40-50	M	0-140	90-95	ja	0,55	27	14,7	
44	40-50	M	140-160	90-95	nee	0,47	31	14,7	
190	60-70	M	140-160	90-95	ja	0,87	16	13,9	
57	50-60	M	140-160	95-100	nee	0,67	19	12,8	
194	50-60	V	140-160	90-95	ja	0,59	21	12,4	
223	60-70	M	160-180	0-90	ja	0,83	14	11,7	•
83	70-80	M	160-180	0-90	nee	0,55	21	11,5	
86	60-70	V	160-180	0-90	nee	0,60	19	11,3	
163	50-60	V	0-140	90-95	ja	0,63	18	11,3	
240	50-60	M	160-180	95-100	ja	1,04	10	10,4	•
188	40-50	M	140-160	90-95	ja	0,69	15	10,3	
82	60-70	M	160-180	0-90	nee	0,63	16	10,0	
195	60-70	V	140-160	90-95	ja	0,83	12	9,9	
51	50-60	V	140-160	90-95	nee	0,48	20	9,5	
236	60-70	V	160-180	90-95	ja	0,95	10	9,5	•

Tabel 4.6 Enkele kengetallen van varianten met instroom van mannen vanaf 50 jaar.

Scenario	Sensitiviteit	Positief predictieve waarde	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY x1000
NHG	0,40	0,94	313,01	503	158
E140/85, +bmi, 3bezoeken	0,50	0,82	313,93	419	203
idem+ mannen vanaf 50	0,52	0,81	314,37	402	220
idem + actieve opsporing	0,68	0,80	314,83	308	278

De voorgaande resultaten suggereren dat bij een QALY-optimale indicatiestelling met name meer mannen vanaf 50 jaar zullen moeten instromen. Daarnaast zijn met name de bloeddruk, BMI, diabetes, cholesterolratio en linkerventrikelhypertrofie binnen beide benaderingen de belangrijkste risicoverkleinende factoren.

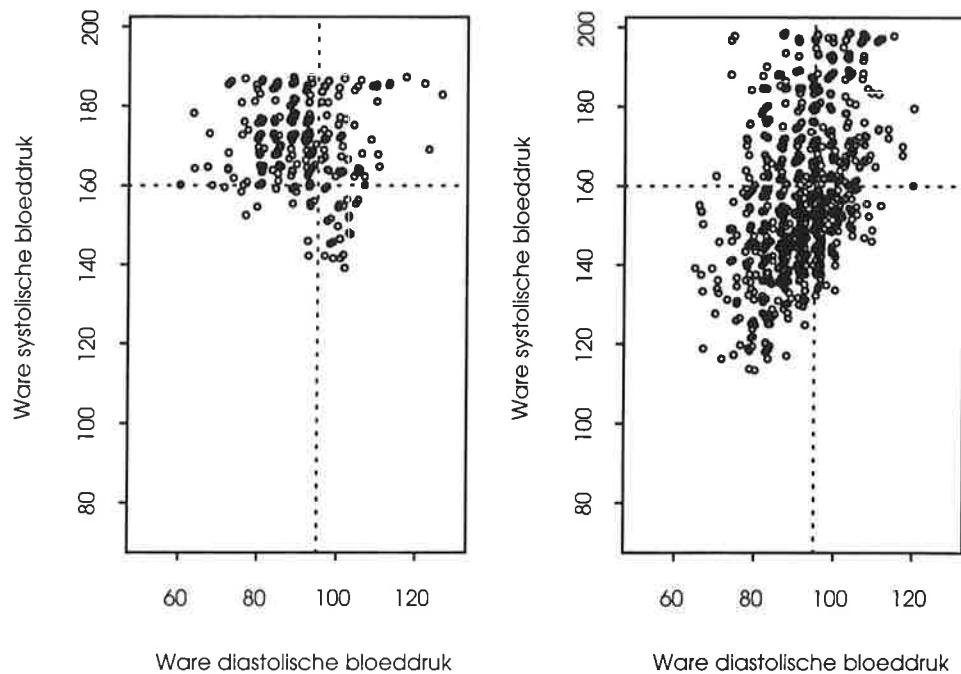
Voor verdere optimalisatie is het scenario **E140/85+bmi3bezoeken** uit Tabel 3.12 aangepast door de instroomleeftijd van mannen te verlagen van 60 naar 50 jaar. Het resultaat is te vinden in Tabel 4.6. De aanpassing draagt ongeveer 17.000 extra gewonnen QALYs bij, oftentimes van het scenario **NHG** 62.000 extra QALYs. In deze variant wordt op populatiebasis per gewonnen QALY per jaar voor ongeveer  $(314,37 - 313,01) * 11983 / (220 - 158) = € 262$  aan extra kosten gemaakt. Ter vergelijking, preventie van HVZ via behandeling van cholesterolserum met statines kost ongeveer € 18.000 per gewonnen QALY (rapport hoes/grobbe/van hout). Wanneer dit scenario verder wordt uitgebred met actieve opsporing, dan stijgt het aantal gewonnen QALYs naar 278.000. De winst in NNS (van 419 naar 402) is echter relatief gering.

Deze sectie heeft laten zien dat aan de hand van de winbare QALY ( $\Delta Q$ ) het mogelijk is factoren op te sporen die een verdere bijdrage leveren aan het aantal QALYs dat het scenario oplevert. Optimalisatie van de NNS gaat analoog aan de hand van  $\Delta P$ . Nadere verfijning in de gevonden varianten kunnen op een vergelijkbare wijze worden aangebracht.

## 4.2 Herscreenen van de huidig behandelten

In alle varianten die tot nu toe zijn bestudeerd, is de groep die reeds onder medicamenteuze behandeling staat buiten beschouwing gelaten. Dit is conform de instroomcriteria van de NHG-Standaard Hypertensie, waar immers reeds bekende patiënten niet opnieuw hoeven te worden opgespoord. Sectie 3.1.1 maakt duidelijk dat het hier gaat om ongeveer 888.000 mensen, oftewel 7,4% van de populatie van 20 jaar en ouder. In die sectie is tevens te lezen dat strikte naleving van de huidige NHG-Standaard 289.000 extra gevallen uit de restgroep oplevert, zodat het totaal aantal te behandelen personen in de populatie daarmee gelijk wordt aan 1,18 miljoen (9,8% van de populatie).

*Figuur 4.4 Bloeddruk van personen opgespoord onder strikte naleving van de NHG-Standaard (links, n=289.000) en bloeddruk (incl. behandel effect van 10/5 mmHg) van huidige medicatiegebruikers (rechts, n=888.000).*



Door het gebruik van deze systematiek kan het totaal aantal behandelden slechts stijgen t.o.v. het huidige aantal. Het is uiteraard ook interessant om te bestuderen of een efficiencyverhoging bereikt kan worden door besparing op behandeling in de groep van huidige medicatiegebruikers. Niet alleen willen we hiermee rekening houden met de natuurlijke uitstroom uit de groep behandelden, en maar ook met eventuele afwijkingen in de naleving van de NHG-Standaard.

Ons initiële uitgangspunt is dat de groep met huidig behandelde bloeddruk tot stand gekomen is door naleving van de NHG-Standaard in het verleden. In dat geval is te verwachten dat ongeveer 94% van degenen die nu behandeld worden voor hypertensie onbehandeld een verhoogde bloeddruk zouden hebben (NB. De 94% correspondeert met de positief voorspellende waarde uit sectie 3.1.1). Indien we nu veronderstellen dat het effect van behandeling gemiddeld gelijk is aan 10 mmHg systolisch en 5 mmHg diastolisch, dan kunnen we dit effect bij de bloeddruk van de behandelden optellen, en het percentage terecht behandelden uitrekenen. Het resultaat hiervan is gelijk aan 55%, hetgeen niet in de buurt komt van 94%. Bij een (absurd groot) verondersteld behandel effect van 20 mmHg systolisch en 10 mmHg diastolisch zou het percentage terecht behandelden stijgen naar 77%.

Figuur 4.4 illustreert dit resultaat. Links staat de ware bloeddrukverdeling van de 289.000 personen (uit de groep die niet behandeld wordt) aangegeven die worden opgespoord onder strikte naleving van de NHG-Standaard (zie sectie 3.1.1). De rechterfiguur geeft de ware

**Tabel 4.7 Vergelijking van scenario NHG (uit sectie 3.1) met het scenario Herscreening waarin de groep huidig behandelden wordt terugverwezen naar de open populatie en tezamen met de rest van de populatie opnieuw zouden worden gescreend met behulp van de NHG-Standaard.**

Scenario	Sensitiviteit	Positief Predictieve Waarde	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY x1000
NHG	0,40	0,94	313,01	503	158
Herscreening	0,46	0,94	300,70	333	310

bloeddruk inclusief een verondersteld 10/5 mmHg behandeleffect weer van degenen die bloeddrukverlagende medicatie gebruiken. Te zien is dat, door het bijtellen van het behandeleffect van 10 mmHg, het plafond van de systolische bloeddruk voor de huidige behandeldgroep hoger ligt. Ondanks de bijtelling van 10/5 mmHg verschilt de vulling in het linkerbeneden kwadrant aanzienlijk. Er blijken veel normale bloeddrukken onder de groep behandelden voor te komen. Een deel hiervan kan het gevolg zijn van een goede instelling op de medicatie. Het is echter onwaarschijnlijk dat dat voor een grote groep geldt omdat anders het gemiddeld behandeleffect te zeer gaat afwijken van hetgeen bekend is uit de literatuur, namelijk 10-12 mmHg voor de SBP en 5-6 mmHg voor de DBP (MacMahon & Rodgers, 1994).

Er bestaat dus een verschil tussen hetgeen verwacht wordt onder de naleving van de NHG-Standaard en de praktijk. Een mogelijke verklaring is dat de naleving van de NHG-Standaard in het verleden slecht was, waarbij te snel bloeddrukverlagende middelen zijn voorgeschreven. Mogelijk zijn er daarnaast te weinig of geen controlebezoeken uitgevoerd, waardoor de uitstroom afneemt. Hoe het ook zij, de resultaten laten zien dat naast het protocol zelf, de uitvoering ervan in belangrijke mate de uitkomst mede bepaalt.

Hoeveel van de huidige patiënten zouden opnieuw behandeld worden als zij 'vers' zouden instromen? En weegt een besparing op geneesmiddelen op tegen extra kosten voor opsporing en een eventueel verlies aan gezondheid? En is het mogelijk om dezelfde gezondheidswinst te bereiken door minder te behandelen? Een eenvoudige truc om deze vragen te beantwoorden is om alle huidige medicatiegebruikers te laten instromen alsof zij geen medicatie zouden gebruiken. Net als eerder wordt de onbehandelde bloeddruk bij deze groep geschat door de behandelde bloeddruk te verhogen met 10/5 mmHg.

Tabel 4.7 vergelijkt het scenario **Herscreening** met het scenario **NHG**. Van de 888.000 personen huidige behandelden komen na herscreening volgens de NHG-Standaard nog maar 271.000 personen (95.000 mannen en 176.000 vrouwen) in aanmerking voor medicatie, d.w.z. nog geen één op drie. Dit bevestigt het beeld uit Figuur 4.4. In vergelijking met het scenario **NHG** is de sensitiviteit hoger omdat de te screenen populatie is uitgebreid met personen met hoge risico's die medicatie gebruikten (de opsporingsprocedure zelf verandert immers niet).

*Tabel 4.8 Onderverdeling van de kosten van scenario's NHG en Herscreening.*

Post	NHG	Herscre- ning
	per persoon per jaar (Euro)	
<b>Opsporing &amp; behandeling</b>		
consulten voor opsporing en indicatie	0,79	1,15
aanvullend onderzoek	0,03	0,06
medicatie	18,72	8,92
controlebezoeken	8,91	4,25
Subtotaal	28,45	14,38
<b>Mortaliteit</b>		
overlijden door coronaire hartziekte	3,47	3,51
overlijden door overige hartziekte	5,42	5,47
overlijden door andere oorzaken	7,68	7,68
Subtotaal	16,56	16,66
<b>Morbiditeit</b>		
myocard infarct	60,84	61,35
overige CHZ	9,63	9,82
beroerte	164,36	165,09
overige HVZ	33,16	33,40
Subtotaal	267,99	269,66
<b>TOTAAL</b>	<b>313,01</b>	<b>300,70</b>

Tabel 4.8 laat zien dat belangrijke besparingen kunnen voortkomen uit lagere kosten voor medicatie en controle. Het totaal aantal medicamenteus te behandelen patiënten is onder herscreening met de NHG-Standaard gelijk aan 289.000 (nieuwe instroom) + 271.000 (huidige medicatie) = 560.000. Dit is lager dan het huidige aantal van 888.000. De besparingen op medicatie wegen op tegen hogere uitgaven voor opsporing, sterfte en ziekte. De kosten zakken met 313,01-300,70 = € 12,31 per persoon/per jaar. Op populatiebasis is dat gelijk aan ruim € 147 miljoen per jaar.

De groep "nieuw behandelden" (n=289.000) en de groep "doorbehandelden"(n=271.000) hebben nu ongeveer gelijk risico's. Tabel 4.9 is een uitbreiding op Tabel 3.6. De QALE van de groep huidig behandelden als totaal gelijk is aan 14,63. Na herscreening splitst deze groep in twee delen: één deel wordt gewoon doorbehandeld (n=271.000, QALE=7,85), en één deel stopt met behandeling (n=617.000, QALE=17,61 als zij niet meer behandeld worden). De QALE van de "doorbehandelden" en de "nieuw behandelden" zijn nu vergelijkbaar (7,85 om 7,59). Dit duidt erop dat beide behandelgroepen nu ongeveer gelijke risico's hebben.

Tabel 4.9 Onderverdeling van de QALE naar behandelgroepen in het scenario Herscreening.

	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	Aantal	QALE	Aantal	QALE	Aantal	QALE
Nieuw behandelen	124	7,72	165	7,48	289	7,59
Huidige medicatie	327	13,69	561	15,19	888	14,63
blijven behandelen	95	8,88	176	7,29	271	7,85
stoppen behandelen	232	15,66	385	18,80	617	17,61
Overig (niet behandelen)	5410	30,31	5396	34,57	10806	31,09
Totaal	5861	28,90	6122	32,07	11983	30,52

Het aantal gewonnen QALYs in Tabel 4.7 is niet goed vergelijkbaar met dat in eerdere tabellen omdat nu de gewonnen QALYs van de groep onder behandeling worden meegeteld. In totaal zijn er naar schatting in de populatie 856.100 winbare QALYs. Het aantal gewonnen QALYs bij de medicamenteuze behandeling van 888.000 patiënten bedraagt 245.900. Na herscreening van deze groep resteren er 271.000 personen, die na behandeling samen goed zijn voor 152.400 QALYs. Het niet behandelen van de resterende 617.000 personen zorgt voor een gezondheidsverlies van 93.600 QALYs. De behandeling van 289.000 nieuw opgespoorde patiënten resulteert echter in een gezondheidswinst van 157.600 QALYs. De totale gezondheidswinst van behandeling van 560.000 patiënten is dus gelijk aan 310.000 QALYs. In vergelijking met de huidige situatie (888.000 patiënten behandelen voor een winst van 245.900 QALYs) is dat efficiënter. Zie Tabel 4.10.

We concluderen dat strikte naleving van de NHG-Standaard plus herscreening van de huidige gebruikers volgens dit protocol aanzienlijk goedkoper is dan voortzetting van de huidige praktijk. Het verminderen van de 888.000 behandelden naar 271.000 gaat gepaard met een gezondheidsverlies van 93.600 QALYs. Aan de andere kant zou van het uitgespaarde geld veel meer QALYs gekocht worden dan huidige 93.600. We tekenen hierbij aan dat steeds is uitgegaan van opsporing en behandeling volgens de NHG-Standaard Hypertensie. Wanneer

Tabel 4.10 Gewonnen QALYs naar behandelgroepen (x 1000).

Huidige situatie	Na (her)screening volgens NHG-Standaard		
	Geen medicatie	Wel medicatie	
Geen medicatie	452,5 (n=10806)	157,6 (n=289)	610,1 (n=11095)
Wel medicatie	93,6 (n=617)	152,4 (n=271)	245,9 (n=888)
	546,1 (n=11423)	310,0 (n=560)	856,1 (n=11983)

tevens gebruik wordt gemaakt van een variant met hogere sensitiviteit (zie hoofdstuk 3), dan zal de efficiencywinst hoger uitvallen.

### 4.3 Non-compliance

Bij de simulatie van de scenario's in Hoofdstuk 3 is er steeds van uitgegaan dat de NHG-Standaard en de varianten daarop worden nageleefd. In de praktijk is dat niet altijd het geval. Het gevolg hiervan is dat de beoogde gezondheidswinst niet wordt behaald, en dat de kosten hoger dan geschat uitvallen. Deze sectie gaat nader in op de invloed van non-compliance.

We onderscheiden twee vormen van non-compliance. De eerste vorm is *patiënt non-compliance*: de patiënt neemt de voorgeschreven medicatie niet in, komt niet opdagen, hecht geen belang aan preventie, vindt het te kostbaar, etc. Een tweede vorm is *arts non-compliance*: de arts laat andere dan de bedoelde patiënten instromen, houdt zich niet aan behandelprotocol, bewaakt de medicatie onvoldoende, laat te weinig mensen uitstromen, etc. Patiënt noncompliance leidt altijd tot een te laag percentage behandelden, terwijl arts non-compliance leidt tot teveel (indien bijvoorbeeld onvoldoende patiënten uitstromen) of te weinig behandelden (indien bijvoorbeeld strengere criteria gebruikt worden).

Bij patiënt non-compliance vorm is de verminderde sensitiviteit het voornaamste probleem. Bij toenemende non-compliance wordt het moeilijker om de juiste groep op te sporen en te behandelen. Het effect hiervan is bestudeerd door van de groep die onder de NHG-Standaard voor behandeling in aanmerking zou komen willekeurig een percentage 'terug te plaatsen' naar de groep die niet behandeld wordt. Deze gevallen zijn berekend voor percentages variërend tussen de 10% tot 70%.

Tabel 4.11 laat zien dat de sensitiviteit en het aantal gewonnen QALYs sterk afnemen naarmate meer patiënt non-compliance plaatsvindt. Ook stijgt de NNS sterk. Kosten worden hoger omdat de uitgaven aan extra sterfte en ziekte hoger zijn dan de uitgespaarde kosten

*Tabel 4.11 Onderbehandeling: Resultaten van non-compliance varianten waarin een percentage van de te behandelen patiëntengroep willekeurig wordt teruggeplaatst naar de groep niet behandelden, bij opsporing en behandeling volgens de NHG-Standaard.*

% Non-compliance	Sensitiviteit	Positief predictieve waarde	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY x1000
0%	0,40	0,94	313,01	503	158
10%	0,36	0,93	313,27	570	140
20%	0,31	0,93	313,34	639	122
30%	0,28	0,93	313,57	715	109
40%	0,25	0,92	313,75	795	99
50%	0,20	0,92	313,95	986	81
60%	0,16	0,93	313,95	1175	68
70%	0,12	0,92	314,19	1586	48

**Tabel 4.12 Overbehandeling: Resultaten van non-compliance varianten waarin een percentage van de niet behandelde groep aan de behandelgroep wordt toegevoegd, bij opsporing en behandeling volgens de NHG-Standaard.**

% Non-compliance	Sensitiviteit	Positief predictieve waarde	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY x1000
0 %	0,40	0,94	313,01	503	158
1%	0,41	0,68	315,22	488	163
2%	0,42	0,57	316,85	479	168
3%	0,42	0,47	319,12	475	171
4%	0,43	0,41	321,24	456	182
5%	0,43	0,36	322,94	442	188
6%	0,44	0,33	324,77	424	195
7%	0,45	0,30	326,90	414	203

voor medicatie en controle. Het percentage non-compliance kan zowel het gevolg zijn van non-compliance van de patiënt als van de arts die een ingezet traject niet afmaakt.

Analoog hieraan kan het effect van het type non-compliance dat leidt tot overbehandeling in kaart worden gebracht door van de niet behandelde groep een aantal personen willekeurig aan de behandelgroep toe te wijzen. Hierdoor zal het effect van behandeling verwateren door menging met personen met laag risico. Het percentage dat aan de behandelgroep wordt toegewezen varieert tussen de 1% en 7%.

Tabel 4.12 bevat de resultaten. Opvallend is de sterke daling van de positief voorspellende waarde. In sectie 4.2 vonden we dat het percentage met hypertensie in de groep die momenteel onder behandeling staat ongeveer 55% is. Dit correspondeert met een mengpercentage van 2%. De totale kosten stijgen sterk, met name omdat de extra kosten voor medicatie en controle niet worden terugverdiend door verminderde sterfte en ziekte. Het aantal QALYs stijgt door behandeling weliswaar, maar dit positieve gezondheidseffect wordt duurbetaald. Eerder zijn varianten besproken die dezelfde gezondheidswinst opleveren tegen aanzienlijk lagere kosten.

Beide vormen kunnen uiteraard ook tegelijkertijd optreden. Uit de voorgaande analyses concluderen we dat non-compliance van grote invloed is op de kosteneffectiviteit van de procedure. Non-compliance kan een sterke reductie van de te behalen gezondheidswinst tot gevolg hebben (bij onderbehandeling), of kan leiden tot een forse kostenstijging tegenover een relatief kleine gezondheidswinst (bij overbehandeling). Uit het oogpunt van kosteneffectiviteit is het daarom van groot belang de compliance van de procedure waar mogelijk te bevorderen. In de praktijk zal dit niet eenvoudig zijn. Van der Weijden et al. (1999) onderzochten de implementatie van de cholesterol standaard onder huisartsen. Ondanks een fors implementatie-programma was er geen verbetering in performance. Het type sensitiviteitsanalyses zoals dat in deze paragraaf is gebruikt geeft enig houvast met welk efficiencyverlies lagere compliance gepaard gaat.

#### 4.4 Leeftijdsafhankelijk effect van behandeling

Het effect van behandeling op het risico op HVZ is gebaseerd op een effectfactor voor elk eindpunt (zie sectie 2.3.3). Meer specifiek: Het risico op HVZ onder gebruik van bloeddrukverlagende medicatie is gelijk aan het onbehandelde risico maal de effectfactor. Tot dusverre is aangenomen dat deze effectfactor (of relatief risico) onafhankelijk is van het risicoprofiel. Mahon & Rodgers (1994) vonden dat de proportionele risicoreductie bij behandeling voor verschillende bloeddrukniveaus vergelijkbaar is, zodat de effectfactor niet afhangt van de bloeddruk zelf. Uit de recente meta-analyse naar de effectiviteit van behandeling van hypertensie van Azar et al. (2000) blijkt echter ook dat het relatief risico op HVZ kan samenhangen met leeftijd. In deze sectie zal worden nagegaan wat de invloed op de uitkomsten is wanneer met deze bevinding rekening wordt gehouden.

Tabel 4.13 Effectfactoren voor eindpunten van de Framingham formules (Anderson, 1991a, Tabel 1 en 2). Ontleend aan Azar et al. (2000).

Eindpunt	Effectfactor	<60 jaar	> 60 jaar
CHDD	0.857	0.97	0.75
CVDD	0.803	0.83	0.75
CHD	0.838	0.87	0.81
MI	0.838	0.85	0.88
STROKE	0.657	0.68	0.64
CVD	0.775	0.81	0.75

Azar et al. (2000) splitsen het relatief risico op HVZ naar personen van (gemiddelde) jonger dan 60 jaar en ouder dan 60 jaar. Tabel 4.13 bevat effectfactoren voor de zes eindpunten. Voor vrijwel alle eindpunten geldt dat behandeling van hoge bloeddruk bij ouderen een groter effect heeft, d.w.z. een lagere effectfactor. Een uitzondering is MI (niet fataal hartinfarct). De gemiddelde leeftijd van de onderzochte groepen bedraagt resp. 50,4 en 71,3 jaar. Met behulp van lineaire interpolatie is voor elke leeftijd een het leeftijdsspecifiek risico op elk van de eindpunten berekend. Vervolgens zijn op basis van de NHG-Standaard alle uitkomsten opnieuw berekend.

Tabel 4.14 vergelijkt de resulterende incidentieschattingen per jaar van het scenario NHG met dat met een leeftijdsafhankelijk relatief risico. Hieruit blijkt dat de sterfte aan CHZ omlaag gaat met 427 personen per jaar, terwijl de sterfte aan andere HVZ stijgt met 16

Tabel 4.14 Geschatte incidentie per jaar onder een constant relatief risico (scenario NHG) en een leeftijdsafhankelijk relatief risico (scenario RRLeeftijd).

Scenario	STERFTE			ZIEKTE			
	door CHZ	andere HVZ	niet HVZ	MI	overige CHZ	Beroerte	Overige HVZ
NHG	27564	20453	101371	25932	15653	30266	53888
RRLeeftijd	27137	20469	101371	26035	15614	30148	53872
VERSCHIL	427	-16	0	-103	39	118	16

Tabel 4.15 Vergelijking van scenario NHG (uit sectie 3.1) met het scenario RRLeeftijd waarin het effect van medicamenteuze behandeling afhankelijk is leeftijd.

Scenario	Sensitiviteit	Positief Predictieve Waarde	Kosten totaal (€ pp/pj)	NNS morbiditeit	Gewonnen QALY x1000
NHG	0,40	0,94	313,01	503	158
RRLeeftijd	0,40	0,94	312,52	420	174

personen. Het aantal gevallen met MI stijgt met 103 terwijl het aantal beroerten met 118 zakt. Met name het verschil in sterfte door CHZ valt op. De resultaten zijn conform de verwachting volgens Tabel 4.13. Het merendeel van de behandelde is ouder dan 60 jaar. Per saldo komt het scenario RRLeeftijd daarom gunstiger uit.

Tabel 4.15 bevat de belangrijkste kengetallen van beide scenario's. Er zijn uiteraard geen verschillen in sensitiviteit en positief predictieve waarde omdat opsporing en behandeling onder beide scenario's exact gelijk is. Het scenario **RRLeeftijd** levert meer gezondheid en minder kosten op. De kostendaling komt met name tot stand door het lagere aantal relatief dure beroerten. Deze compenseert ruimschoots hogere kosten door de stijging in niet-fatale infarcten. Daarnaast draagt de behoorlijke lagere sterfte door CHZ bij aan zowel de kostendaling als de gezondheidstoename.

De analyse laat zien dat het uitgaan een constant relatief risico hier leidt tot een (conservatieve) onderschatting van de effectiviteit van de procedure. We verwachten dat dit bij de andere door ons onderzochte scenario's ook het geval zal zijn, wellicht met uitzondering van de scenario's waarin veel jonge mensen met relatief lage risico's instromen. Dit type scenario's is echter toch al minder effectief, en zal om die reden vaak al niet worden geprefereerd.

#### 4.5 Verhoogde initiële bloeddruk

Soms lijkt de bloeddruk na verloop van tijd spontaan te zakken. Zo vond Brueren (1997) gedurende tien bezoeken bij een groep patiënten een dalende trend in zowel systolische en diastolische bloeddruk. Met name de verschillen tussen meting 1 en meting 2 zijn groot (8.5 mmHg systolisch en 4.5 mmHg diastolisch). Deze verschillen zijn statistisch significant, maar de verschillen tussen latere metingen zijn dat niet.

Brueren constateerde al dat het gevonden verschil tussen de ingangs- en tweede meting deels verklaard kan worden door regressie naar het gemiddelde. Hieronder gaan we hierop dieper in. De ingangsmeting is gebruikt om personen te selecteren. Vervolgmetingen zijn alleen uitgevoerd voor de groep met de verhoogde bloeddruk, d.w.z. hoger dan 160 mmHg systolisch of 95 mmHg diastolisch. We noemen dit hieronder de *ingestroomde groep*. De gemiddelde bloeddruk op tijdstip 2 is lager door het gelijktijdig optreden van de twee volgende factoren:

- Een deel van de ingestroomde groep heeft een normale ware bloeddrukwaarde, maar had tijdens de ingangsmeting *bij toeval* een verhoogde bloeddruk. Wanneer deze personen op

*Tabel 4.16 Gemiddelde bloeddruk van de wel ingestroomde groep versus de niet-ingestroomde groep.*

	SBP			DBP		
	tijdstip 1	tijdstip 2	verschil	tijdstip 1	tijdstip 2	verschil
wel ingestroomd	164,9	156,9	8,0	95,2	91,0	4,2
niet ingestroomd	122,0	122,5	-0,5	75,8	76,0	-0,2
<b>TOTAAL</b>	<b>126,5</b>	<b>126,3</b>		<b>77,8</b>	<b>77,7</b>	

tijdstip 2 opnieuw gemeten worden, dan zullen zij een gemiddeld lagere bloeddruk hebben.

- Een deel van de niet-ingestroomde personen heeft een verhoogde ware bloeddruk, maar had tijdens de ingangsmeting *bij toeval* een bloeddruk lager dan de grenswaarde. Wanneer deze personen opnieuw gemeten zouden zijn, dan zouden zijn een gemiddeld hogere bloeddruk hebben.

De ingestroomde groep wordt wel verder meegenomen, de tweede niet. Per saldo zal het gemiddelde voor de ingestroomde groep die is gemeten op tijdstip 2 zakken. Het gevonden verschil tussen tijdstip 1 en 2 weerspiegelt dus geen werkelijke bloeddrukdaling, maar is louter veroorzaakt door de selectie op tijdstip 1. Dit fenomeen staat bekend als regressie naar het gemiddelde.

Om te kijken of regressie naar het gemiddelde het verschil van 8,5 resp. 4,5 mmHg kan verklaren is een eenvoudige simulatiestudie uitgevoerd. Voor de eerder gebruikte steekproef van 1% uit de Nederlandse populatie per 1/1/2000 zijn bloeddrukmetingen op twee tijdstippen (duplometing per tijdstip) gesimuleerd, gebruikmakend van het bloeddrukmodel uit sectie 2.2.2. Vervolgens is aan de hand van meting 1 is de groep ingedeeld in 'wel ingestroomd' (meting 1 hoger dan 160 of 95 mmHg) en 'niet ingestroomd'.

Tabel 4.16 bevat de gemiddelde bloeddruk voor elk van de groepen op beide tijdstippen. Van de ingestroomde groep zakt het gemiddelde van de gemeten bloeddruk met 8,0 resp. 4,2 mmHg. Van de niet ingestroomde groep stijgt deze iets (0,5 resp. 0,2). Ook dat is conform de verwachting. Voor beide groepen gecombineerd verandert er echter niet veel. De verschillen in de rij TOTAAL liggen binnen de simulatiemarges. De conclusie is dat, bij een gelijkblijvende ware bloeddruk, de gevonden afname van 8,5 resp. 4,5 mmHg vrijwel volledig verklaard kan worden door regressie naar het gemiddelde.

Wanneer men niet de aanname van constante ware bloeddruk wenst te maken, dan is de invloed van een verhoogde initiële bloeddruk op de NHG-Standaard te onderzoeken door bij iedere bloeddruk van de entreemeting een aantal mmHg (bijvoorbeeld 5 of 10 mmHg) op te tellen. Vervolgens kan de NHG-Standaard op deze gegevens toegepast worden. Merk op dat deze werkwijze equivalent is aan het verlagen van criteriumwaarde van de entreemeting. Twee van dergelijke scenario's (t.w. E150/90 en E140/85) zijn reeds onderzocht in sectie 3.2.2. De resultaten daarvan kunnen dus ook gebruikt worden om te voorspellen wat er zou

gebeuren bij een hogere initiële bloeddruk. Beide scenario's leidden tot een verbetering van de sensitiviteit en een verhoging van de gezondheidswinst.

#### 4.6 Samenvatting

Sectie 4.1 introduceert twee maten voor nadere optimalisatie van scenario's: de winbare QALY ( $\Delta Q$ ) en het reduceerbaar risico ( $\Delta P$ ). De eerste maat kan gebruikt worden om het aantal gewonnen QALYs te optimaliseren, de tweede maat is geschikt om de NNS te minimaliseren. Over het algemeen hecht de QALY-optimale benadering meer belang aan preventie op jonge leeftijd, terwijl de NNS-optimale benadering nadruk legt op absolute risicoreductie. Binnen elk van deze benaderingen kan men verder kiezen voor het optimaliseren van het profijt voor de individuele patiënt (kleine groepen met hoog risico behandelen, maar op populatieniveau is er weinig verschil) versus dat voor de populatie (grote groepen met lager risico's behandelen, op individueel niveau kleinere gezondheidswinst). De combinatie van Tabel 4.4 en Tabel 4.5 laat zien dat dit leidt tot verschillende keuzen. Als voorbeeld werkten we een QALY-optimale benadering uit. Hierin bleek het effectief te zijn om mannen op jongere leeftijd, d.w.z. vanaf 50 jaar, te laten instromen. De winst in NNS is echter relatief gering.

De groep die reeds bloeddrukverlagende medicatie krijgt voorgeschreven wijkt op een aantal punten af van de groep die volgens de NHG-Standaard Hypertensie opgespoord zou worden. Na correctie voor de behandelde bloeddruk heeft naar schatting 55% in plaats van 94% een bloeddruk van boven de 160/95 grens. Herscreening van de gehele groep huidig behandelden zou resulteren in het stoppen van de medicatie in 70% van de gevallen. Op populatiebasis correspondeert dat met een bedrag van ruim € 147 miljoen per jaar. Geconcludeerd werd dat strikte naleving van de NHG-Standaard plus herscreening van de huidige gebruikers volgens dit protocol niet alleen goedkoper is, maar ook leidt tot gezondheidswinst.

Twee vormen van non-compliance werden onderscheiden, respectievelijk leidend tot onder- en overbehandeling. De eerste vorm heeft vooral een slechtere sensitiviteit en daarmee een lagere gezondheidswinst tot gevolg bij ongeveer gelijkblijvende kosten. De tweede vorm draagt vooral bij aan sterk stijgende kosten bij een relatief geringe gezondheidswinst. Uit het oogpunt van kosteneffectiviteit is het daarom van groot belang de compliance van de procedure waar mogelijk te bevorderen.

Wanneer we aannemen dat het effect van behandeling op het HVZ-risico afhankelijk is van de leeftijd, dan zal de kosteneffectiviteit over het algemeen gunstiger uitvallen. Een uitzondering hierbij vormen wellicht scenario's waarin veel relatief jonge mensen worden behandeld. Aangezien dit type scenario's toch al minder effectief is, is dit niet nader onderzocht.

Hoge bloeddruk lijkt in de loop der tijd spontaan te zakken. We hebben laten zien dat, onder de aanname dat de ware bloeddruk constant is, het verloop in de gevonden meetwaarden vrijwel volledig te verklaren is door een statistisch fenomeen, genaamd regressie naar het gemiddelde. Wanneer men daarentegen aanneemt dat de gevonden daling correspondeert

met een daling in de ware bloeddruk, dan kan het effect op de uitvoering van de NHG-Standaard worden bestudeerd aan de hand van twee scenario's uit hoofdstuk 3.



## 5 Conclusies en aanbevelingen

### 5.1 Samenvatting

Hypertensie komt veel voor. Het verlagen van hoge bloeddruk draagt bij aan de preventie van hartvaatziekten (HVZ) en de daarmee samenhangende morbiditeit en mortaliteit. Bevolkingsgerichte screening op hypertensie is echter niet opportuun, gezien de in relatie tot de behalen gezondheidswinst hoge kosten. In plaats daarvan wordt gestreefd naar een actieve benadering van de groep met het hoogste absolute risico op HVZ. De huisarts lijkt het meest geschikt voor het uitvoeren van een dergelijke hoog-risico strategie, naast algemene gezondheidsvoortlichting over de gevolgen van hypertensie door bijvoorbeeld GGD'en. Dit project betreft het berekenen van de gezondheidswinst bij een optimale opsporings- en behandlingsstrategie wat betreft hypertensie.

Centrale onderzoeksvragen in het project zijn:

- Hoe ziet in de Nederlandse situatie een optimale (gedifferentieerde) indicatiestelling voor het opsporen en behandelen van hypertensie er uit?
- Hoe groot is de te verwachten gezondheidswinst, en hoe groot is het verschil in kosten bij het gebruik van deze indicatiestelling in plaats van de huidige NHG-Standaard Hypertensie?

In hoofdstuk 2 is een model beschreven dat het mogelijk maakt deze vragen te beantwoorden. Met dit model zijn simulaties mogelijk van de wijze waarop opsporing en behandeling van hypertensie bij individuele personen plaats vindt gegeven een bepaald *scenario* voor opsporing en behandeling. Voor iedere persoon berekent het model de kans op sterfte en ziekte door HVZ, alsmede de bijbehorende kosten. Hieruit kunnen schattingen van kosten en gezondheidswinst worden afgeleid voor subgroepen, en voor de gehele populatie. Kosten en gezondheidswinst kunnen vergeleken worden tussen verschillende scenario's. Hieruit kunnen de meest doelmatige scenario's (d.w.z. veel gezondheidswinst voor weinig kosten) worden gedistilleerd.

Hoofdstuk 3 beschrijft de uitkomsten van het model onder de NHG-Standaard Hypertensie en een aantal daarvan afgeleide scenario's. Hieruit blijkt onder meer dat de sensitiviteit van de NHG-Standaard voor het opsporen van alle gevallen van hypertensie in Nederland laag is: 0,40, terwijl de positief predictieve waarde met 0,94 hoog is. Als algemeen beeld komt naar voren dat de NHG-Standaard "strengh" is in de zin dat ze de nadruk legt op het elimineren van vals-positieven (onterecht opsporing en behandeling van personen) en het optimaliseren van de positief voorspellende waarde. Verder valt op dat de nieuw opgespoorde groep hogere risico's op HVZ heeft dan de groep die momenteel onder behandeling voor hypertensie staat. Ten opzichte van de huidige situatie is de gezondheidswinst bij strikte naleving van de NHG-Standaard in de Nederlandse bevolking gelijk aan 158.000 QALYs. Strikte naleving wil zeggen: iedereen vanaf 60 jaar krijgt bij spreekuurbezoek een bloeddrukmeting aangebo-

den, en eventuele vervolgmetingen en indicatiestelling gebeurt conform de NHG-Standaard. De kosten voor preventie bedragen per inwoner van 20 jaar en ouder ongeveer € 28 per jaar. Per gewonnen QALY zijn de preventiekosten gelijk aan € 844.

Een aantal wijzigingen in de NHG-Standaard sorteert effect: m.b.t. te screenen populatie hebben vooral varianten met het screenen van iedereen met obesitas ( $BMI \geq 30$ ) en actieve opsporing, d.w.z. actief oproepen voor een entremeting, invloed. Een verandering van de leeftijdsgrens van de groep waarbinnen gescreend wordt beïnvloedt de resultaten nauwelijks. Het terugbestellen van iedereen met een entremeting boven 140 mmHg systolisch of 85 mmHg diastolisch levert een verhoging van de sensitiviteit op, en daarmee gezondheidswinst. Het maximum aantal bezoeken kan beperkt worden van vijf naar drie zonder dat dit leidt tot een belangrijk verlies in gezondheidswinst, of tot een stijging van de kosten. Verandering in het aantal metingen per bezoek maakt weinig uit, en ook het geïsoleerd verlagen van de behandelgrenzen levert per saldo weinig op.

Samengestelde scenario's zijn gedefinieerd door de meest succesvolle enkelvoudige scenario's te combineren. De combinatie van verlaging van de doorstroomgrens, d.w.z. de grens waarboven de vervolgmeting starten, naar 140/85, vermindering van het aantal bloeddrukmetingen naar maximaal drie, en gebruik van obesitas als extra instroomcriterium levert extra gezondheidswinst op tegen marginaal hogere kosten. Actief opsporen leidt in alle combinaties tot hogere gezondheidswinst, maar is duurder. Verlaging van het behandelcriterium naar 160/100 levert gezondheidswinst op als dit criterium wordt toegepast op de groep die opgespoord wordt met de genoemde combinatie van opsporingscriteria. Wanneer dit ook nog in combinatie met actieve opsporing geschiedt, dan wordt het aantal QALYs bijna verdubbeld van 158.000 QALYs naar 312.000 QALYs. Daar tegenover staat een kostenstijging van € 1,92 per persoon in de bevolking van 20 jaar en ouder per jaar. De marginale meerkosten t.o.v. de NHG-Standaard bedragen dan ongeveer € 149 per gewonnen QALY per jaar.

Hoofdstuk 4 bevat een aantal nadere analyses die zijn gericht op verwerking van de hiervoor beschreven resultaten in een optimaal scenario, in combinatie met enkele praktische zaken. De kwaliteit van scenario's wordt daarbij gemeten op basis van twee criteria, afgeleid van achtereenvolgens QALYs en NNS (reductie van het absoluut risico op HVZ). De winbare QALY ( $\Delta Q$ ) en het reduceerbaar risico ( $\Delta P$ ) worden daarbij gebruikt om het aantal gewonnen QALYs te maximaliseren, respectievelijk, de NNS te minimaliseren. Een QALY-optimale screening kan dan worden bereikt door mannen op jongere leeftijd, d.w.z. vanaf 50 jaar, te laten instromen. De winst in NNS bij het volgen van dit scenario is echter relatief gering. Een NNS-optimale screening benadrukt opsporing en behandeling van de personen met de hoogste absolute risico's. Omdat dit kleine groepen kunnen zijn, is de winst op populatieniveau ook klein.

Het effect van toepassing van een bepaald scenario in de praktijk wordt echter waarschijnlijk ook bepaald door praktische zaken, naast de grootte van de effecten van dat scenario in modelsimulaties. Een belangrijke bepalende factor kan de mate zijn waarin dat scenario feitelijk gevuld wordt door zowel arts als patiënt. Twee vormen van non-compliance kun-

nen worden onderscheiden, respectievelijk leidend tot onder- en overbehandeling. De eerste vorm heeft vooral een slechtere sensitiviteit en daarmee een lagere gezondheidswinst tot gevolg bij ongeveer gelijkblijvende kosten. De tweede vorm draagt vooral bij aan sterk stijgende kosten bij een relatief geringe gezondheidswinst. Uit het oogpunt van kosteneffективiteit is het daarom van groot belang de compliance van de procedure waar mogelijk te bevorderen.

Tot slot kan er mogelijk winst worden geboekt door een optimaal scenario niet alleen toe te passen op de nog niet onder behandeling zijnde groep, maar ook op de groep die al onder behandeling is voor hypertensie. De groep patiënten die op dit moment reeds bloeddrukverlagende medicatie krijgt voorgeschreven wijkt op een aantal punten af van de groep die volgens de NHG-Standaard Hypertensie opgespoord zou worden. Naar schatting heeft slechts 55% van de groep die momenteel onder behandeling staat een ware onbehandelde bloeddruk hoger dan de 160/95 mmHg grens. Herscreening van de gehele groep huidig behandelde zou resulteren in het stoppen van de medicatie in 70% van de gevallen. Op populatiebasis correspondeert dat met een besparing van ruim € 147 miljoen per jaar. Geconcludeerd werd dat strikte naleving van de NHG-Standaard plus herscreening van de huidige gebruikers volgens dit protocol aanzienlijk goedkoper is dan continuering van de huidige praktijk.

## 5.2 Validiteit van het model

Een belangrijke vraag bij dit alles is in hoeverre het model de werkelijkheid benadert. We gaan hieronder in op de volgende vragen:

- Wat is de kwaliteit van de gegevens?
- Wat is de kwaliteit van het model?
  - Zijn de modeluitkomsten intern consistent?
  - Zijn de varianten realistisch?
- Hoe goed passen de uitkomsten bij de literatuur?

De basisgegevens zijn afkomstig van twee omvangrijke en gerenommeerde Nederlandse onderzoeken, de MORGEN-studie van het RIVM en het ERGO-onderzoek van de EUR. Vrijwel alle benodigde risicofactoren zijn hierin verzameld. Op enkele punten ontbrak informatie, bijvoorbeeld of de huisarts in het afgelopen jaar bezocht was, en de aanwezigheid van linkerventrikelhypertrofie (in MORGEN). Item nonresponse vormde een verdere complicatie, met name in ERGO. Deze hindernissen zijn overwonnen door met behulp van de best mogelijke imputatietechnieken de bestanden aan te vullen. Huisartsbezoek is cruciaal in alle opsporingsvarianten die gebaseerd zijn op case finding. Dit betreft onder meer alle varianten die in Hoofdstuk 3 zijn behandeld. Het is daarom niet uitgesloten dat, indien huisartsbezoek wel bekend was geweest, de resultaten anders zouden zijn uitgevallen. Aan de andere kant zijn de belangrijkste risicofactoren in het imputatiemodel voor huisartsbezoek opgenomen, en is de voorspellende waarde van het model redelijk (multiple  $r = 0,24$ ). Eerder onderzoek laat verder zien (Rubin, 1987) dat imputatietechnieken leiden tot valide schattingen van de waarden voor de betreffende variabelen, onder optimaal gebruik van de aanwezi-

ge informatie in de covariaten. Het is dan ook niet waarschijnlijk dat het ontbreken van deze informatie de resultaten in belangrijke mate heeft beïnvloed.

Er bestaat een opvallend verschil tussen de MORGEN en ERGO data wat betreft de DBP bij personen van dezelfde leeftijd. De metingen uit het MORGEN onderzoek zijn aanzienlijk hoger. Gesuggereerd is dat dit te maken kan hebben met verschillen in cuff-gebruik (drie maten in MORGEN, één in ERGO). Ook bestaat de mogelijkheid dat in MORGEN door grotere interesse relatief meer personen met hoge bloeddruk zijn ingestroomd (hoewel het dan wel merkwaardig is dat dit fenomeen zich dan beperkt tot de onderdruk), of kan de meetsituatie van invloed zijn. Het verschil is gerepareerd door de DBP van het ERGO te verhogen. Dit bleek beter dan alternatieven zoals verlaging van de MORGEN metingen of middeling over beide studies, omdat in die gevallen de prevalentie vrij laag zou uitvallen. Hoe groot is de kans nu dat dit probleem belangrijk uitmaakt voor de beoordeling van de scenario's? Ons inziens beïnvloedt het alleen vergelijking van scenario's met verschillende leeftijdsgronden. We vonden echter weinig verschil, en denken daarom dat het de resultaten niet wezenlijk zal beïnvloeden.

Voorts bestonden enkele kleinere discrepanties tussen de MORGEN en ERGO gegevens (zie sectie 2.2.1). Hiervan kan niet verwacht worden dat zij grote invloed zullen hebben op de resultaten.

De voorspellingen van het risico volgens Framingham zijn vergeleken met de Nederlandse incidentiegegevens. Op basis hiervan zijn enkele aanpassingen ontwikkeld, met name voor de hogere leeftijdsgroepen. Een hercalibratie om te corrigeren voor tussentijdse sterfte bleek nodig om op de juiste populatietotalen uit te komen (zie sectie 2.3.4). Een gevolg hiervan is dat het model werkt met kleinere absolute risico's dan de Framingham risico's. De hercalibratie is hiermee conservatief in de zin dat eventuele effecten van medicatie kleiner uitvallen dan voorspeld op basis van de ongecorrigeerde Framingham risico's. Anders gezegd, de gezondheidswinst zou groter zijn bij gebruik van de ongecorrigeerde risico's. In de optimale scenario's zou je hoogstens meer winst boeken. Dit zou een benadeling kunnen betekenen voor de meer op behandeling gerichte (agressieve) scenario's.

Bij de toepassing van het model is ervan uitgegaan dat de NHG-Standaard en de varianten daarop strikt wordt nageleefd. Van der Weijden et al. (1996, 1999) vonden dat de NHG-Standaard Cholesterol (Binsbergen et al, 1991) in de praktijk nauwelijks werd uitgevoerd zoals voorgeschreven. Zelfs een fors implementatieprogramma gericht op het verbeteren van de compliance had geen meetbaar effect. Een belangrijk probleem hierbij was dat patiënten die het meest zouden kunnen profiteren niet instroomden. Het is niet op voorhand te verwachten dat de situatie bij de NHG-Standaard Hypertensie anders zou zijn. Daarnaast zien we in sectie 4.2 dat een aanzienlijk deel van degenen die onder behandeling staan geen hoge bloeddruk hebben, en wellicht ten onrechte wordt behandeld. Afwijkingen in de naleving van de standaard hebben veel grotere gevolgen dan variaties in de standaard zelf. Bij de interpretatie van de gegevens dient steeds bedacht te worden dat dit het maximaal haalbare resultaat is bij navolging. Tevens is dit een pleidooi om, naast aandacht voor de standaard zelf, de aandacht te richten op de implementatie ervan. Gezien het grote effect op de resulta-

ten is een belangrijke potentiële uitbreiding van het model het explicet opnemen van realistische compliance aannames in alle kosten- en effectenberekeningen. Daarbij kan het model verder worden uitgebouwd met kosten van verbeteren van de compliance, d.w.z. met de implementatiekosten.

### 5.3 Discussie

Hoe verhouden zich de opbrengsten van opsporing en behandeling van hypertensie met die van screening op andere aandoeningen, bijvoorbeeld op cholesterol of borstkanker? Tabel 5.1 is bevat schattingen voor cholesterolverlaging via simvastatine, borstkankerscreening en cervixscreening (Jansen & Gunning-Schepers, 1997). Deze schattingen dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden aangezien grote verschillen bestaan in de berekeningswijzen. Niet altijd is duidelijk welke kosten precies zijn meegerekend.

We hebben gevonden dat de totale kosten van preventie van hypertensie met behulp van de NHG-Standaard per persoon van 20 jaar en ouder ongeveer € 28 per jaar bedragen. Voor de gehele bevolking van 20 jaar en ouder zijn de kosten van preventie daarom  $€ 28 \times 11,9$  miljoen = € 340,9 miljoen per jaar. Dit is inclusief continuering van de behandeling van de groep die reeds wordt behandeld. Levenslange medicamenteuze behandeling levert  $158.000 + 246.000 = 404.000$  QALYs op ten opzichte van de situatie waarin hypertensie in het geheel niet behandeld zou worden. De preventiekosten per gewonnen QALY komen daarmee op  $€ 28 \times 11,9$  miljoen /  $(158.000 + 246.000) = € 844$  per jaar. In deze berekening zijn nog niet de latere besparingen op ziekte en sterfte opgenomen. Doen we dit wel, dan worden de kosten per QALY per saldo negatief aangezien de besparingen door voorkómen HVZ groter zijn dan de preventiekosten. Een goed uitgevoerde screening levert dus niet alleen lagere kosten, maar levert per saldo zelfs gezondheidswinst op.

Van Hout et al. (2000) schatten de additionele kosten per gewonnen levensjaar door behandeling van hoge bloeddruk op € 759 (fl 1673). In het model van Van Hout zijn de toekomstige kosten en gezondheidswinst met 4% per jaar gedisconteerd. Wanneer dat niet gebeurt, dan is ook die schatting lager dan nul, en is het resultaat uit het model van Van Hout in overeenstemming met onze bevindingen. De resultaten van beide aanpakken wijzen er dus op dat preventie van hypertensie zich terugverdient. In dat opzicht lijkt preventie van hypertensie kosteneffectiever dan de screening op de aandoeningen die in Tabel 5.1 zijn genoemd.

*Tabel 5.1 Kosten per QALY en per gewonnen levensjaar (in €) voor screening op diverse aandoeningen (Bron: Jansen & Gunning-Schepers, 1997).*

	kosten per QALY	kosten per gewonnen levensjaar
Borstkankerscreening	3676	3450
Cervixscreening	11800	10890
Cholesterolverlaging met simvastatine		13613
Griepvaccinatie		862 - 6625

In alle berekeningen van de gezondheidswinst zijn we uitgegaan van veronderstelling dat de behandeling van personen met een bloeddruk van lager dan 90 mmHg (diastolisch) én 160 mmHg (systolisch) geen gezondheidswinst meer oplevert. De nieuwe CBO richtlijn (CBO, 2000) adviseert evenwel in een aantal gevallen medicatie te geven vanaf 140 mmHg systolisch. Dit doet de vraag rijzen of onze methodiek niet belangrijke gezondheidswinst mist, namelijk van degenen met een  $140 \leq \text{SBP} < 160$  en  $\text{DBP} < 90$ . Dit blijkt erg mee te vallen. Wanneer ook deze tussengroep in de QALY-berekening wordt meegeteld dan is het aantal gewonnen QALYs op basis van de NHG-Standaard gelijk aan 164.500 in plaats van 158.000. De NNS zakt van 503 naar 486. Dit zijn relatieve kleine veranderingen. Met het criterium 160/90 zoals in dit rapport gebruikt lijkt dus geen wezenlijke gezondheidswinst te worden gemist.

Eén van de uitkomsten van de analyses is dat het maximaal aantal stappen in de NHG-Standaard teruggebracht kan worden van vijf naar drie. Dit is een belangrijke vereenvoudiging van de procedure. Een dergelijke aanpassing kan het gebruik van de standaard in de praktijk bevorderen.

In sectie 4.2 zagen we dat een aanzienlijk deel van degenen die onder behandeling staan geen hoge bloeddruk heeft, en wellicht ten onrechte wordt behandeld. We benadrukken dat overbehandeling niet het resultaat is van onvolkomenheden in de NHG-Standaard, maar juist lijkt te worden veroorzaakt door het niet navolgen van de standaard. Een afwijking in de naleving van de standaard heeft grotere gevolgen dan variaties in de standaard zelf. Wanneer de groep behandelden herscreend en behandeld zou worden volgens de NHG-Standaard, dan levert dat naar schatting een besparing op van ongeveer € 147 miljoen per jaar. Deze besparing is vooral een gevolg van lagere kosten voor medicatie en controlebezoeken.

## 5.4 Aanbevelingen

Bovenstaande leidt tot de volgende aanbevelingen:

1. Naleving van de NHG Standaarden Hypertensie door de beroepsgroep dient krachtig gestimuleerd te worden.
2. Binnen de NHG-Standaard Hypertensie dient meer aandacht besteed te worden aan het huidige controle- en follow-up regime van personen die al onder behandeling zijn.
3. Het gebruik van een lager criterium voor vervolgmetingen, van 140/85 mmHg, is kosteneffectief ten opzichte van het huidige criterium in de NHG-standaard (160/95 mmHg).
4. Het maximaal aantal vervolgsbezoeken voor indicatiestelling kan verminderen van vijf naar drie.

5. Actieve opsporing van risicogroepen, d.w.z. het oproepen van patiënten die niet het spreekuur bezoeken maar wel aan de criteria voor een entree meting voldoen, is kosteneffectief.
6. Het reduceren van het risico op HVZ c.q. het maximaliseren van het aantal gewonnen QALYs leidt tot verschillende strategieën voor opsporing en behandeling. Binnen de be-roepsgroep en op macroniveau dient een afweging plaats te vinden welk criterium (NNS of QALY) het meest wenselijk is.



## Referenties

- [1] ANDERSON KM, ODELL PM, WILSON PWF, KANNEL WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991a; 121: 293-8.
- [2] ANDERSON KM, WILSON PWF, ODELL PM, KANNEL WB. An updated coronary risk profile. *Circulation* 1991b; 83: 357-63.
- [3] AZAR AJ, HOES AW, ARENDS LR, VOORDE-ROSENBRAND K van de, BOTS ML, HOUT B van, LUBSEN J, GROBBEE DE. Efficacy of treatment of hypertension: A meta-analysis of 68000 patients and its implications for current practice. In *Herziening Consensus Bloeddruk*, Werkdocument voor de hoorzitting van 15 december 1999, p. 77-95, 2000. In verkorte vorm opgenomen als Bijlage 4 in CBO (2000).
- [4] BINSBERGEN JJ van, BROUWER A, DRENTH BB van, HAVERKORT AFM, PRINS A, WEIJDEN T van der. NHG-Standaard Cholesterol. *Huisarts Wet* 1991;34: 551-7.
- [5] BLOKSTRA A, SEIDELL JC, SMIT HA, BUENO DE MESQUITA HB, VERSCHUREN WMM. *Het project Monitoring Risicofactoren en Gezondheid Nederland (MORGEN-project) Jaarverslag 1997*. Bilthoven: RIVM rapport 263200007, 1998.
- [6] BOOMSMA LJ, LIDTH DE JEUDE CP van. "Number needed to screen"; een hulpmiddel bij de beoordeling van preventieprogramma's. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2345-8.
- [7] BOOT CPM, THOMAS S. Wanneer is behandeling van een hoog serumcholesterol zinvol? *Medisch Contact* 1997;52:1348-57.
- [8] BOSHUIZEN HC. *Vergelijking voorspellingen Framingham formules met Nederlandse data*. Bilthoven: RIVM/IMA. Intern rapport, 2000.
- [9] BOSHUIZEN HC, IZAKS GJ, BUUREN S van, LIGTHART GJ. *Bloeddruk en sterfte bij hoogbejaarden*. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 1995. Publ.nr. 95.032.
- [10] BOSHUIZEN HC, HERTEL LM van, PERENBOOM RJM, WATER HPA van de. Toeschrijving van de ongezonde levensverwachting aan achterliggende ziekten en aandoeningen. In PJ van de Maas, PGN Kramers (Eds.), *Volksgezondheid Toekomst Verkenningen* 1997. Deel III, 79-104, 1997.
- [11] BUUREN S van, TEIRLINCK CJPM, DALHUISEN J, THIEN T. *Diagnostische eigenschappen voor electronische bloeddrukmeters*. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 1998a. Publ.nr. 98.001.
- [12] BUUREN S van, PERENBOOM RJM, RHODES MGH, BOSHUIZEN HC. *Gehandicapten Informatie DoorDenk Systeem: GIDS Prototype eigen betalingen*. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 1998b. Publ.nr. 98.014.

- [13] BUUREN S van, BOSHUIZEN HC, KNOOK DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999; 18:681-94.
- [14] BUUREN S van, OUDSHOORN CGM. *Flexible multivariate imputation by MICE*. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid. Publ.nr. 99.054.
- [15] CBO KWALITEITSINSTITUUT VOOR DE GEZONDHEIDSZORG. *Herziening richtlijn hoge bloeddruk*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2000.
- [16] CENTRAAL BUREAU VOOR DE STATISTIEK (CBS). Overlevingstafels, 1998 en 1994-1998. *Maandstatistiek Bevolking* 1999; 9:19-23.
- [17] CITRO CF, HANUSHEK EA , eds. *Improving information for social policy decisions: The uses of microsimulation modelling*. 2 vols. Washington: National Academy Press, 1991.
- [18] COLLEGE VOOR ZORGVERZEKERINGEN (CVZ). *Farmacotherapeutisch kompas*, 1997.
- [19] FRIJLING BD, LIDTH DE JEUDE CP van, DRENTHEN AJM, SMULDERS BM, BOOMSMA LJ, APPELMAN CLM. Maatwerk in preventie van hart- en vaatziekten; huisartsen krijgen praktijkgerichte ondersteuning. *Medisch Contact* 1998; 53:1504-1506.
- [20] HASTIE TJ, TIBSHIRANI RJ. *Generalized additive models*. London: Chapman & Hall, 1990.
- [21] HOUT B van, HOES AW, AZAR AJ, GROBBEE DE. *Kosten en effecten van medicamenteuze behandeling bij hypertensie*. Manuscript. Instituut voor Medische Technologie, Rotterdam, 2000. In verkorte vorm opgenomen als Bijlage 3 in CBO (2000).
- [22] JACKSON R, BARHAM P, BILLS J, BIRCH T, MCLENNAN L, MACMAHON S, MALING T. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *BMJ* 1993; 307:107-110.
- [23] JANSEN J, GUNNING-SCHEPERS LJ. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. IV Effecten van preventie*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1997.
- [24] KLUNGEL OH, BOER A de, PAES AH, NAGELKERKE NJ, SEIDELL JC, BAKKER A. Influence of a correction for within-person variability in blood pressure on the prevalence, awareness, treatment, and control for hypertension. *Am J Hypertension* 2000; 13:88-91.
- [25] LAMBERTS H. *In het huis van de huisarts. Verslag van het transitieproject*. Lelystad: Meditekst, 1991.
- [26] LOEVE F, BOER R, OOTMARSSEN GJ van, BALLEGOOIJEN M van, HABBEMA JDF. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening. *Comp Biomed Re* 1999; 32:13-33.

- [27] MACMAHON S, RODGERS A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertension* 1994; 12 (suppl 10): S5-S14.
- [28] MELSE JM, KRAMERS PGN. Een eerste berekening van de ziektelest in Nederland voor de VTV-1997 geselecteerde aandoeningen. In PJ van de Maas, PGN Kramers eds. *Volksgezondheid toekomst verkenningen Deel III*. Maarssen: Elsevier de Tijdstroom, Bilthoven: RIVM, 1997.
- [29] MENNEN LI, WITTEMAN JC, GELEIJNSE JM, STOLK RP, VISSER MC, GROBEE DE. Risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij ouderen; het ERGO onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139:1983-8.
- [30] OUWELAND FA van den, GROBEE DE, JONG PTVM de, HOFMAN A. Oorzaken en preventie van chronische ziekten bij ouderen; het Erasmus Rotterdam gezondheid en ouderen (ERGO)-onderzoek. *Ned Tijdsch Geneeskunde* 1991; 135: 574-7.
- [31] REMBOLD CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ* 1998; 317:307-12.
- [32] ROSNER B, POLK BF. Predictive values of routine blood pressure measurements in screening for hypertension. *Am J Epidemiol* 1983; 117:429-42.
- [33] SEIDELL JC. Verworven eigenschappen: Bloeddruk. In PJ van de Maas, PGN Kramers, eds, *Volksgezondheid Toekomst Verkenningen (VTV) 1997, Deel B3*, 640-646, 1997. Maarssen: Elsevier de Tijdstroom: Bilthoven: RIVM, 1997
- [34] SELMER R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol* 1992;136:428-440.
- [35] SOX HC JR., BLATT MA, HIGGINS MC, MARTON KI. *Medical decision making*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1988.
- [36] WALMA EP, GRUNDMEIJER HGLM, THOMAS S, PRINS A, HOOGEN JPH van den, LAAN JR van der. NHG-Standaard Hypertensie (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1997; 40:598-617.
- [37] WEIJDEN T van der, DANSEN A, SCHOUTEN BJ, KNOTTNERUS JA, GROL RPTM. Comparison of appropriateness of cholesterol testing in general practice with recommendations of national guidelines: an audit of patient records in 20 general practices. *Quality Health Care* 1996;5:218-222.
- [38] WEIJDEN T van der, GROL RPTM, KNOTTNERUS JA. Feasibility of a national guideline in daily practice: a randomized controlled trial in 20 general practices. *Int J Quality Health Care* 1999; 11:131-7.



## Bijlage A

																opsporing		
NHG																Aantal andere CVD		
50+																Aantal beroerte		
55+																Aantal andere CHD		
65+																Aantal Hartinfarct		
70+																Sterfte andere oorzaken		
actief																Idem door CVD		
-dia																Aantal sterfte door CHD*		
-fam																Negatief voorspellende		
-hls																Positief voorspellende wa		
+bmi																Specificiteit		
+roken																Sensitiviteit		
+alcohol																Prevalentie ware hyp*10		
E150/90																Aantal opgespoord*1000		
E140/85																Aantal doorstroom*1000		
V150/90																Aantal instroom entree*1		
V140/85																Aantal zonder medicatie		
-meetfout																Populatieomvang * 1000		
uni																		
triplo																		
I160/100																		
stoppen																		
vrij																		
50%t->c																		
5%c->t																		
99%c->t																		
3bezoeken																		
I160/95																		
NHG Herscreening																		
Herscreening subgroep	888	888	636	370	299	485	0.54	0.98	0.97	0.64	54.0	38.5	166.9	46.2	17.6	64.9	52.7	4.79
NHG QALY-berekening vanaf 140	11983	11095	2907	546	329	674	0.40	1.00	0.94	0.96	275.6	204.5	1013.7	259.3	156.5	302.7	538.9	0.79





actief-E140/85		0.05	21.44	10.21	33.26	3.44	5.33	7.68	16.45	Subtotaal Sterfte	MI	overige CHD	Subtotaal ziekte	Totaal	NNS mortaliteit	NNS morbiditeit	
actief+bmi		0.04	20.34	9.69	31.24	3.45	5.38	7.68	16.50	60.41	9.60	160.70	33.05	263.76	313.46	810	350
actief+3bezoeken		0.08	20.22	9.63	30.81	3.45	5.37	7.68	16.50	60.61	9.61	162.56	33.08	265.86	313.60	933	399
E140/85+bmi		0.04	20.04	9.54	31.03	3.46	5.39	7.68	16.52	60.58	9.61	162.12	33.10	265.42	312.74	906	395
E140/85+3bezoeken		0.08	20.39	9.71	31.26	3.45	5.36	7.68	16.49	60.65	9.62	162.94	33.10	266.31	313.86	998	432
bmi+3bezoeken		0.08	19.56	9.32	29.75	3.46	5.41	7.68	16.54	60.72	9.62	163.55	33.11	267.00	312.95	931	406
actief-E140/85+3bezoeken		0.11	22.01	10.48	33.99	3.43	5.31	7.68	16.42	60.31	9.59	159.87	33.03	262.80	313.21	775	335
actief-E150/90+3bezoeken		0.10	21.69	10.33	33.24	3.44	5.33	7.68	16.45	60.39	9.59	160.61	33.02	263.61	313.31	825	350
actief-E140/85+3bezoeken+bmi		0.12	22.60	10.76	35.11	3.43	5.30	7.68	16.40	60.21	9.58	159.29	32.98	262.05	313.57	740	315
actief-E150/90+3bezoeken+bmi		0.11	22.12	10.54	34.06	3.43	5.32	7.68	16.43	60.33	9.58	160.17	33.00	263.09	313.58	769	324
E140/85+3bezoeken+bml		0.09	20.61	9.82	31.78	3.45	5.37	7.68	16.50	60.57	9.61	162.39	33.08	265.65	313.93	968	419
E140/85+3bezoeken+bml/man50		0.10	21.03	10.01	32.54	3.45	5.37	7.68	16.49	60.51	9.61	162.18	33.04	265.34	314.37	960	402
actief-E140/85+3bezoeken+bml/man50		0.13	23.21	11.05	36.23	3.43	5.30	7.68	16.40	60.19	9.56	159.53	32.91	262.20	314.83	745	308
E140/85+3bezoeken+bml/man50+vanaf100		0.10	21.14	10.07	32.70	3.45	5.37	7.68	16.49	60.51	9.61	162.17	33.03	265.31	314.51	959	400
E140/85+3bezoeken+bml/man50+lederecase2		0.10	22.58	10.75	34.84	3.44	5.35	7.68	16.47	60.38	9.58	161.44	32.93	264.32	315.63	884	350
E140/85+3bezoeken+l160/100		0.08	21.20	10.10	32.46	3.44	5.35	7.68	16.47	60.45	9.60	161.22	33.05	264.33	313.26	878	372
E140/85+3bezoeken/l95/160&rf		0.08	21.19	10.09	32.44	3.44	5.35	7.68	16.47	60.45	9.60	161.23	33.05	264.33	313.24	878	372
E140/85+3bezoeken/alle case2		0.08	21.20	10.10	32.46	3.44	5.35	7.68	16.47	60.45	9.60	161.22	33.05	264.33	313.26	878	372
alle vijf		0.12	24.27	11.56	37.58	3.42	5.28	7.68	16.38	60.06	9.55	158.50	32.86	260.97	314.93	689	279

	NNT mortaliteit												NNT mortaliteit												
	hle vrouwen behandeld						qale vrouwen behandeld						hle mannen behandeld						qale mannen behandeld						
	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	hle	qale	
NHG	27.6	12.1	29.30	28.90	27.53	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.25	7.72	6.63	8.00	7.48	6.61	hle vrouwen behandeld	7.48	6.61	hle mannen behandeld	7.72	6.63	hle vrouwen behandeld	8.00
50+	29.2	12.6	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	9.43	8.89	7.69	8.96	8.46	7.56	hle mannen behandeld	8.89	7.69	hle mannen behandeld	9.43	8.89	hle mannen behandeld	7.69
55+	28.7	12.6	29.30	28.90	27.53	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.39	7.84	6.68	8.83	8.31	7.41	hle mannen behandeld	7.84	6.68	hle mannen behandeld	8.39	7.84	hle mannen behandeld	6.68
65+	27.4	12.2	29.30	28.90	27.53	32.41	32.06	30.98	30.89	30.52	29.29	7.98	7.47	6.41	7.61	7.10	6.26	hle mannen behandeld	7.47	6.41	hle mannen behandeld	7.98	7.47	hle mannen behandeld	6.41
70+	25.5	11.7	29.30	28.90	27.53	32.41	32.06	30.98	30.89	30.52	29.29	7.81	7.28	6.21	6.58	6.07	5.30	hle mannen behandeld	7.28	6.21	hle mannen behandeld	7.81	7.28	hle mannen behandeld	6.21
actief	27.8	12.1	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.66	8.14	7.05	8.30	7.78	6.88	hle mannen behandeld	8.14	7.05	hle mannen behandeld	8.66	8.14	hle mannen behandeld	7.05
-dia	28.8	12.5	29.30	28.90	27.53	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.58	8.03	6.91	8.94	8.43	7.52	hle mannen behandeld	8.58	8.03	hle mannen behandeld	8.94	8.43	hle mannen behandeld	6.91
-fam	26.3	12.1	29.30	28.90	27.53	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.29	5.41	4.89	4.00	7.12	6.60	5.74	hle mannen behandeld	5.41	4.89	hle mannen behandeld	4.00	7.12	hle mannen behandeld	4.89
-his	28.6	12.6	29.30	28.90	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.27	7.73	6.62	8.54	8.04	7.15	hle mannen behandeld	7.73	6.62	hle mannen behandeld	8.27	7.73	hle mannen behandeld	6.62
+bml	30.4	12.9	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	10.02	9.46	8.26	9.30	8.77	7.81	hle mannen behandeld	9.46	8.26	hle mannen behandeld	10.02	9.46	hle mannen behandeld	8.26
+roken	29.6	12.5	29.30	28.90	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	9.73	9.16	7.90	9.29	8.76	7.79	hle mannen behandeld	9.73	9.16	hle mannen behandeld	10.02	9.73	hle mannen behandeld	9.16
+alcohol	30.8	13.0	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	10.92	10.38	9.11	8.40	7.88	6.97	hle mannen behandeld	10.92	10.38	hle mannen behandeld	11.02	10.92	hle mannen behandeld	9.11
E150/90	29.5	13.0	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.28	7.75	6.66	8.24	7.74	6.87	hle mannen behandeld	7.75	6.66	hle mannen behandeld	8.28	7.75	hle mannen behandeld	6.66
E140/85	29.2	12.8	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	7.99	7.45	6.36	8.16	7.66	6.80	hle mannen behandeld	7.99	7.45	hle mannen behandeld	8.34	7.45	hle mannen behandeld	6.36
V150/90	28.1	12.4	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.34	7.82	6.73	7.97	7.46	6.58	hle mannen behandeld	8.34	7.82	hle mannen behandeld	9.02	8.34	hle mannen behandeld	6.73
V140/85	28.1	12.4	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.34	7.82	6.73	7.97	7.46	6.58	hle mannen behandeld	8.34	7.82	hle mannen behandeld	9.02	8.34	hle mannen behandeld	6.73
-meetfout	27.0	11.8	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.99	30.89	30.52	29.30	7.75	7.22	6.16	8.22	7.71	6.83	hle mannen behandeld	7.75	7.22	hle mannen behandeld	8.07	7.75	hle mannen behandeld	6.16
uni	28.0	12.4	29.30	28.90	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	7.83	7.29	6.23	8.13	7.61	6.73	hle mannen behandeld	7.83	7.29	hle mannen behandeld	8.34	7.29	hle mannen behandeld	6.23
trpllo	28.2	12.5	29.30	28.90	27.53	32.41	32.06	30.98	30.89	30.52	29.29	8.22	7.68	6.59	7.91	7.40	6.55	hle mannen behandeld	8.22	7.68	hle mannen behandeld	9.02	8.22	hle mannen behandeld	6.59
I160/100	27.6	12.1	29.30	28.90	27.53	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.25	7.72	6.63	8.00	7.48	6.61	hle mannen behandeld	7.72	6.63	hle mannen behandeld	8.25	7.72	hle mannen behandeld	6.63
stoppen			29.29	28.89	27.51	32.40	32.05	30.96	30.88	30.51	29.28														
vrij	1122.8	472.9	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	11.18	10.64	9.40	9.74	9.22	8.24	hle mannen behandeld	11.18	10.64	hle mannen behandeld	12.02	11.18	hle mannen behandeld	9.40
50%t->c	2278.4	956.2	29.30	28.90	27.53	32.40	32.06	30.97	30.88	30.51	29.29	8.32	7.81	6.73	7.79	7.30	6.45	hle mannen behandeld	8.32	7.81	hle mannen behandeld	9.02	8.32	hle mannen behandeld	6.73
5%c->t	811.4	305.1	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	23.95	23.53	22.29	23.74	23.36	22.42	hle mannen behandeld	23.95	23.53	hle mannen behandeld	24.77	23.95	hle mannen behandeld	22.29
99%c->t	124.8	35.2	29.35	28.97	27.66	32.44	32.11	31.07	30.93	30.58	29.40	29.34	28.97	27.66	32.43	32.11	31.06	hle mannen behandeld	29.34	28.97	hle mannen behandeld	30.02	29.34	hle mannen behandeld	27.66
3bezoeken	28.9	12.6	29.30	28.90	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.22	7.69	6.61	8.07	7.55	6.64	hle mannen behandeld	8.22	7.69	hle mannen behandeld	9.02	8.22	hle mannen behandeld	6.61
I160/95	1037.5	454.5	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	9.07	8.54	7.42	8.49	7.97	7.07	hle mannen behandeld	9.07	8.54	hle mannen behandeld	9.77	8.54	hle mannen behandeld	7.42
NHG Herscreening	30.6	13.8	29.30	28.91	27.54	32.41	32.07	30.99	30.89	30.52	29.30	8.64	8.10	6.97	8.26	7.70	6.74	hle mannen behandeld	8.64	8.10	hle mannen behandeld	9.34	8.64	hle mannen behandeld	6.97
Herscreening subgroep	34.2	16.1	14.34	13.75	12.12	15.89	15.28	13.79	15.32	14.72	13.17	9.88	9.35	8.19	8.39	7.76	6.72	hle mannen behandeld	9.88	9.35	hle mannen behandeld	10.72	9.88	hle mannen behandeld	8.19
NHG QALY-berekening vanaf 140	26.6	11.7	29.30	28.90	27.54	32.41	32.07	30.98	30.89	30.52	29.30	8.26	7.73	6.65	8.02	7.52	6.65	hle mannen behandeld	8.26	7.73	hle mannen behandeld	9.02	8.26	hle mannen behandeld	6.65



						extra kosten t.o.v. NHG
						hle verschil t.o.v nulmodel
NHG						
50+						8.11
55+						9.18
65+						8.63
70+						7.76
actief						7.09
-dia						8.47
-fam						8.79
-hls						6.45
+bml						8.42
+roken						9.59
+alcohol						9.48
E150/90						9.53
E140/85						8.26
V150/90						8.09
V140/85						8.13
-meetfout						8.13
uni						8.02
triplo						8.00
I160/100						8.04
stoppen						8.11
vrij						10.40
50%t->c						8.02
5%c->t						23.84
99%c->t						30.92
3bezoeken						8.13
I160/95						8.75
NHG Herscreening						8.41
Herscreening subgroep						8.91
NHG QALY-berekening vanaf 140						8.12
						7.59
						8.66
						8.10
						7.09
						6.32
						5.68
						6.96
						7.26
						5.06
						9.93
						7.84
						6.62
						6.65
						6.57
						6.51
						6.55
						6.63
						7.23
						6.82
						7.24
						43.3
						98.8
						104.9
						98.4
						103.7
						100.3
						104.8
						104.2
						121.2
						140.2
						157.6
						157.2
						153.7
						158.6
						158.1
						158.0
						157.1
						157.0
						156.5
						156.4
						156.3
						156.2
						156.1
						156.0
						155.9
						155.8
						155.7
						155.6
						155.5
						155.4
						155.3
						155.2
						155.1
						155.0
						154.9
						154.8
						154.7
						154.6
						154.5
						154.4
						154.3
						154.2
						154.1
						154.0
						153.9
						153.8
						153.7
						153.6
						153.5
						153.4
						153.3
						153.2
						153.1
						153.0
						152.9
						152.8
						152.7
						152.6
						152.5
						152.4
						152.3
						152.2
						152.1
						152.0
						151.9
						151.8
						151.7
						151.6
						151.5
						151.4
						151.3
						151.2
						151.1
						151.0
						150.9
						150.8
						150.7
						150.6
						150.5
						150.4
						150.3
						150.2
						150.1
						150.0
						149.9
						149.8
						149.7
						149.6
						149.5
						149.4
						149.3
						149.2
						149.1
						149.0
						148.9
						148.8
						148.7
						148.6
						148.5
						148.4
						148.3
						148.2
						148.1
						148.0
						147.9
						147.8
						147.7
						147.6
						147.5
						147.4
						147.3
						147.2
						147.1
						147.0
						146.9
						146.8
						146.7
						146.6
						146.5
						146.4
						146.3
						146.2
						146.1
						146.0
						145.9
						145.8
						145.7
						145.6
						145.5
						145.4
						145.3
						145.2
						145.1
						145.0
						144.9
						144.8
						144.7
						144.6
						144.5
						144.4
						144.3
						144.2
						144.1
						144.0
						143.9
						143.8
						143.7
						143.6
						143.5
						143.4
						143.3
						143.2
						143.1
						143.0
						142.9
						142.8
						142.7
						142.6
						142.5
						142.4
						142.3
						142.2
						142.1
						142.0
						141.9
						141.8
						141.7
						141.6
						141.5
						141.4
						141.3
						141.2
						141.1
						141.0
						140.9
						140.8
						140.7
						140.6
						140.5
						140.4
						140.3
						140.2
						140.1
						140.0
						139.9
						139.8
						139.7
						139.6
						139.5
						139.4
						139.3
						139.2
						139.1
						139.0
						138.9
						138.8
						138.7
						138.6
						138.5
						138.4
						138.3
						138.2
						138.1
						138.0
						137.9
						137.8
						137.7
						137.6
						137.5
						137.4
						137.3
						137.2
						137.1
						137.0
						136.9
						136.8
						136.7
						136.6
						136.5
						136.4
						136.3
						136.2
						136.1
						136.0
						135.9
						135.8
						135.7
						135.6
						135.5
						135.4
						135.3
						13

					extra kosten t.o.v. NHG
				hle verschil tov nulmodel	
actief-E140/85					
actief+bmi	8.25	7.73	6.75	149.9	235.1
actief+3bezoeken	9.53	9.02	7.98	133.6	210.0
E140/85+bml	8.02	7.50	6.53	123.5	198.2
E140/85+3bezoeken	9.27	8.75	7.72	124.5	195.2
bml+3bezoeken	9.17	7.65	6.68	117.6	190.2
actief-E140/85+3bezoeken	9.52	8.99	7.94	112.6	179.8
actief-E150/90+3bezoeken	8.19	7.68	6.70	155.6	244.0
actief-E140/85+3bezoeken+bmi	8.64	8.12	7.11	143.7	228.8
actief-E140/85+3bezoeken+bml	9.21	8.68	7.61	162.0	258.5
actief-E150/90+3bezoeken+bmi	9.61	9.09	8.04	164.2	257.9
E140/85+3bezoeken+bml	9.08	8.56	7.53	130.0	202.8
E140/85+3bezoeken+bmi/man50	9.66	9.14	8.05	141.2	219.8
actief-E140/85+3bezoeken+bmi/man50	9.89	9.37	8.26	177.8	278.0
E140/85+3bezoeken+bmi/man50+vanaf100	10.00	9.47	8.38	142.7	222.3
E140/85+3bezoeken+bmi/man50+iederecase2	11.97	11.44	10.26	177.1	271.9
E140/85+3bezoeken+l160/100	9.26	8.73	7.69	133.6	215.0
E140/85+3bezoeken/l95/160&rf	9.23	8.71	7.67	133.6	215.0
E140/85+3bezoeken/alle case2	9.26	8.73	7.69	133.6	215.0
alle vijf	11.54	11.02	9.88	199.1	312.4
					506.8
					1.92