



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 5 november 2015

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie



Réunion de consensus - 5 novembre 2015

L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Methodologie	11
Wetenschappelijk programma	31
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Méthodologie	11
Programme scientifique	31
Textes des experts	39

Voorwoord

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen. Deze consensusvergadering is ondertussen de 34^e in de reeks en richt zich op het rationeel gebruik van farmaca in de behandeling van arteriële hypertensie.

Deze consensusvergadering zal specifiek handelen over (niet limitatief):

- de diagnostische oppuntstelling van arteriële hypertensie
- keuzestrategie voor farmacologische behandelingen (zowel globaal als in specifieke populaties zoals ouderen)
- therapietrouw en interdisciplinaire aspecten
- levenshygiëne in het kader van de aanpak van arteriële hypertensie.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De diagnostische evaluaties of opvolging van behandelingen die in een ziekenhuisomgeving moeten worden verricht, zullen derhalve niet aan bod komen.

Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten zullen dus niet aan bod komen tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een beslissing van het organisatiecomité op basis van praktische haalbaarheid van literatuurstudie en programmatie. Tenslotte dient men ook rekening te houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht.

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie (zie p. 11). Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van deskundigen, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in die richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Prof. Dr. Guy Hans

Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 34^e dans la série et concerne l'utilisation rationnelle des médicaments dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Cette réunion de consensus abordera plus spécifiquement (liste non limitative):

- la mise au point diagnostique de l'hypertension artérielle
- le choix de la stratégie de traitements pharmacologiques (tant globalement que spécifiquement comme par exemple les personnes âgées)
- la compliance thérapeutique et aspects interdisciplinaires
- l'hygiène de vie dans le cadre de la prise en charge de l'hypertension artérielle.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible la première ligne de soins. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature.

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise (voir p. 21). Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Guy Hans

Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus.

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Tine De Backer, Alexandre Persu

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Dominique Boudry, Natasja Mortier, Gilles Henrard

Leden: Pierre Chevalier (RIZIV), Francis Heller (CEG), Frie Niesten (CEG)

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (Paul De Cort (KUL), Philippe Delmotte (CHU Ambroise Paré), Gilles Henrard (ULg), Patricia Van der Niepen (VUB))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Sofie Gevaert (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- Bram Spinnewijn (huisarts)
- Philip Thibaut (huisarts)
- Jos Tournoy (specialist)
- Alain Van Meerhaeghe (specialist)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Bruno Meunier
- Sophie Carlier

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Sandrine Peeters
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Sam Cordyn
- Linda Deschacht

Vertegenwoordigers van het publiek

- Diane Danneels
- Maurice Vanbellinghen

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Experts : Tine De Backer, Alexandre Persu

Représentants du groupe bibliographique : Dominique Boudry, Natasja Mortier, Gilles Henrard

Membres : Pierre Chevalier (INAMI), Francis Heller (CEM), Frie Niesten (CEM)

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Paul De Cort (KUL), Philippe Delmotte (CHU Ambroise Paré), Gilles Henrard (ULg), Patricia Van der Niepen (VUB))

Jury

Représentants des médecins

- Sofie Gevaert (spécialiste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Bram Spinnewijn (médecin généraliste)
- Philip Thibaut (médecin généraliste)
- Jos Tournoy (spécialiste)
- Alain Van Meerhaeghe (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

- Bruno Meunier
- Sophie Carlier

Représentants des pharmaciens

- Sandrine Peeters
- Charlotte Verrue

Représentants des paramédicaux

- Sam Cordyn
- Linda Deschacht

Représentants du public

- Diane Danneels
- Maurice Vanbellinghen

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverse betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

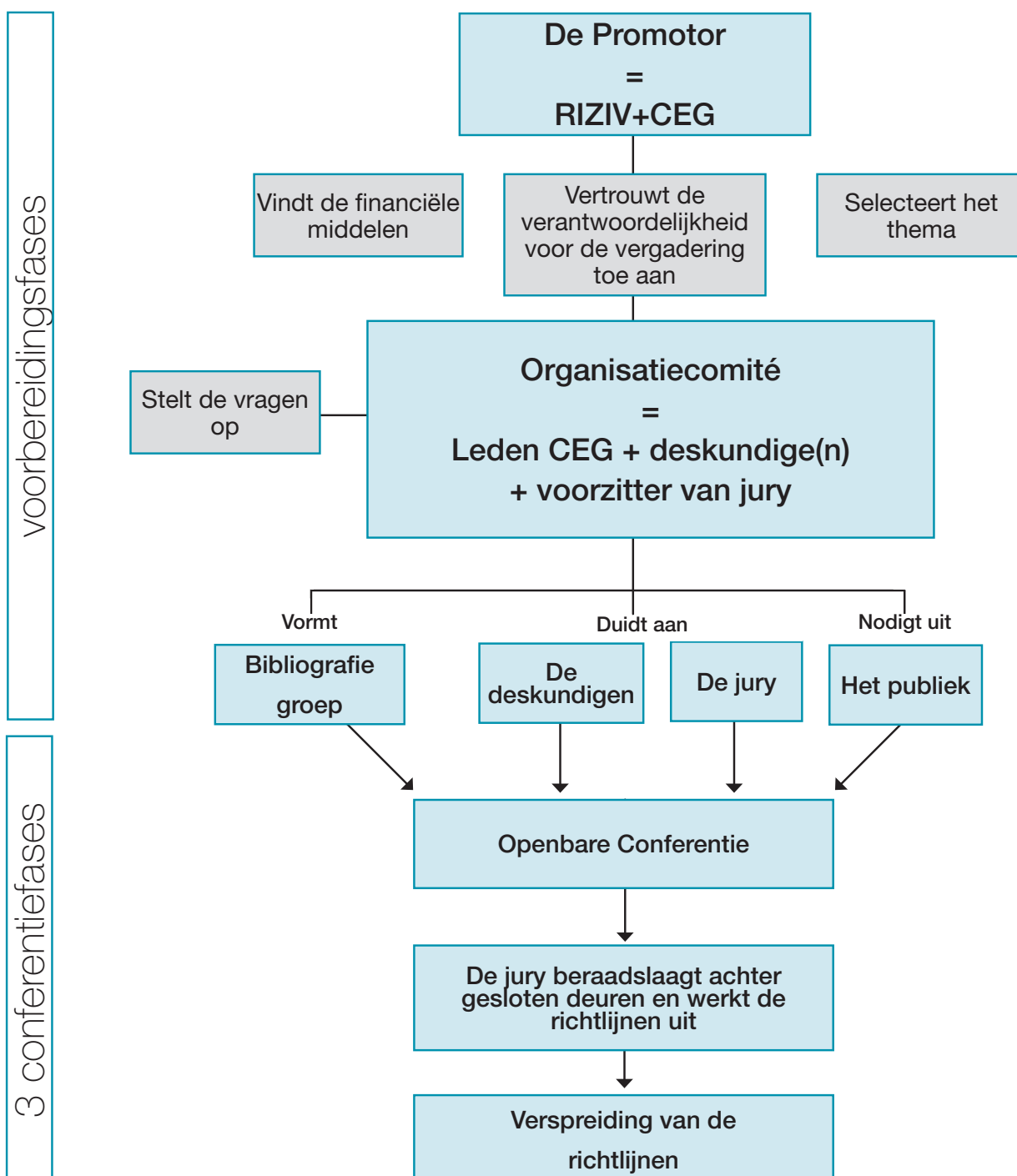
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controverse spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- gemeenschappelijk vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

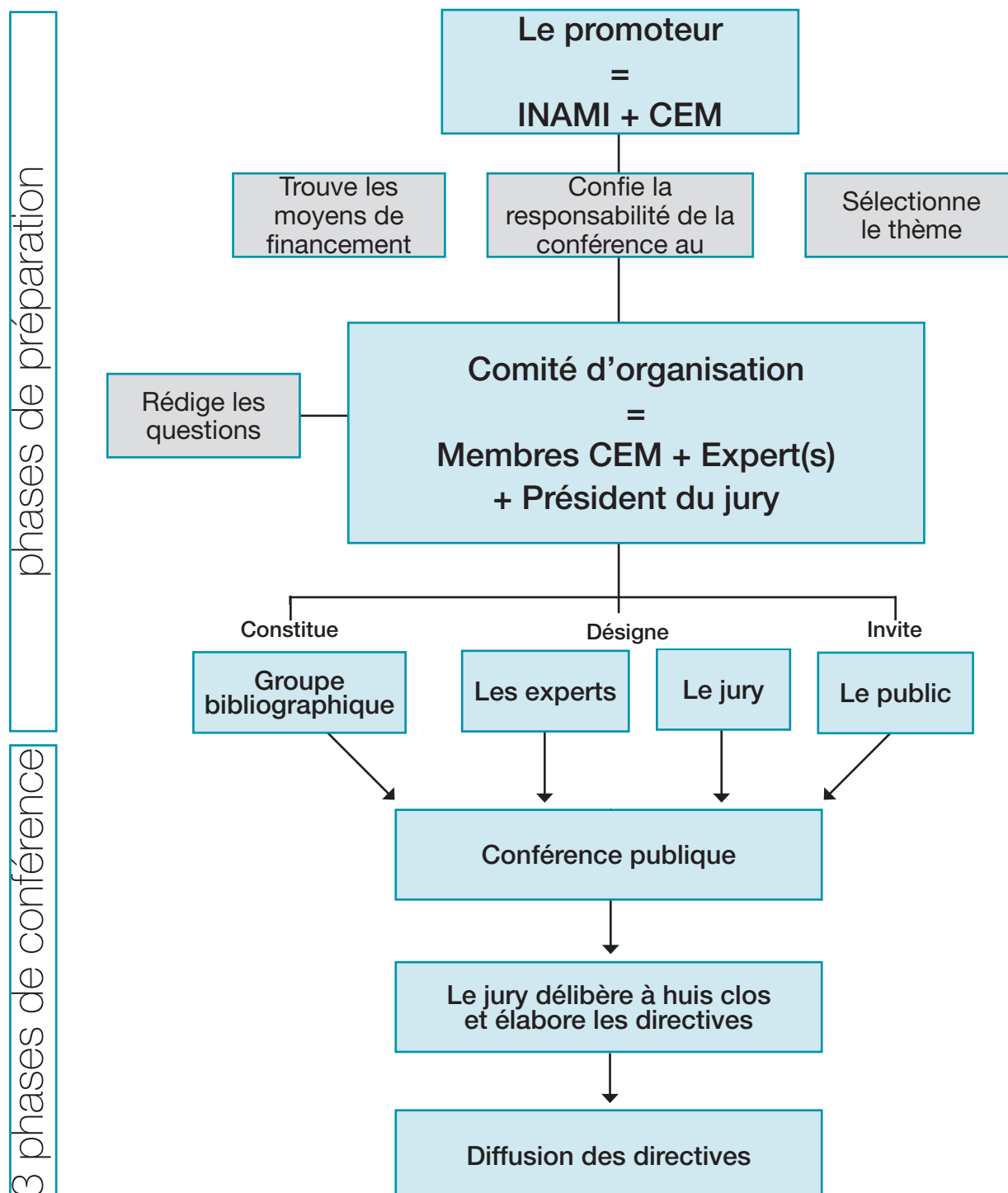
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation délèguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30	Onthaal
09u15	Inleiding Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
09u25	Methodologie van de consensusvergaderingen Prof. Guy Hans, UA – Voorzitter van het Organisatiecomité
09u35	Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen Dr. Griet Goesaert, Bibliografiegroep (*)
09u45	Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. Diagnose van arteriële hypertensie

09u55	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Apr. Bérengère COUNESON, Bibliografiegroep (*)
10u05	Commentaar van de deskundige Prof. Jan Staessen, KULeuven
10u35	Discussie
10u55	Pauze

2. Keuzestrategie voor een behandeling met geneesmiddelen

11u15	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep (*)
11u45	Commentaar van de deskundige Prof. Sverre Kjeldsen, University of Oslo
12u15	Discussie
12u35	Lunch

3. Keuzestrategie voor ouderen

13u35	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Apr. Bérengère COUNESON, Bibliografiegroep (*)
13u55	Commentaar van de deskundige Prof. Benoit Boland, UCL
14u25	Discussie

4. Therapietrouw en interdisciplinaire aspecten

14u45	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep (*)
15u05	Commentaar van de deskundige Prof. Michel Burnier, Université de Lausanne
15u35	Discussie
15u55	Pauze

5. Niet-geneesmiddelengebonden maatregelen, levenshygiëne

16u15 Standpunt van de deskundige
Prof. Jean-Marie Krzesinski, ULg

16u45 Discussie

17u00 Einde

18u30 Vergadering van de jury

Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (Paul De Cort (KUL), Philippe Delmotte (CHU Ambroise Paré), Gilles Henrard (ULg), Patricia Van der Niepen (VUB))

Programme scientifique

08h30	Accueil
09h15	Introduction Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h25	Méthodologie des réunions de consensus Prof. Guy Hans, UA - Président du Comité d'organisation
09h35	Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques Dr Griet Goesaert, Groupe bibliographique (*)
09h45	Chiffres sur le remboursement des médicaments en cas d'hypertension artérielle Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

1. Diagnostic d'une hypertension artérielle

09h55	Résumé de la recherche bibliographique Pharm. Bérengère Couneson, Groupe bibliographique (*)
10h05	Commentaires de l'expert Prof. Jan Staessen, KULeuven
10h35	Discussion
10h55	Pause

2. Stratégie de choix pour un traitement médicamenteux

11h15 [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique (*)

11h45 [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Sverre Kjeldsen, University of Oslo

12h15 [Discussion](#)

12h35 [Lunch](#)

3. Stratégie de choix pour les personnes âgées

13h35 [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Pharm. Bérengère Couneson, Groupe bibliographique (*)

13h55 [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Benoit Boland, UCL

14h25 [Discussion](#)

4. Observance, aspects interdisciplinaires

14h45 [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique (*)

15h05 [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Michel Burnier, Université de Lausanne

15h35 [Discussion](#)

15h55 [Pause](#)

5. Mesures non médicamenteuses, hygiène de vie

16h15	Point de vue de l'expert Prof. Jean-Marie Krzesinski, ULg
16h45	Discussion
17h00	Fin
18h30	Réunion du jury

(*) Groupe bibliographique: vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Paul De Cort (KUL), Philippe Delmotte (CHU Ambroise Paré), Gilles Henrard (ULg), Patricia Van der Niepen (VUB))

Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie



Chiffres sur le remboursement des médicaments en cas d'hypertension artérielle

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie

Marc Van de Castele, internist PhD

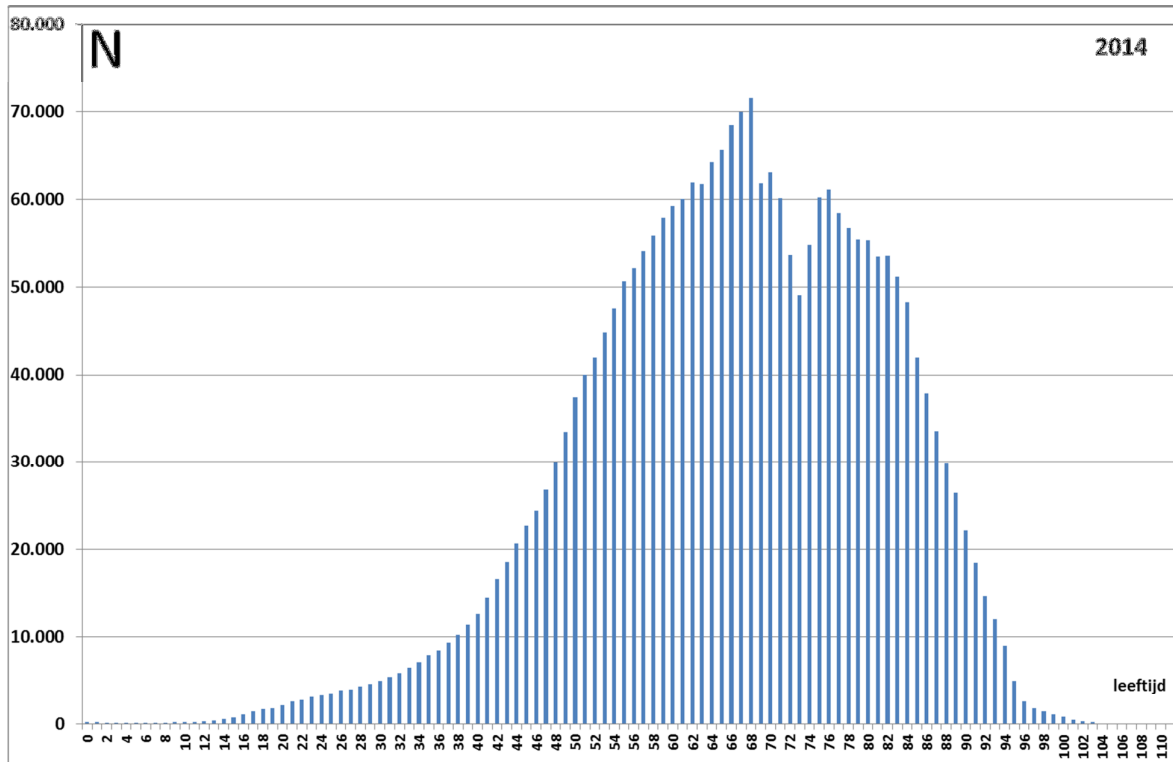
Dienst Farmaceutisch Beleid RIZIV – Dienst Hepatologie UZ-KU Leuven

Vooreerst dient duidelijk te zijn dat het gebruik van antihypertensiva zoals hieronder voorgesteld, ruimer gaat dan de behandeling van patiënten met arteriële hypertensie. De verbruikscijfers slaan immers op alle indicaties van deze farmaca: angor pectoris, chronisch hartfalen, portale hypertensie, diabetische nefropathie, hyperthyroïdie, aritmie en dergelijke. De exacte indicatie van gebruik is dus niet bekend.

De bron van de cijfers is de geanonimiseerde databank Farmanet, die (quasi) alle vergoedbare farmaca in de publieke apotheken in België bevat. Zodra 1 patiënt 1 verpakking afhaalt tijdens het jaar, telt hij als 1 patiënt. Er zijn geen dubbeltellingen: 1 patiënt die 3 verpakkingen afhaalt tijdens het jaar, blijft 1 (unieke) patiënt.

De farmacologische klassen der antihypertensiva zijn de beta-blokkers, de calciumantagonisten, de diuretica, de ACE-inhibitoren, de sartanen, de renine-inhibitoren, de alfa-blokkers en de centraal werkende antihypertensiva.

Het aantal patiënten die in 2014 minstens 1 antihypertensivum innam, is als volgt verdeeld volgens leeftijd:



In het totaal namen $n=2.564.724$ Belgische patiënten in het jaar 2014 ten minste één antihypertensivum in, zowat een kwart van de Belgische bevolking.

§ 1 De klassen der antihypertensiva

Beta-blokkers

De RIZIV-uitgaven en de aantallen patiënten per jaar voor de klasse der beta-blokkers worden hieronder weergegeven. Voor de mono-preparaten worden de 3 meest gebruikte beta-blokkers vermeld. Voor de combi-preparaten beta-blokker + diureticum wordt de meest gebruikte combinatie vermeld.

	RIZIV-uitgaven (€)			Aantal patiënten (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
mono	58.543.400	56.758.199	54.583.070	1.252.883	1.294.247	1.298.827
<i>bisoprolol</i> ¹	26.447.115	26.068.755	25.551.449	673.836	695.746	723.339
<i>nebivolol</i> ²	9.782.173	9.687.425	9.876.088	182.933	191.464	198.847
<i>propranolol</i> ³	4.650.038	4.656.780	3.906.447	138.538	138.767	133.149
overige	...	...	...	...	...	...
combi	14.973.177	15.026.384	14.309.283	283.095	279.834	273.612
<i>bisoprolol</i> + <i>thiazide</i> ⁴	8.567.662	8.353.804	8.005.019	195.157	191.236	185.642
overige	...	...	...	...	...	...
<u>totaal</u>	<u>73.516.577</u>	<u>71.784.583</u>	<u>68.892.353</u>	<u>1.519.430</u>	<u>1.529.919</u>	<u>1.530.274</u>

Calciumantagonisten

De RIZIV-uitgaven en de aantallen patiënten per jaar voor de klasse van de calciumantagonisten worden hieronder weergegeven. De 3 meest gebruikte calciumantagonisten worden vermeld.

	RIZIV-uitgaven (€)			Aantal patiënten (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<i>amlodipine</i> ⁵	18.669.887	14.673.912	12.041.167	300.462	295.815	289.523
<i>lercanidipine</i> ⁶	5.958.971	5.670.847	5.288.589	87.103	93.133	96.730
<i>barnidipine</i> ⁷	8.531.086	8.670.537	8.888.474	64.021	65.575	67.889
overige	...	...	...	...	...	...
<u>totaal</u>	<u>44.863.090</u>	<u>39.672.615</u>	<u>36.022.460</u>	<u>579.696</u>	<u>574.666</u>	<u>567.050</u>

¹ EMCONCOR, ISOTEN en generieken van bisoprolol

² NOBITEN en generieken van nebivolol

³ INDERAL en generieken van propranolol

⁴ EMCORETIC, MAXOTEN en generieke combinaties

⁵ AMLOR en generieken van amlodipine

⁶ ZANIDIP en generieken

⁷ VASEXTEN

Diuretica

De RIZIV-uitgaven en de aantallen patiënten per jaar met een diureticum worden hieronder weergegeven. Voor de mono-preparaten worden de 3 meest gebruikte diuretica vermeld en voor de vaste associaties van diuretica de meest gebruikte.

	RIZIV-uitgaven (€)			Aantal patiënten (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
<i>furosemide</i> ⁸	4.423.540	4.237.682	4.112.278	206.216	197.346	192.508
<i>bumetanide</i> ⁹	7.262.401	7.358.941	7.834.377	145.574	151.032	159.057
<i>spironolacton</i> ¹⁰	6.214.666	6.202.243	6.182.566	153.585	152.374	152.633
<i>overige</i>	...	...	...	...	...	...
<u>combi</u>						
<i>altizide+</i> <i>spironolacton</i> ¹¹	5.464.175	5.148.123	4.961.384	179.717	170.495	162.876
<i>overige</i>	4.077.596	3.957.067	3.911.732	121.682	117.659	115.038
<u>totaal</u>	<u>27.400.434</u>	<u>26.770.514</u>	<u>26.711.603</u>	<u>677.042</u>	<u>659.929</u>	<u>649.853</u>

ACE-inhibitoren

De RIZIV-uitgaven en de aantallen patiënten per jaar behandeld met een ACE-inhibitor worden hieronder weergegeven. Voor de mono-preparaten en de vaste associaties met een ACE-inhibitor worden telkens de 3 meest gebruikte vermeld.

	RIZIV-uitgaven (€)			Aantal patiënten (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
<i>perindopril</i> ¹²	42.284.427	38.963.979	37.018.726	598.354	589.790	581.437
<i>lisinopril</i> ¹³	18.864.550	18.251.892	18.378.001	256.164	268.995	278.307
<i>ramipril</i> ¹⁴	9.634.117	8.426.428	7.522.366	169.138	160.326	151.472
<i>overige</i>	10.353.835	9.499.604	8.765.818	131.999	127.018	121.847
<i>combi</i>	...	...	...	...	...	...
<i>perindopril</i> <i>+amlodipine</i> ¹⁵	30.020.053	33.070.943	35.236.053	281.138	302.184	319.235
<i>perindopril</i> <i>+thiazide</i> ¹⁶	14.624.846	17.428.648	19.679.353	83.451	99.344	111.317
<i>lisinopril</i> <i>+thiazide</i> ¹⁷	6.933.383	7.841.436	8.129.166	89.100	98.559	107.429
<i>overige</i>	4.588.770	4.027.326	3.604.687	67.852	64.379	60.603
<u>totaal</u>	<u>72.304.480</u>	<u>72.034.922</u>	<u>72.254.779</u>	...	...	...

⁸ LASIX en generieken van furosemide

⁹ BURINEX

¹⁰ ALDACTONE en generieken van spironolacton

¹¹ ALDACTAZINE

¹² COVERSYL en generieken van perindopril

¹³ ZESTRIL en generieken van lisinopril

¹⁴ TRITACE en generieken van ramipril

¹⁵ COVERAM

¹⁶ COVERSYL PLUS, PRETERAX en generieken van perindopril+indapamide

¹⁷ ZESTORETIC en generieken van lisinopril+hydrochloorthiazide

Sartanen

De RIZIV-uitgaven en de aantallen patiënten per jaar behandeld met een sartaan worden hieronder weergegeven. Voor de mono-sartanen en de combi-sartanen worden telkens de 3 meest gebruikte vermeld.

	RIZIV-uitgaven (€)			Aantal patiënten (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
losartan ¹⁸	43.934.245	34.871.659	27.500.953	289.376	292.700	298.914
olmesartan ¹⁹	8.123.506	7.831.741	6.334.525	91.964	97.742	101.873
valsartan ²⁰	8.011.256	8.231.004	8.385.591	46.885	47.854	48.514
overige	4.531.890	3.527.999	2.863.172	38.041	39.574	41.374
	...	...	...	...	...	...
<u>combi</u>	56.339.880	55.569.856	46.528.126	264.469	271.973	276.880
losartan						
+thiazide ²¹	4.624.207	4.257.651	3.151.514	45.085	46.651	47.654
olmesartan						
+amlodipine ²²	7.992.783	8.466.067	8.781.878	32.410	33.816	34.877
olmesartan						
+thiazide ²³	4.644.912	5.042.445	5.291.294	27.606	29.173	30.079
overige						
	...	...	...	...	...	...
<u>totaal</u>	<u>100.274.125</u>	<u>90.441.515</u>	<u>74.029.079</u>			

¹⁸ COZAAR, LOORTAN en generieken van losartan

¹⁹ BELSAR, OLMETEC en generiekenn van losartan

²⁰ DIOVANE en generieken van valsartan

²¹ LOORTAN PLUS en generieken van losartan+hydrochloorthiazide

²² FORZATEN en SEVIKAR

²³ BELSAR PLUS en OLMETEC PLUS

Renine-inhibitoren

	RIZIV-uitgaven (€)			Aantal patiënten (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
<i>aliskiren</i> ²⁴	2.636.513	2.078.250	1.723.737	10.802	8.111	6.656
<u>combi</u>						
<i>aliskiren</i> + <i>thiazide</i> ²⁵	931.928	835.405	745.477	3.843	3.308	2.914
<u>totaal</u>	<u>3.568.441</u>	<u>2.913.655</u>	<u>2.469.215</u>	<u>14.038</u>	<u>10.982</u>	<u>9.267</u>

Alfa-blokkers

	RIZIV-uitgaven (€)			Aantal patiënten (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<i>prazosine</i> ²⁶	284.956	265.981	251.164	4.337	4.114	3.925

Centraal werkende antihypertensiva

	RIZIV-uitgaven (€)			Aantal patiënten (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<i>clonidine</i> ²⁷	332.228	318.747	306.147	9.435	9.351	9.103
<i>moxonidine</i> ²⁸	4.995.203	4.957.634	4.826.556	70.667	70.494	70.784
<u>totaal</u>	<u>5.327.432</u>	<u>5.276.381</u>	<u>5.132.702</u>	<u>79.295</u>	<u>79.056</u>	<u>79.103</u>

²⁴ RASILEZ

²⁵ RASILEZ HCT

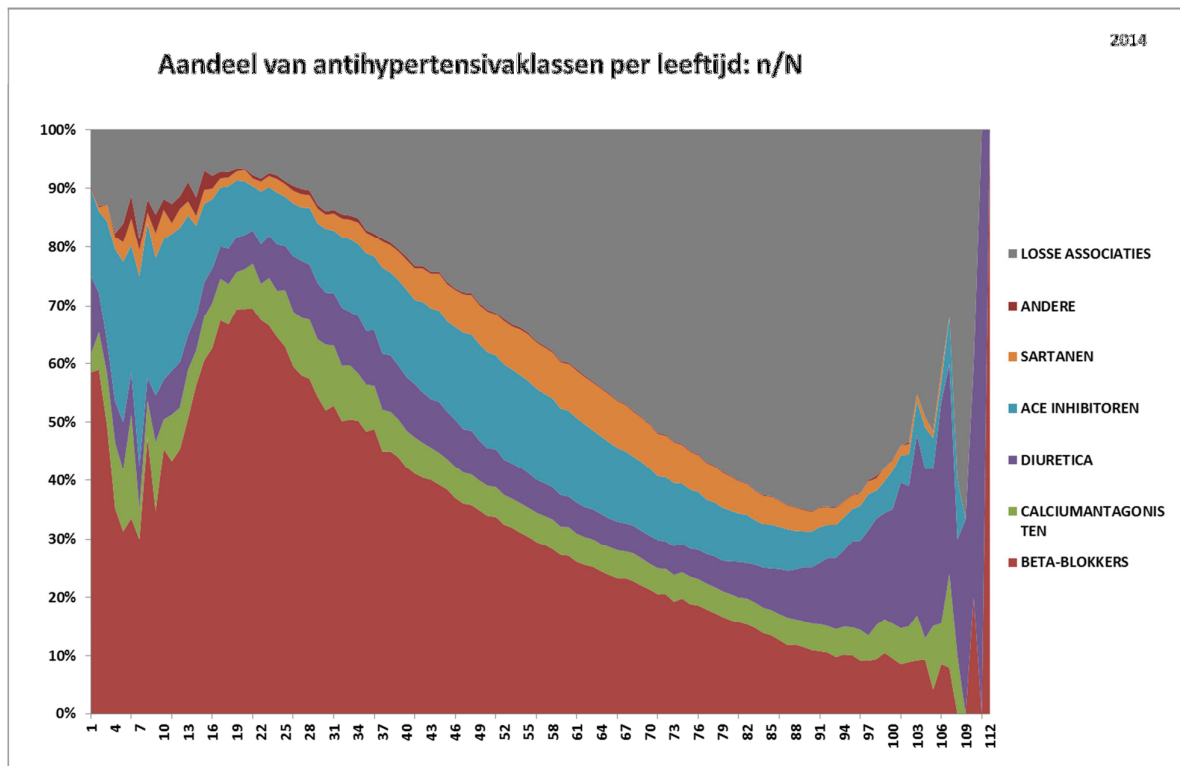
²⁶ MINIPRESS

²⁷ CATAPRESSAN

²⁸ MOXON en generieken van moxonidine

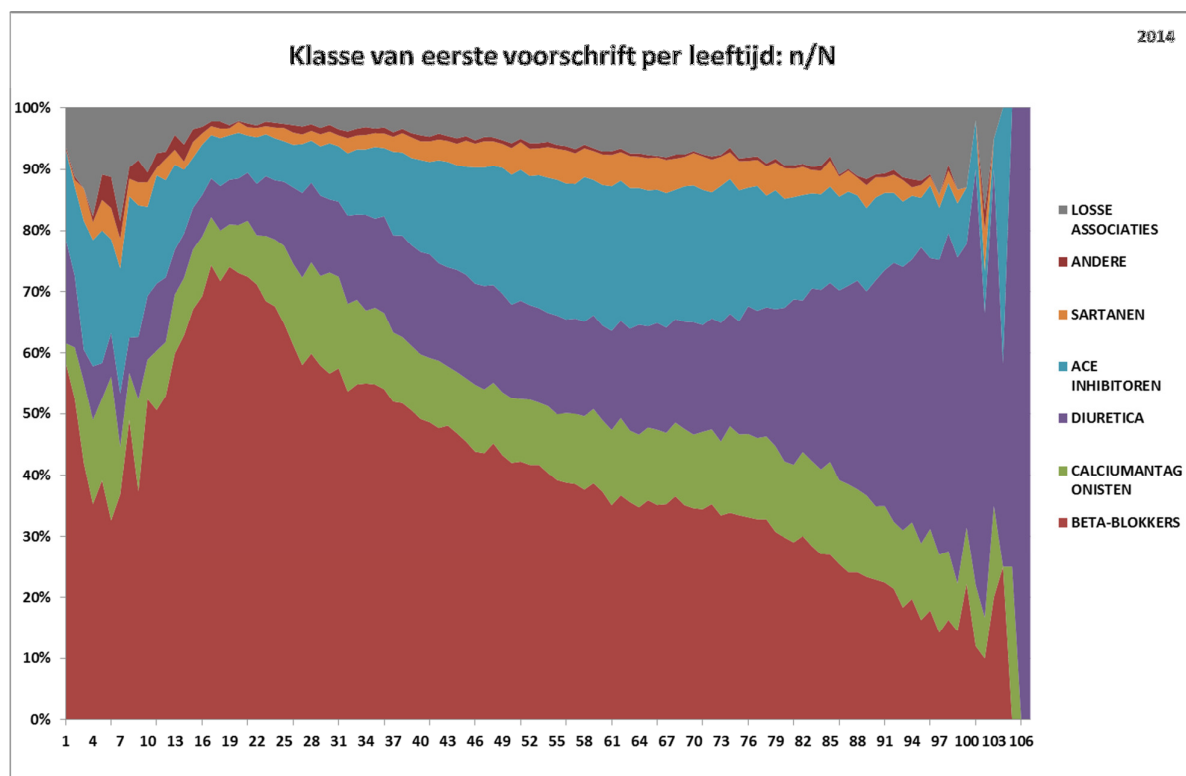
§ 2 Aandeel van antihypertensivaklassen per leeftijd

Hier geven we het gebruik van antihypertensiva weer per leeftijd, en dit voor het jaar 2014. Elke groep patiënten van eenzelfde leeftijd vormt 100% op de Y-as; de leeftijd staat in de X-as. De inname van 1 enkele klasse van antihypertensiva is per kleur weergegeven. De inname van meerdere klassen antihypertensiva, in losse associatie dus, is in het grijs weergegeven.



§ 3 De klasse van antihypertensiva op moment van het eerste voorschrift/aflevering

Voor het jaar 2014 wordt hieronder weergegeven welke klasse van antihypertensivum Belgische patiënten bij hun eerste voorschrift gebruiken (n=305.639 starters). Er werd vooraf nagegaan of elke individuele patiënt in de jaren 2012 – 2013 geen enkel antihypertensivum kreeg. Alle patiënten worden per leeftijd geschikt. De leeftijd staat in de X-as; de proportie van patiënten op de Y-as. Bij het eerste voorschrift heeft elke klasse in de figuur een aparte kleur. Indien de patiënt startte met antihypertensiva van verschillende klassen is dit in het grijs weergegeven.



§ 4 Inschatting van dagkost voor het RIZIV per klasse

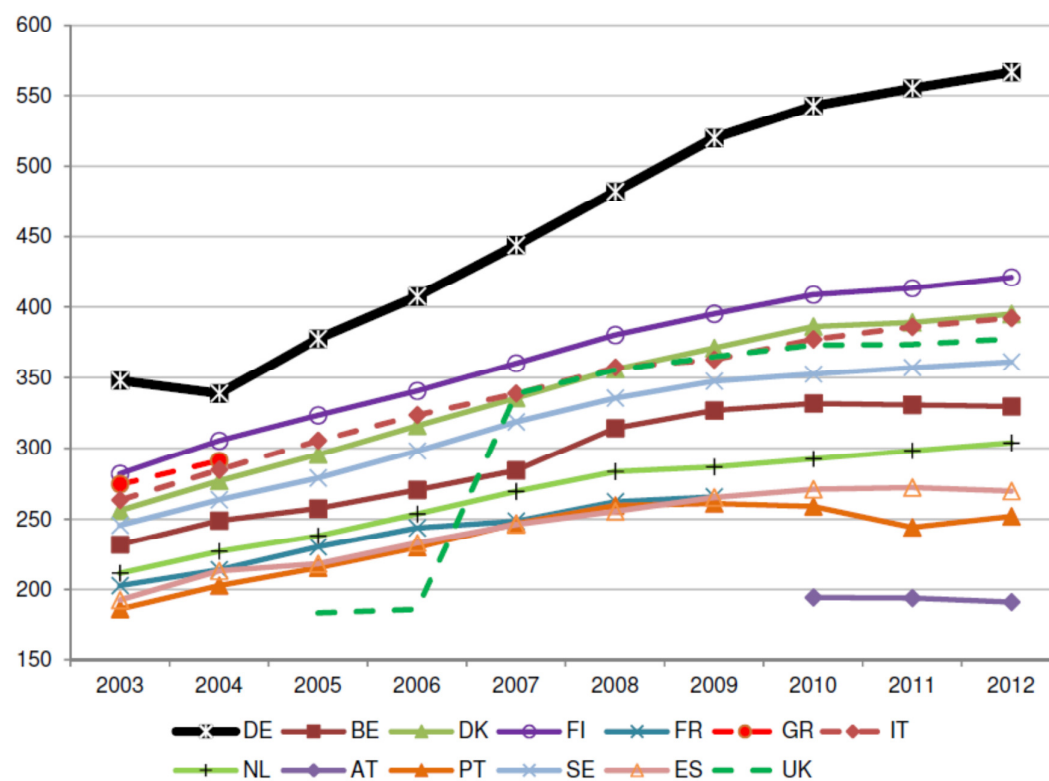
Voor het jaar 2014 wordt hier een poging gedaan om de dagkost voor het RIZIV in te schatten van de verschillende klassen van antihypertensiva. We gaan hierbij uit van de DDD = Defined Daily Dose, zoals vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie. Dit is geen perfecte vergelijking doch wel richtinggevend voor de Jury vandaag. Correkter zou immers zijn te werken met de PDD = Prescribed Daily Dose, doch deze is niet eenvoudig uit Farmanet te halen.

Klasse antihypertensivum	molecule	RIZIV-dagkost in € (op basis van DDD)
Beta-blokkers		Bereik: 0,18 à 0,66 Gewogen gemiddelde: 0,24
<i>meest voorgeschreven</i>	bisoprolol	0,25
	nebivolol	0,20
	propranolol	0,27
<i>goedkoopste</i>	celiprolol	0,17
Calciumantagonisten		Bereik: 0,12 à 0,71 Gewogen gemiddelde: 0,18
<i>meest voorgeschreven (DDD)</i>	amlodipine	0,12
	lercanidipine	0,15
	barnidipine	0,35
<i>goedkoopste</i>	amlodipine	0,12
Diuretica		Bereik: 0,06 à 0,59 Gewogen gemiddelde: 0,17
<i>meest voorgeschreven</i>	furosemide	0,13
	bumetanide	0,15
	indapamide	0,13
<i>goedkoopste</i>	chlortalidone	0,06
ACE Inhibitoren		Bereik: 0,08 à 0,44 Gewogen gemiddelde: 0,13
<i>meest voorgeschreven</i>	perindopril	0,16
	lisinopril	0,12
	ramipril	0,09
<i>goedkoopste</i>	enalapril	0,08
Sartanen		Bereik: 0,13 à 0,42 Gewogen gemiddelde: 0,20
<i>meest voorgeschreven</i>	losartan	0,15
	olmesartan	0,42
	valsartan	0,13
<i>goedkoopste</i>	candesartan	0,13
Alfa-blokkers		
	prazosine	0,30
Centraal werkende antihypertensiva		
	clonidine	0,33
	moxonidine	0,19

§ 5 Vergelijking van Belgisch gebruik antihypertensiva met enkele landen

Tot slot geven we hier een vergelijking van het gebruik van antihypertensiva in België, uitgedrukt in DDD/100.000 inwoners. Het gaat om dezelfde klassen geneesmiddelen als uit voorgaande tabellen. Onderzoekers van de Technische Universität Berlin voerden deze vergelijking uit in verschillende Europese landen.

Abbildung 2.8 Antihypertensiva (DDD pro 1000 Einwohner pro Tag)



©Universitätsverlag der Technischen Universität Berlin

- Belgisch gebruik.
De toename in de decade 2003 – 2012 toont een meer dan 50 % verdubbeling van het gebruik in België. In het jaar 2008 bekwamen onafhankelijke beroepen een dekking door de ziekteverzekering voor kleine risico's, wat de knik naar boven verklaart in de jaren 2007-2008.
- Vergelijking.
Al de onderzochte Europese landen kenden een stijgend gebruik over de jaren. Het Belgisch gebruik is vergelijkbaar met dat in Nederland en Frankrijk. Portugal en Spanje gebruiken relatief minder; de Scandinavische landen gebruiken relatief meer. Het zeer hoge gebruik in Duitsland konden zelfs de Duitse onderzoekers niet verklaren.

Bron: Busse R et al. Arzneimittelversorgung in der Gesetzlichen Krankenversicherung und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen; ein systematischer Vergleich. Technische Universität Berlin 2015.

Chiffres sur le remboursement des médicaments en cas d'hypertension artérielle

Marc Van de Casteele, internist PhD

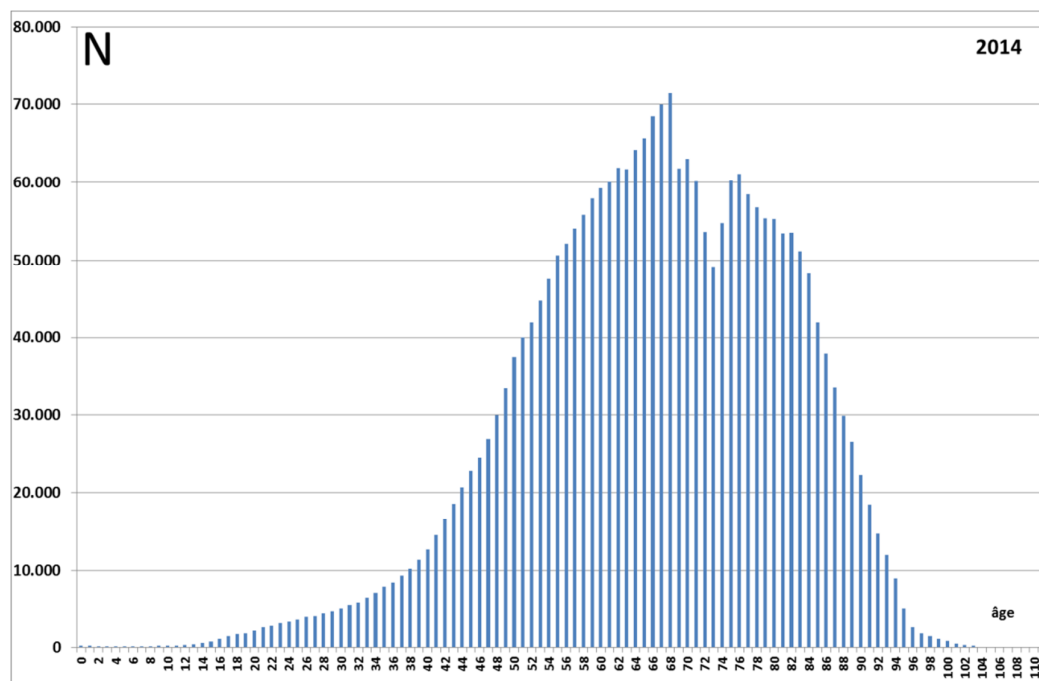
Dépt. Politique Pharmaceutique INAMI – Dienst Hepatologie UZ-KU Leuven

D'abord il faut préciser que l'utilisation des antihypertenseurs, que nous allons traiter, va au-delà du traitement de l'hypertension artérielle. Les chiffres d'utilisation portent sur toutes les indications possibles de ce type de médicaments, angine de poitrine, insuffisance cardiaque chronique, hypertension portale, néphropathie diabétique, hyperthyroïdie, arythmie pour en citer quelques-unes. L'indication exacte de l'utilisation n'est donc pas connue.

La source de chiffres utilisée est la banque de données anonymisées Pharmanet, qui contient (quasi) toutes les données de médicaments remboursables délivrés par toutes les officines publiques belges. Le patient est compté comme 1 patient lorsqu'il reçoit au moins 1 conditionnement au cours de l'année calendrier. Il n'y a pas de double comptage : 1 patient qui reçoit 3 conditionnements en une année, reste compté comme un seul patient (unique).

Les classes de médicaments antihypertenseurs sont les bêta-bloquants, les antagonistes du calcium, les diurétiques, les inhibiteurs ECA, les sartans, les inhibiteurs de la rénine, les alpha-bloquants et les antihypertenseurs centraux.

Le nombre de patients belges qui ont reçu au moins 1 antihypertenseur en 2014, est réparti selon l'âge de la façon suivante:



Au total, n=2.564.724 patients belges ont reçu au cours de l'année 2014 au moins un antihypertenseur, ce qui correspond à $\pm$ un quart de la population belge.

§ 1 Les classes des antihypertenseurs

Bêta-bloquants

Les dépenses INAMI et les nombres de patient par an pour la classe des bêta-bloquants sont donnés dans le Tableau ci-dessous. Pour les bêta-bloquants mono, les 3 molécules les plus utilisées sont données également, ainsi que pour les bêta-bloquants combinés.

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>	58.543.400	56.758.199	54.583.070	1.252.883	1.294.247	1.298.827
<i>bisoprolol</i> ¹	26.447.115	26.068.755	25.551.449	673.836	695.746	723.339
<i>nébivolol</i> ²	9.782.173	9.687.425	9.876.088	182.933	191.464	198.847
<i>propranolol</i> ³	4.650.038	4.656.780	3.906.447	138.538	138.767	133.149
<i>autres</i>	...	...	...	...	...	...
<u>combi</u>	14.973.177	15.026.384	14.309.283	283.095	279.834	273.612
<i>bisoprolol</i>	8.567.662	8.353.804	8.005.019	195.157	191.236	185.642
<i>+thiazide</i> ⁴						
<i>autres</i>	...	...	...	...	...	...
<u>total</u>	<u>73.516.577</u>	<u>71.784.583</u>	<u>68.892.353</u>	<u>1.519.430</u>	<u>1.529.919</u>	<u>1.530.274</u>

Antagonistes du calcium

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des antagonistes du calcium sont donnés dans le Tableau ci-dessous. Les 3 antagonistes du calcium les plus utilisés sont mentionnés.

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<i>amlodipine</i> ⁵	18.669.887	14.673.912	12.041.167	300.462	295.815	289.523
<i>lercanidipine</i> ⁶	5.958.971	5.670.847	5.288.589	87.103	93.133	96.730
<i>barnidipine</i> ⁷	8.531.086	8.670.537	8.888.474	64.021	65.575	67.889
<i>autres</i>	...	...	...	...	...	...
<u>total</u>	<u>44.863.090</u>	<u>39.672.615</u>	<u>36.022.460</u>	<u>579.696</u>	<u>574.666</u>	<u>567.050</u>

¹ EMCONCOR, ISOTEN et génériques de bisoprolol

² NOBITEN et génériques de nébivolol

³ INDERAL et génériques de propranolol

⁴ EMCORETIC, MAXOTEN et combinaisons fixes génériques

⁵ AMLOR et génériques d'amlodipine

⁶ ZANIDIP et génériques

⁷ VASEXTEN

Diurétiques

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des diurétiques sont donnés dans le Tableau ci-dessous. Pour les diurétiques en mono-présentation, les 3 diurétiques les plus utilisés sont mentionnés, de même pour les associations fixes de diurétiques.

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
<i>furosémide</i> ⁸	4.423.540	4.237.682	4.112.278	206.216	197.346	192.508
<i>bumétanide</i> ⁹	7.262.401	7.358.941	7.834.377	145.574	151.032	159.057
<i>spironolactone</i> ¹⁰	6.214.666	6.202.243	6.182.566	153.585	152.374	152.633
<i>autres</i>	...	...	...	...	...	...
<u>combi</u>	5.464.175	5.148.123	4.961.384	179.717	170.495	162.876
<i>altizide+</i> <i>spironolactone</i> ¹¹	4.077.596	3.957.067	3.911.732	121.682	117.659	115.038
<i>autres</i>	...	...	...	...	...	...
<u>total</u>	<u>27.400.434</u>	<u>26.770.514</u>	<u>26.711.603</u>	<u>677.042</u>	<u>659.929</u>	<u>649.853</u>

Inhibiteurs ECA

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des inhibiteurs ECA sont donnés ci-dessous. Aussi bien pour les présentations mono que pour les inhibiteurs ECA combinés, les 3 molécules les plus utilisées sont mentionnées.

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
<i>périndopril</i> ¹²	42.284.427	38.963.979	37.018.726	598.354	589.790	581.437
<i>lisinopril</i> ¹³	18.864.550	18.251.892	18.378.001	256.164	268.995	278.307
<i>ramipril</i> ¹⁴	9.634.117	8.426.428	7.522.366	169.138	160.326	151.472
<i>autres</i>	10.353.835	9.499.604	8.765.818	131.999	127.018	121.847
<i>autres</i>	...	...	...	...	...	...
<u>combi</u>	30.020.053	33.070.943	35.236.053	281.138	302.184	319.235
<i>périndopril</i> <i>+amlodipine</i> ¹⁵	14.624.846	17.428.648	19.679.353	83.451	99.344	111.317
<i>périndopril</i> <i>+thiazide</i> ¹⁶	6.933.383	7.841.436	8.129.166	89.100	98.559	107.429
<i>lisinopril</i> <i>+thiazide</i> ¹⁷	4.588.770	4.027.326	3.604.687	67.852	64.379	60.603
<i>autres</i>	...	...	...	...	...	...
<u>total</u>	<u>72.304.480</u>	<u>72.034.922</u>	<u>72.254.779</u>			

⁸ LASIX et génériques de furosémide

⁹ BURINEX

¹⁰ ALDACTONE et génériques de spironolactone

¹¹ ALDACTAZINE

¹² COVERSYL et génériques de périndopril

¹³ ZESTRIL et génériques de lisinopril

¹⁴ TRITACE et génériques de ramipril

¹⁵ COVERAM

¹⁶ COVERSYL PLUS, PRETERAX et génériques de périndopril+indapamide

¹⁷ ZESTORETIC et génériques de lisinopril+hydrochlorothiazide

Sartans

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des sartans sont donnés ci-dessous. Aussi bien pour les mono-sartans que pour les combi-sartans, les 3 molécules les plus utilisées sont mentionnées.

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
losartan ¹⁸	43.934.245	34.871.659	27.500.953	289.376	292.700	298.914
olmésartan ¹⁹	8.123.506	7.831.741	6.334.525	91.964	97.742	101.873
valsartan ²⁰	8.011.256	8.231.004	8.385.591	46.885	47.854	48.514
autres	4.531.890	3.527.999	2.863.172	38.041	39.574	41.374
	...	...	...	...	...	...
<u>combi</u>	56.339.880	55.569.856	46.528.126	264.469	271.973	276.880
losartan						
+thiazide ²¹	4.624.207	4.257.651	3.151.514	45.085	46.651	47.654
olmésartan						
+amlodipine ²²	7.992.783	8.466.067	8.781.878	32.410	33.816	34.877
olmésartan						
+thiazide ²³	4.644.912	5.042.445	5.291.294	27.606	29.173	30.079
autres	...	...	...	...	...	...
<u>total</u>	<u>100.274.125</u>	<u>90.441.515</u>	<u>74.029.079</u>			

Inhibiteurs de la rénine

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
aliskiren ²⁴	2.636.513	2.078.250	1.723.737	10.802	8.111	6.656
<u>combi</u>						
aliskiren						
+thiazide ²⁵	931.928	835.405	745.477	3.843	3.308	2.914
<u>total</u>	<u>3.568.441</u>	<u>2.913.655</u>	<u>2.469.215</u>	<u>14.038</u>	<u>10.982</u>	<u>9.267</u>

¹⁸ COZAAR, LOORTAN et génériques de losartan

¹⁹ BELSAR, OLMETEC et génériques de losartan

²⁰ DIOVANE et génériques de valsartan

²¹ LOORTAN PLUS et génériques de losartan+hydrochlororthiazide

²² FORZATEN et SEVIKAR

²³ BELSAR PLUS et OLMETEC PLUS

²⁴ RASILEZ

²⁵ RASILEZ HCT

Alpha-bloquants

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<i>prazosine</i> ²⁶	284.956	265.981	251.164	4.337	4.114	3.925

Antihypertenseurs centraux

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<i>clonidine</i> ²⁷	332.228	318.747	306.147	9.435	9.351	9.103
<i>moxonidine</i> ²⁸	4.995.203	4.957.634	4.826.556	70.667	70.494	70.784
<u>total</u>	<u>5.327.432</u>	<u>5.276.381</u>	<u>5.132.702</u>	<u>79.295</u>	<u>79.056</u>	<u>79.103</u>

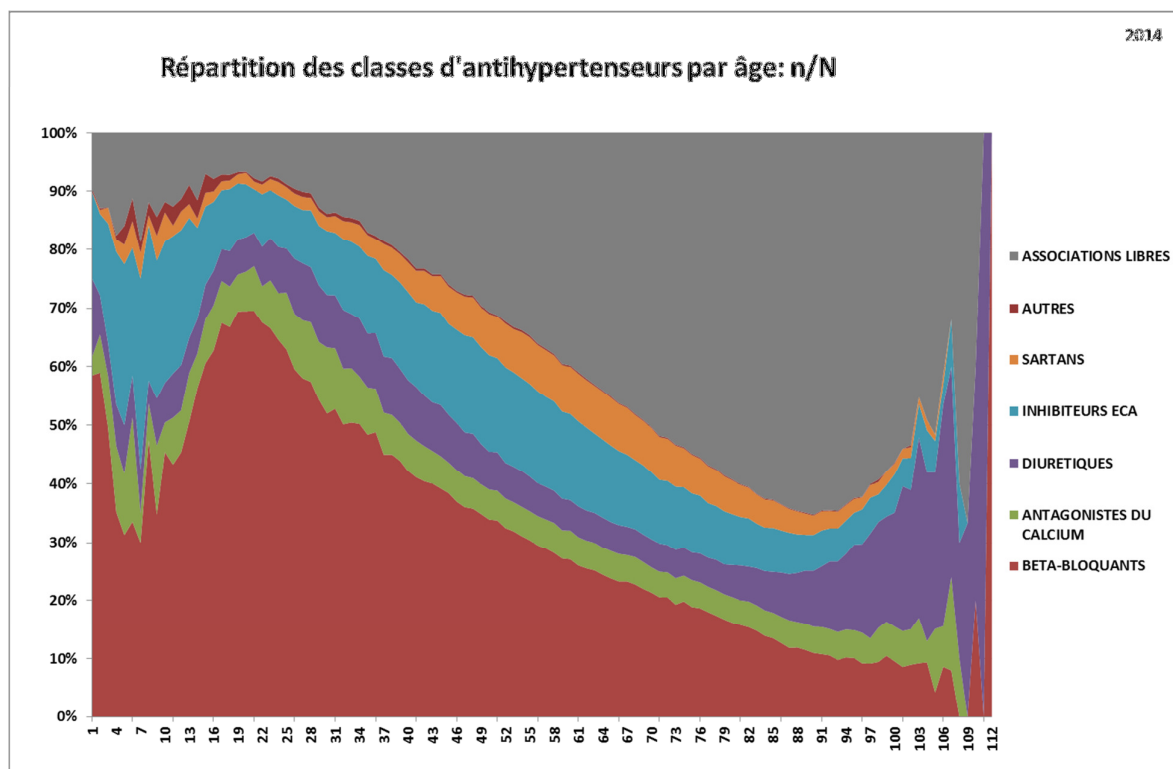
²⁶ MINIPRESS

²⁷ CATAPRESSAN

²⁸ MOXON en generieken van moxonidine

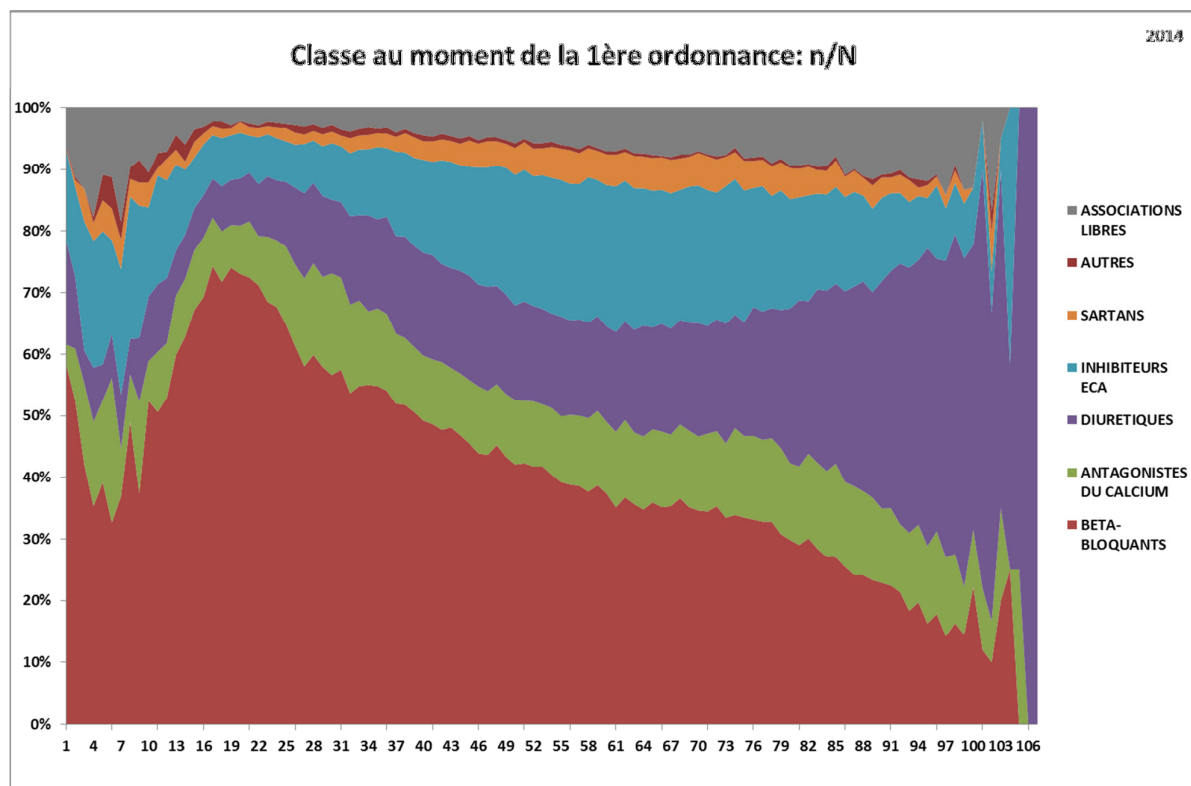
§ 2 Répartition des classes d'antihypertenseurs par âge

Le graphique ci-dessous reprend l'utilisation des antihypertenseurs par âge pour l'année 2014. Chaque groupe de patients du même âge forme 100% sur l'axe Y; l'âge est donné sur l'axe X. L'utilisation de chaque classe d'antihypertenseurs est représentée par une couleur. La prise de plusieurs classes, en association libre donc, est donnée en gris.



§ 3 La classe d'antihypertenseurs lors de la première prescription/délivrance

Pour l'année 2014, le graphique ci-dessous donne la classe d'antihypertenseurs à l'initiation du traitement, donc à la première ordonnance (n=305.639 nouveaux patients). Il a été vérifié si le patient n'a pas reçu d'antihypertenseurs pendant les années 2012 – 2013. Tous les patients sont repartis par âge (axe X). La proportion est donnée sur l'axe Y. Chaque classe d'antihypertenseurs a sa propre couleur sur le graphique ; si le patient a commencé son traitement avec plusieurs classes d'antihypertenseurs, ceci est représenté par la couleur grise.



§ 4 Estimation du coût INAMI journalier par classe

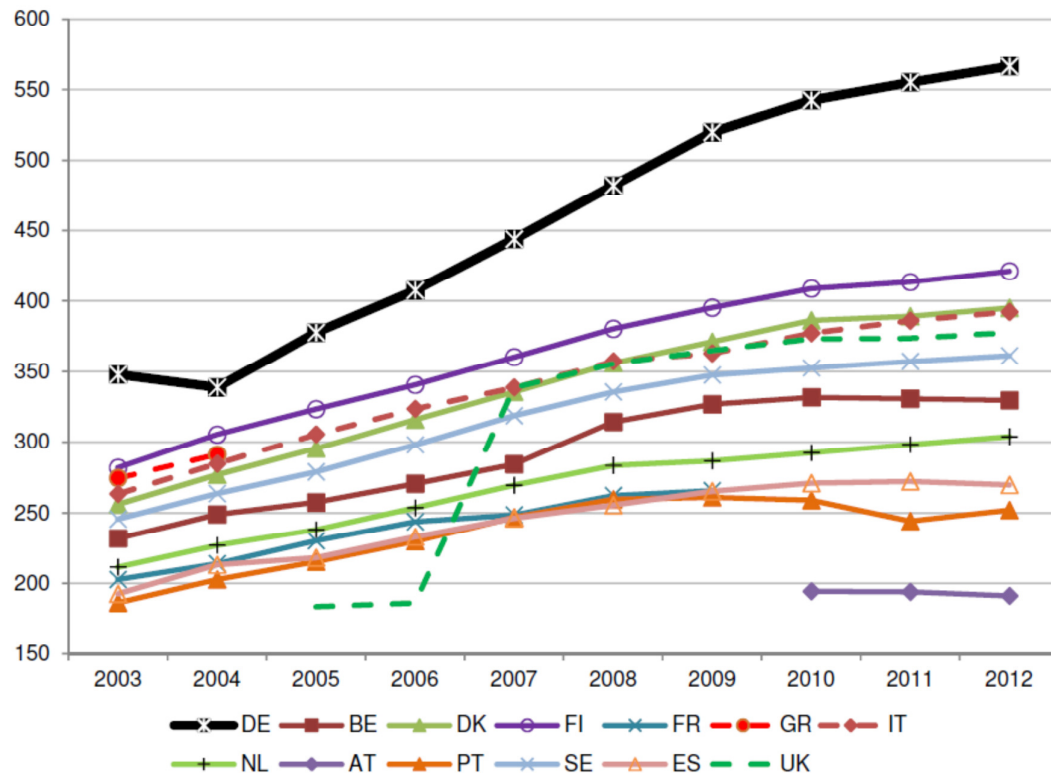
Le Tableau suivant donne une estimation du coût INAMI journalier en 2014 pour chacune des classes d'antihypertenseurs. La base du calcul est la DDD = Defined Daily Dose, telle qu'établie par l'Organisation Mondiale de la Santé. Ce calcul n'est pas parfait mais il est instructif pour le Jury. Il serait plus correct d'appliquer le PDD = Prescribed Daily Dose dans le calcul, mais ceci n'est pas facile à extraire de la banque de données Pharmanet.

Classe d'antihypertenseurs	molécule	Coût INAMI journalier en € (sur base de la DDD)
Bêta-bloquants		Ecart: de 0,18 à 0,66 Gewogen gemiddelde: 0,24
<i>les 3 les plus prescrits (DDD)</i>	bisoprolol	0,25
	névibolol	0,20
	propranolol	0,27
<i>le moins cher</i>	celiprolol	0,17
Calciumantagonistes		Ecart: de 0,12 à 0,71 Moyenne pondérée: 0,18
<i>les 3 les plus prescrits</i>	amlodipine	0,12
	lercanidipine	0,15
	barnidipine	0,35
<i>le moins cher</i>	amlodipine	0,12
Diurétiques		Ecart: de 0,06 à 0,59 Moyenne pondérée: 0,17
<i>les 3 les plus prescrits</i>	furosémide	0,13
	bumétanide	0,15
	indapamide	0,13
<i>le moins cher</i>	chlortalidone	0,06
Inhibiteurs ECA		Ecart: de 0,08 à 0,44 Moyenne pondérée: 0,13
<i>les 3 les plus prescrits</i>	perindopril	0,16
	lisinopril	0,12
	ramipril	0,09
<i>le moins cher</i>	énalapril	0,08
Sartans		Ecart: de 0,13 à 0,42 Moyenne pondérée: 0,20
<i>les 3 les plus prescrits</i>	losartan	0,15
	olmésartan	0,42
	valsartan	0,13
<i>le moins cher</i>	candésartan	0,13
Alpha-bloquants		
	prazosine	0,30
Antihypertenseurs centraux		
	clonidine	0,33
	moxonidine	0,19

§ 5 Comparaison de l'utilisation des antihypertenseurs en Belgique versus quelques autres pays

Nous donnons finalement une comparaison de l'utilisation des antihypertenseurs en Belgique par rapport à celle dans quelques pays européens. L'utilisation est exprimée en DDD/100.000 habitants et les mêmes classes d'antihypertenseurs que celles des Tableaux précédents ont été étudiées. Il s'agit d'une étude des chercheurs de la Technische Universität à Berlin.

Abbildung 2.8 Antihypertensiva (DDD pro 1000 Einwohner pro Tag)



©Universitätsverlag der Technischen Universität Berlin

- L'utilisation belge.

Nous constatons une croissance de plus de 50 % en Belgique pendant les années 2003 – 2012. Lorsque les indépendants ont eu accès à l'assurance-maladie de petits risques en 2008, la courbe montre une hausse plus importante.

- Comparaison.

Tous les pays européens étudiés ont connu une croissance au cours des années. L'utilisation belge est comparable à celle de la France ou des Pays-Bas. Elle est moindre au Portugal et en Espagne, mais elle est plus importante dans les pays scandinaves. La raison d'une utilisation fort importante en Allemagne n'a pas été trouvée par les chercheurs allemands et reste donc inexpiquée.

Source: Busse R et al. Arzneimittelversorgung in der Gesetzlichen Krankenversicherung und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen; ein systematischer Vergleich. Technische Universität Berlin 2015.

Diagnose van arteriële hypertensie



Diagnostic d'une hypertension artérielle

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Jan Staessen, KULeuven



Rational Administration of Antihypertensive Drug Treatment Requires Out-of-the-Office Blood Pressure Measurement

Short Title: Out-of-the-Office Blood Pressure Measurement

Jan A. Staessen, MD, PhD

Word counts: Manuscript 9091; Abstract 249;
Number: Tables 4; Figures 5; References 55

Correspondence:

Jan A. Staessen, MD, PhD,
Studies Coordinating Centre,
Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology,
KU Leuven Department of Cardiovascular Sciences,
University of Leuven,
Campus Sint Rafaël,
Kapucijnenvoer 35, Box 7001,
BE-3000 Leuven, Belgium

Telephone: +32-16-34-7104 (office)
+32-15-41-1747 (home)
+32-47-632-4928 (mobile)
Facsimile: +32-16-34-7106 (office)
+32-15-41-4542 (home)
email: jan.staessen@med.kuleuven.be

Studies Coordinating Centre, Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology, KU Leuven Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgium

Correspondence to Jan A. Staessen, Studies Coordinating Centre, Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology, KU Leuven Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Campus Sint Rafaël, Kapucijnenvoer 35, Box 7001, BE-3000 Leuven, Belgium. Email jan.staessen@med.kuleuven.be

Abstract— The rational use of drugs for the treatment of hypertension (HT) inevitably starts with accurate measurement of blood pressure (BP). Event-driven studies overwhelmingly indicate that out-of-the-office BP monitoring is a prerequisite for risk stratification and for identifying the need of initiating or adjusting antihypertensive drug treatment. 24-h ambulatory monitoring is the state-of-the-art in BP measurement and addresses major issues not covered by home BP monitoring, such as reliably diagnosing nocturnal HT (the window of the day during which BP is most predictive of adverse cardiovascular outcome), hypotension, or masked HT, a condition that affects 15% of the general populations and carries a risk equal to that of HT on both office and out-of-the-office BP measurement. Moreover, 24-h ambulatory BP is cost-effective. Health care providers should therefore facilitate access to this technique in both primary and specialized care. Furthermore, outcome-driven criteria support single BP thresholds that can be applied in both sexes and across the age range. These thresholds might be lowered by 10 mm Hg systolic and 5 mm Hg diastolic in high-risk patients. In the very elderly, in the absence of strong evidence favoring treatment above observation, restraint should be the compass guiding treatment decisions. In conclusion, raising the pressure on HT, the leading cause of cardiovascular death worldwide, requires accurate BP measurement for its diagnosis and management. This cannot be done without ambulatory monitoring. Single BP goals would help clinicians in not seeing the wood for the trees, while exposed to the flood of proposed BP thresholds.

Key Words: Ambulatory blood pressure monitoring ■ home blood pressure recording ■ hypertension ■ office blood pressure measurement

Introduction

On 5 November 2015, the Belgian Health Insurance System (<http://www.riziv.fgov.be/>) organized a consensus conference on the “*Rational Use of Drugs for the Management of Arterial Hypertension*”. This initiative could not come at a more timely moment. Indeed, at all ages, high blood pressure is the major driver of cardiovascular complications.¹ The Global Burden of Diseases Study 2010 reported that high blood pressure is the leading risk factor for the global disease burden and causes 9.4 million deaths every year — more than half of the estimated 17 million deaths a year attributable to total cardiovascular disease.² Figure 1 illustrates how leading risk factors compare with leading diseases and injuries and how changing the metrics from deaths to DALYs (disability adjusted life years) alters the comparative importance of health problems.³ It identifies hypertension as the by far leading cause of death and disability in the developed and developing world alike.³

Techniques of Blood Pressure Measurement

The rational and cost-effective use of antihypertensive drugs rests on the accurate and reproducible diagnosis of the level of blood pressure. In this section, we will shortly discuss, office blood pressure measurement, automated office blood pressure measurement, 24-h ambulatory blood pressure monitoring, and blood pressure self-monitoring at home.

Office Blood Pressure Measurement

Traditionally, office blood pressure measurement has been performed using a sphygmomanometer and stethoscope. However, because mercury as toxic metal is being phased out and because properly validated oscillometric devices are readily available, the auscultatory technique is increasingly being replaced by automated techniques. An alternative to the mercury sphygmomanometer is the so-called “*hybrid*” sphygmomanometer, which combines features of electronic and mercury devices. It uses an electronic pressure gauge as a substitute for the mercury column. Blood pressure is taken in the same way as with a mercury device, using a stethoscope and listening for the Korotkoff sounds. The cuff pressure is displayed as a simulated mercury column using an array of light emitting diodes or a digital display.⁴

Factors that introduce inaccuracy in office blood pressure measurement originate in the patients, for instance as a consequence of inadequate posture or arousal, in the blood pressure measuring device, for instance because of improper validation of the device being used, or in the application of the technique. However, for the auscultatory approach, the observer is the main source of error.⁴ Terminal digit preference refers to the observer rounding off the blood pressure reading to a digit of her or his choosing, most often five or zero.⁵ Number preference refers to the number of identical blood pressure readings made by an observer within and between patients.⁵

This reviewer supports to at least maintaining within the medical profession the skills of measuring blood pressure using the auscultatory approach. All clinical trials of blood pressure lowering medications in the prevention of cardiovascular complications relied on the auscultatory technique. Moreover, automated oscillometric devices are inaccurate in patients with atrial fibrillation, tachycardia or arrhythmia.^{6,7} Hypertension on conventional office blood pressure measurement are levels of 140 mm Hg systolic or 90 mm Hg diastolic or more. A further subdivision of office blood pressure levels as proposed by the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension 2013 guideline appears in Table 1.⁸

Automated Office Blood Pressure Measurement

Recently, automated office blood pressure measurement has been proposed as an alternative to traditional office measurement. Automated office blood pressure is the mean of multiple blood pressure readings recorded with a fully automated device with the patient resting silently, alone, in a quiet room of the office or clinic.⁹ Compared with the conventional office blood pressure, automated office blood pressure, minimizes office-induced increases in blood pressure, improves accuracy, reduces observer error, and provides a more standardized measurement technique by the use of an automated oscillometric sphygmomanometer.¹⁰ The automated office blood pressure thresholds for diagnosing hypertension are similar to those for the mean awake ambulatory and home blood pressures (135/85 mm Hg; Table 1). Preliminary data suggest that automated office blood pressure is a better predictor of target organ damage,^{11,12} especially compared with routine manual office blood pressure, which correlates poorly with intermediate endpoints, such as left ventricular mass.¹² However, longitudinal clinical outcome studies of the automated office blood pressure have not yet been reported. This limits the clinical applicability of automated office blood pressure measurement. Collecting the necessary prospective outcome information will take at least another decade.

24-H Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Ambulatory blood pressure monitoring over 20 years developed into the state-of-the-art approach in blood pressure measurement. Ambulatory monitoring substantially refines the risk stratification provided by office blood pressure measurement both in hypertensive patients¹³⁻¹⁵ and in the general population.¹⁶⁻¹⁹ The greater number of readings, the absence of digit preference and observer bias, and the reduction of the white-coat effect all contribute to the predictive superiority of ambulatory over office blood pressure.²⁰ Patients undergoing ambulatory blood pressure monitoring should keep a diary providing information on the awake and asleep periods, the intake of medications, the timing of meals and physical exercise, and symptoms, if any. Short fixed clock-time intervals that eliminate the transition periods in the morning and evening, during which blood pressure changes rapidly produce daytime and nighttime blood pressure levels, which are within 1 to 2 mm Hg of the awake and asleep levels.^{21,22}

Table 1 lists the thresholds, which are commonly recommended in guidelines to differentiate normotension from hypertension on daytime, nighttime and 24-h ambulatory monitoring. The International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) includes randomly recruited population samples who had office and ambulatory blood pressure and cardiovascular risk factors measured at baseline with a longitudinal follow-up of fatal and nonfatal cardiovascular outcomes.²³ In multivariable-adjusted analyses, we determined thresholds for the ambulatory blood pressure, resulting in 10 year cardiovascular risks similar to those associated with optimal (120/80 mm Hg), normal (130/85 mm Hg), and high (140/90 mm Hg) blood pressure on office measurement.²⁴ These outcome-driven thresholds appear in Table 2.

With regard to the time of day that is most predictive of outcome, several studies in patients¹³⁻¹⁵ or populations^{16,17} corroborated the concept that nighttime compared with daytime blood pressure is a better predictor of cardiovascular complications. In the IDACO database,¹⁸ nighttime blood pressure adjusted for daytime blood pressure, predicted total, cardiovascular and noncardiovascular mortality. Conversely, adjusted for nighttime blood pressure, daytime blood pressure predicted only noncardiovascular mortality, with lower blood pressure levels being associated with increased risk.¹⁸ Both daytime and nighttime blood

pressure predicted all cardiovascular events and stroke.^{18,19} Antihypertensive drug treatment removed the significant association between cardiovascular events and the daytime blood pressure.¹⁸ A subsequent IDACO publication clarified that hypertension limited to the daytime or nighttime period both predicted adverse cardiovascular health outcomes.²⁵ In addition to the absence of confounding by antihypertensive drug treatment, usually taken in the morning or during the day, the standardized conditions during sleep (supine position and absence of movement) probably explain why the nighttime blood pressure is the most accurate prognosticator.¹³⁻¹⁸

The major contribution of ambulatory blood pressure monitoring to risk stratification is the cross-classification between office and ambulatory blood pressure. In clinical practice, the commonly used definition of white-coat hypertension is raised clinic blood pressure in the presence of a normal daytime ambulatory blood pressure. Results of event-based studies convincingly demonstrated that the risk of cardiovascular disease is lower in patients with white-coat hypertension than in those with raised ambulatory blood pressure, even after controlling for concomitant risk factors.¹⁹ When daytime ambulatory blood pressure was below 130 mm Hg systolic and 80 mm Hg diastolic, the incidence of cardiovascular disorders did not differ between normotensive people and those with white-coat hypertension.²⁶ The counterpart of white-coat hypertension is masked hypertension, a disorder characterized by a normal conventional blood pressure confirmed on repeated clinic visits, but a raised daytime ambulatory blood pressure. Sustained hypertension refers to the joint elevation of both office and daytime blood pressure. In the IDACO database, using a threshold of 135/85 mm Hg, the prevalence of normotension and white-coat, masked and sustained hypertension was 49.4%, 10.6%, 14.5% and 25.5%, respectively. The multivariable-adjusted risk associated with white-coat hypertension did not differ from normotension, whereas masked hypertension conferred a risk approximating to that of sustained hypertension (Figure 2).¹⁹

In a further analysis of the IDACO database,²⁷ we explored whether in untreated participants ambulatory blood pressure monitoring refines risk stratification across classes of the office blood pressure according to the JNC7²⁸/WHO-ISH²⁹ classification. We used people with normal office and normal daytime ambulatory blood pressure as the reference group. Among participants with office normotension (<120/<80 mm Hg) or office prehypertension (120–139/80–89 mm Hg), respectively, 198 (7.5%) and 900 (29.3%) had masked hypertension. Compared with true normotension, the multivariable-adjusted hazard ratios associated with masked hypertension in normotensive subjects, were 2.11 (95% confidence interval [CI], 1.24–3.60; $P=0.007$) for a composite cardiovascular endpoint and 3.02 (CI, 1.25–7.32; $P=0.01$) for stroke (Figure 3).²⁷ The corresponding hazard ratios associated with masked hypertension in prehypertensive subjects were 2.08 (CI, 1.67–2.59; $P<0.0001$) and 2.97 (CI, 2.03–4.35; $P<0.0001$), respectively. The hazard ratios associated with masked hypertension compared to true normotension were similar among normotensive and prehypertensive subjects ($P\geq 0.75$). Compared to prehypertension without masked hypertension, the hazard ratios associated with masked hypertension in prehypertensive subjects were 1.53 (95% confidence interval [CI], 1.23–1.91; $P=0.0001$) for the composite cardiovascular endpoint and 1.48 (CI, 1.01–2.16; $P=0.04$) for stroke (Figure 3).²⁷ These findings remained consistent, if masked hypertension was defined based on the 24-h or nighttime blood pressures.²⁷

Ambulatory blood pressure monitoring refines risk stratification in apparently normotensive people with optimal, normal or high-normal office blood pressure, but who present with diabetes³⁰ or signs of intermediate target organ damage, such a left ventricular hypertrophy, stage 2 chronic kidney disease, or micro-albuminuria. Furthermore, in the IDACO database,²⁷ the odds of having masked hypertension were 5.1 (CI, 4.3–6.0) for having an office

blood pressure within the normal or high-normal range; 2.5 (CI, 2.1–2.9) for being 40 years of age or older; 2.0 (CI, 1.8–2.3) for being overweight or obese; 1.9 (CI, 1.7–2.2) for drinking alcohol; 1.8 (CI, 1.3–2.4) for having diabetes; and 1.5 (CI, 1.3–1.7) for smoking. Other risk factors include a family history of hypertension in both parents, patients with multiple risk factors for cardiovascular disease, male sex, and higher awake heart rate.³¹

Self-Recording of Blood Pressure at Home

Already in 1971, investigators from Leuven promoted the use of blood pressure self-measurement at home in clinical research.³² The development of cheap and properly validated devices for blood pressure self-monitoring, over the past 20 years, carried this technique to clinical application.⁴ Blood pressure self-measurement offers several of the well-recognized advantages of the more complex approach of ambulatory blood pressure monitoring.³³ The greater number of readings and the minimization of the white coat effect contribute to a better diagnostic accuracy, compared with conventional sphygmomanometry.³³ If automated devices are used and if patients apply a standard protocol for the timing of the measurements rather than initiate recordings based on symptoms, self-recorded blood pressure values are to a large extent free of observer bias. Moreover, self-measurement of blood pressure increases adherence to antihypertensive drug treatment^{34,35} and allows reducing the number of clinic visits required for the diagnosis and treatment of hypertension.^{36,37} Hypertension for the self-measured blood pressure at home are levels of 135 mm Hg systolic or 85 mm Hg diastolic or higher (Table 1). We derived outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement in the International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO).³⁸ In multivariable-adjusted analyses of 6740 people randomly recruited from five populations, we determined home blood pressure thresholds, which yielded 10-year cardiovascular risks similar to those associated with office blood pressure levels of 120/80 mm Hg, 130/85 mm Hg, 140/90 mmHg and 160/100 mm Hg. The corresponding home blood pressure thresholds were 120/75 mm Hg, 125/80 mm Hg, 130/85 mm Hg, and 145/90 mm Hg, respectively.³⁸

Over the past decade, studies in patients³⁹ and populations,^{40,41} proved that the self-measured blood pressure is a better prognosticator of outcome than office blood pressure. In the IDHOCO database,⁴² using 135/85 mm Hg as threshold for the home blood pressure, the number of participants with masked hypertension amounted respectively to 42 (3.1%), 131 (12.9%), and 233 (22.5%) among participants with optimal, normal, and high-normal office blood pressure, as defined in Table 1. Across these three categories of patients with masked hypertension (Figure 4), with optimal blood pressure without masked hypertension as reference, the multivariable-adjusted hazard ratios for total mortality were 1.91 (CI, 0.98–3.74), 1.66 (CI, 1.04–2.63), and 1.47 (CI, 0.98–2.22). The corresponding hazard ratios for the composite cardiovascular endpoint were 2.14 (CI, 0.89–5.15), 1.96 (CI, 1.09–3.52), and 1.87 (CI, 1.13–3.09), respectively. We therefore confirmed that, in addition to the ambulatory blood pressure,²⁷ also the home blood pressure⁴² refines risk stratification in apparently healthy people with normal or high-normal office blood pressure.

The question therefore remains whether self-monitoring of blood pressure at home can replace the gold standard in out-of-the-office blood pressure measurement, that is ambulatory blood pressure monitoring. The answer is definitely no. First, home blood pressure measurement does not allow easy recording of the blood pressure at night, the window of the day during which blood pressure is most predictive of adverse cardiovascular outcome.¹³⁻¹⁹ Second, isolated nocturnal hypertension has a prevalence of 7% among Whites^{25,43} and of 10% to 11% among Blacks⁴³ and Asians^{25,43,44} and confers a risk equal to that of an ele-

vated daytime blood pressure.⁴³ Only 24-h ambulatory blood pressure monitoring makes diagnosing isolated nocturnal hypertension possible. Third, ambulatory monitoring is the preferred instrument to diagnose hypotension, in particular in seniors, in whom postprandial and postural hypotension are common, because of impairment of the autonomic nervous system and the baroreceptor reflex. The diagnosis of symptomatic drug-induced hypotension is a key issue in patients who have a compromised arterial circulation, such as those with coronary and cerebrovascular disease and fragile elderly patients.⁴ Finally and foremost, using home instead of ambulatory monitoring misses the high-risk diagnoses of masked or sustained hypertension in over 25% of patients.⁴⁵ Indeed, in 831 untreated outpatients (mean age, 50.6 years; 49.8% women), we measured office (3 visits), home (7 days), and 24-h ambulatory blood pressures. We applied hypertension guidelines for the cross-classification of patients into normotension or white-coat, masked, or sustained hypertension (Table 1). Based on office and home blood pressures, the prevalence of white-coat, masked, and sustained hypertension was 61 (10.3%), 166 (20.0%), and 162 (19.5%), respectively. Using daytime instead of home blood pressure confirmed the cross-classification in 575 patients (69.2%), downgraded risk from masked hypertension to normotension ($n=24$) or from sustained to white-coat hypertension ($n=9$) in 33 patients (4.0%), but upgraded risk from normotension to masked hypertension ($n=179$) or from white-coat to sustained hypertension ($n=44$) in 223 (26.8%).⁴⁵ Analyses based on the 24-h instead of the daytime ambulatory blood pressure were confirmatory. In adjusted analyses, both the urinary albumin-to-creatinine ratio (+20.6%; confidence interval, 4.4–39.3) and aortic pulse wave velocity (+0.30 m/s; confidence interval, 0.09–0.51) were higher in patients who moved up to a higher risk category.⁴⁵ Both indexes of target organ damage as well as the central augmentation index were positively associated ($P\leq 0.048$) with the odds of being reclassified.⁴⁵

Blood Pressure Thresholds

The relation between cardiovascular complications and blood pressure is continuous at least down to a conventional blood pressure level of 115 mm Hg systolic or 75 mm Hg diastolic.¹ The continuous nature of the relation with blood pressure not only holds true in hypertensive patients, but in normotensive people as well, so that for instance of all strokes, three-fourths occur in individuals with normal blood pressure on conventional measurement and only one-fourth in patients with office hypertension.¹ The epidemiological evidence does not reveal a sudden increase in the cardiovascular complications associated with blood pressure at the thresholds proposed in various guidelines and summarized in Table 1.

The wide variety of thresholds proposed in guidelines illustrate the debate on whether blood pressure thresholds to be reached should differ according to sex or age or according to the presence of target organ damage, diabetes mellitus or chronic kidney disease. Over-treatment is certainly an issue in the very elderly. In untreated octogenarians, a systolic home blood pressure of 152 mm Hg and a diastolic home blood pressure of less than 65 mm Hg entailed increased cardiovascular risk, whereas a diastolic home blood pressure above 82 mm Hg minimized risk.⁴⁶ In treated octogenarians, total mortality was curvilinearly associated with systolic home blood pressure. Levels below 127 mm Hg were associated with increased total mortality with 149 mm Hg being associated with lowest risk of death.⁴⁶

Using IDHOCO data, we did a subject-level meta-analysis of 5018 people untreated for hypertension and randomly recruited from five populations (women, 56.7%; ≥ 60 years, 42.3%). We used multivariable-adjusted Cox regression and a bootstrap procedure to determine home blood pressure levels yielding 10-year cardiovascular risks similar to those as-

sociated with established systolic/diastolic thresholds (140–160/80–100 mm Hg) for the conventional blood pressure (Table 3). Conversely, we estimated thresholds for the conventional blood pressure (Table 4) providing 10-year cardiovascular risks similar to those associated with established thresholds for the home blood pressure (125–135/80–85 mm Hg). All analyses were stratified for sex and age (<60 vs. ≥60 years). During 8.3 years (median), 414 participants experienced a cardiovascular event. The sex differences between home blood pressure thresholds derived from the conventional blood pressure (Table 3) and between conventional blood pressure thresholds derived from home blood pressure (Table 4) were all nonsignificant ($P \geq 0.24$), ranging from –4.6 to 3.6 mm Hg systolic and from –4.3 to 2.1 mm Hg diastolic. The age differences between home blood pressure thresholds derived from the conventional blood pressure (Table 3) and between conventional blood pressure thresholds derived from home blood pressure ranged from –6.7 to 8.4 mm Hg systolic and from –1.9 to 1.7 mm Hg diastolic and were nonsignificant ($P \geq 0.08$), except for home blood pressure thresholds derived from conventional blood pressure levels of 140 mm Hg systolic and 80 mm Hg diastolic ($P \leq 0.04$; Table 3).

In conclusion, our findings based on outcome-driven criteria support contemporary guidelines that propose single blood pressure thresholds that can be indiscriminately applied in both sexes and across the age range. In line with current guidelines, these systolic and diastolic thresholds might be lowered by 10 mm Hg systolic and 5 mm Hg diastolic in high-risk patients, such as those with diabetes mellitus or chronic kidney disease. In the very elderly, in the absence of strong evidence favoring treatment above observation, restraint should be the compass guiding clinicians in their decision to initiate or adjust antihypertensive drug treatment.

Clinical Implications

The rational use of drugs for the treatment of hypertension inevitably starts with accurate measurement of blood pressure. The data currently reviewed suggest that ambulatory monitoring might be indicated in normotensive and prehypertensive people to screen for masked hypertension, a condition that confers a risk approaching that of sustained hypertension. The data reviewed and the literature show that men, prehypertensive patients, diabetic patients, smokers, alcohol consumers, and individuals with a high cardiovascular risk profile are at increased risk of having masked hypertension. However, robust evidence for the routine implementation of ambulatory blood pressure monitoring as a screening tool for masked hypertension should come from randomized clinical trials that prove that the early diagnosis of masked hypertension and treatment of this condition reduces the incidence of cardiovascular complications. Such trials are possible in view of the persistence of masked hypertension.⁴⁷ In the meantime a diagnostic work-up of patients, making use of office, home and ambulatory blood pressure, as summarized in Figure 5,⁴⁸ might help clinicians, while not putting a too large burden on the health care system.

To be equitable, health insurance should provide equal access to the diagnostic procedures that allow risk stratification on the basis of blood pressure and the rational use of antihypertensive drugs. Ambulatory blood pressure monitoring is not reimbursed in Belgium, Denmark, France and Spain. The National Health Service in the United Kingdom provides free access to health care at the point of access, including ambulatory blood pressure monitoring. In Ireland (free of cost if a general practitioners wish to order the test for a patient), Norway (€40 per recording in primary and specialized care) and Finland (free of cost or €60 per recording in public and private health care, respectively) ambulatory blood pressure mon-

itoring is covered by health insurance. In Ireland, pharmacies contribute to making ambulatory blood pressure monitoring more accessible at a cost for patients varying from €40 to €100 per recording. Self-measurement of blood pressure is not reimbursed in any of the aforementioned countries with the exception of Denmark. In this country, home blood pressure measurement is reimbursed on condition that hypertension is likely to be present based on office blood pressure readings at two or more visits and in case of resistant hypertension or large variability in the office blood pressure readings.

Several studies addressed the cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring. Originally, the idea was put forward that out-of-the-office treatment would reduce health care costs mainly by avoiding antihypertensive drug treatment in white-coat hypertensive patients.⁴⁹⁻⁵¹ In 2004, Krakoff computed the cost savings likely to take place when ambulatory blood pressure monitoring would be implemented in newly detected hypertensive patients.⁵² His calculations accounted for the contemporary costs of testing and treatment, the prevalence of white-coat hypertension at baseline, and varying the incidence of new-onset hypertension after the initial screening. The results indicated a potential savings of 3% to 14% for cost of care for hypertension and a 10% to 23% reduction in treatment days when ambulatory blood pressure monitoring would be incorporated into the diagnostic process.⁵² The cost of ambulatory blood pressure monitoring for secondary screening on an annual basis would be 10% of treatment costs. Krakoff estimated that savings for use of ambulatory blood pressure monitoring could take place when annual treatment costs are as little as \$300.⁵² In 2011, Lovibond and colleagues published a Markov model-based probabilistic cost-effectiveness analysis.⁵³ These investigators used a hypothetical primary-care population aged 40 years or older with screening blood pressure measurement greater than 140 mm Hg systolic and 90 mm Hg diastolic and a risk factor prevalence representative for the general population. Lovibond and colleagues compared three diagnostic strategies – further blood pressure measurement in the clinic, at home, and with an ambulatory monitor in terms of lifetime costs, QALYs, and cost-effectiveness. Ambulatory monitoring was the most cost-effective strategy for the diagnosis of hypertension for women and men of all ages. It was cost-saving for all groups (from –£56 [95% CI –105 to –10] in men aged 75 years to –£323 [–389 to –222] in women aged 40 years) and resulted in more QALYs for women and men older than 50 years. These findings were robust when assessed with a wide range of deterministic sensitivity analyses around the base case, but was sensitive if home monitoring was judged to have equal test performance to ambulatory monitoring.⁵³ However, as outlined above, home blood pressure measurement cannot cover what ambulatory monitoring provides in terms on information. To our knowledge, none of the published cost-benefit estimates accounted for the 15% prevalence of masked hypertension in the general population and the associated adverse health outcomes that equal those of sustained hypertension.

Conclusions

The take-home message of this review is that ambulatory blood pressure monitoring is the state-of-the-art technique of blood pressure measurement indispensable for the diagnosis of hypertension and for the decision to initiate or adjust antihypertensive drug treatment. In an era, in which the cost for the equipment required for ambulatory monitoring is decreasing, health care providers should facilitate a generalized access to this state-of-the-art technology without limitations in terms of the frequency of the recordings. The only condition on which one should never compromise is that physicians and nurses, be it in primary or specialized care, prove that they have acquired the skills necessary for understanding the principles of blood pressure measurement, cuff fitting, monitor function and analysis, and interpretation of

ambulatory blood pressure recordings. Home blood pressure monitoring is an alternative approach to be embraced, but as outlined above cannot replace ambulatory monitoring. One sentence summarizes it all: “*Raising the pressure on hypertension,⁵⁵ the leading cause of cardiovascular death worldwide, requires accurate blood pressure measurement for its diagnosis and management*”. It simply cannot be done without ambulatory blood pressure monitoring. Finally, single blood pressure goals would help clinicians in not seeing the wood for the trees, while exposed to the flood of proposed blood pressure thresholds.

Conflict of Interest

JA Staessen declares no conflict of interest.

Acknowledgement

The author acknowledges the secretarial assistance of Mrs Annick De Soete and Mrs Renilde Wolfs. Michel Azizi (Paris, France), Tine W Hansen (Copenhagen, Denmark), Sverre E Keldsen (Oslo, Norway), Teemu Niiranen (Helsinki, Finland), Patrick Mark (Glasgow, Scotland), Eoin O'Brien (Dublin, Ireland) and Josep Redón (Valencia, Spain) provided information about the health-insurance coverage of ambulatory and home blood pressure monitoring in the respective countries.

References

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, AlMazroa MA, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng ATA, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Hanafiah KM, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CDH, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJC, Steenland K, Stöckl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJL, Ezzati M. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260.
3. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, Naghavi M, Salomon JA, Shibuya K, Vos T, Wikler D, Lopez AD. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet*. 2013;380:2063–2066.
4. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redón J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821–848.
5. Kuznetsova T, Staessen JA, Kawecka-Jaszcz K, Babeanu S, Casiglia E, Filipovský J, Nachev C, Nikitin Y, Peleská J, O'Brien E, on behalf of the EPOGH Investigators.

- Quality control of the blood pressure phenotype in the European Project on Genes in Hypertension. *Blood Press Monit.* 2002;7:215–224.
6. Stewart MJ, Gough K, Padfield PL. The accuracy of automated blood pressure measuring devices in patients with controlled atrial fibrillation. *J Hypertens.* 1995;13:297–300.
7. O'Brien E. Replacing the mercury sphygmomanometer. *Br Med J.* 2000;320:815–816.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2013;34:2159–2219.
9. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office : recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension.* 2010;55:195–200.
10. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Grant FC, Kaczorowski J. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomized parallel design controlled trial. *Br Med J.* 2011;342:d286.
11. Campbell NRC, McKay DW, Conradson H, Lonn E, Title LM, Anderson T. Automated oscillometric blood pressure versus auscultatory blood pressure as a predictor of carotid intima-medial thickness in male firefighters. *J Hum Hypertens.* 2007;21:588–590.
12. Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *Am J Hypertens.* 2011;24:661–666.
13. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24:793–801.
14. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA.* 1999;282:539–546.
15. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van der Niepen P, O'Brien E, for the Office versus Ambulatory Pressure Study investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:2407–2415.
16. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2005;46:156–161.
17. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring. Unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension.* 2007;49:1235–1241.

18. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang JG, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA, on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure : a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219–1229.
19. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Jeppesen J, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA, on behalf of the IDACO Investigators. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens*. 2007;25:1554–1564.
20. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head G, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope L, Shennan A, Staessen JA, van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731–1767.
21. Li Y, Wang JG, Gao HF, Nawrot T, Wang GL, Qian YS, Staessen JA, Zhu DL. Are published characteristics of the ambulatory blood pressure generalizable to rural Chinese? The JingNing population study. *Blood Press Monit*. 2005;10:125–134.
22. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens*. 1996;14:557–563.
23. Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Li Y, Dolan E, Tikhonoff V, Sleidlerová J, Kuznetsova T, Stolarz K, Bianchi M, Richart T, Casiglia E, Malyutina S, Filipovský J, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y, Ohkubo T, Sandoya E, Wang JG, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA, on behalf of the IDACO Investigators. The International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO): protocol and research perspectives. *Blood Press Monit*. 2007;12:255–262.
24. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA, on behalf of the International Database on ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007;115:2145–2152.
25. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Ibsen H, O'Brien E, Wang J, Staessen JA. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 subjects from 10 populations. *J Hypertens*. 2010;28:2036–2045.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Zampi I, Porcellati C. Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension*. 1992;20:555–562.
27. Brguljan Hitij J, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu YP, Asayama K, Wei FF, Björklund-Bodegård K, Gu YM, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind

- L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovský J, Imai Y, Wang JG, O'Brien E, Staessen JA, on behalf of the Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) Investigators. Risk stratification by ambulatory blood pressure monitoring across JNC classes of conventional blood pressure. *Am J Hypertens*. 2014;27:956–965.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
29. Whitworth JA, World Health Organization ISoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983–1992.
30. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, Asayama K, Björklund-Bodegård K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovský J, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA, on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*. 2013;61:964–971.
31. Fagard R, Stolarz K, Kuznetsova T, Seidlerová J, Tikhonoff V, Grodzicki T, Nikitin Y, Filipovský J, Peleška J, Casiglia E, Thijs L, Staessen JA, Kawecka-Jaszcz K. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension. *J Hypertens*. 2007;25:2208–2285.
32. Joossens JV, Willems J, Claessens J, Claes J, Lissens W. Sodium and hypertension. In Fidanza F, Keys A, Ricci G, Somogyi JC (eds): *Nutrition and Cardiovascular Diseases*. Rome, Italy, Morgagni Edizioni Scientifiche, 1971, pp 91–110.
33. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, Adiyaman A, Dechering DG, Kuznetsova T, Thien T, de Leeuw P, Imai Y, O'Brien E, Parati G. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. *Blood Press Monit*. 2008;13:352–365.
34. Pickering TG. Home blood pressure monitoring: a new standard method for monitoring hypertension control in treated patients. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:762–763.
35. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M, Illyes M, Mancia G, on behalf of the TeleBPCare study group. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens*. 2009;27:198–203.
36. Wilson MD. Hypertension management in managed care: the role of home blood pressure monitoring. *Blood Press Monit*. 1997;2:201–206.
37. Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, Zannad F, Genès N, Elkik F, Ménard J. Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART Study. *Am J Hypertens*. 1996;9:644–652.
38. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, Kikuya M, Boggia J, Hozawa A, Sandoya E, Stergiou GS, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA, for the Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement : International

- Database for HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2013;61:27–34.
39. Fagard R, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice *J Hum Hypertens*. 2005;19:801–807.
40. Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by self-measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the Joint National Committee 7 classification : the Ohasama study. *Stroke*. 2004;35:2356–2361.
41. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure. *Hypertension*. 2010;55:1346–1351.
42. Asayama K, Thijs L, Brguljan Hitij J, Niiranen TJ, Hozawa A, Boggia J, Aparicio LS, Hara A, Johansson JK, Ohkubo T, Tzourio C, Stergiou GS, Sandoya E, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA, on behalf of the International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Risk stratification by self-measured home blood pressure across categories of the conventional blood pressure: a participant-level meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2014;11:e1001591.
43. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, Degaute JP, Dolenc P, De Gaudemaris R, Enström I, Fagard R, Gosse P, Gourlay S, Hayashi H, Imai Y, James G, Kawasaki T, Kuschnir E, Kuwajima I, Lindholm L, Liu L, Macor F, Mancia G, McGrath B, Middeke M, Ming J, Omboni S, Otsuka K, Palatini P, Parati G, Pieper C, Verdecchia P, Zachariah P, Zhang W. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens*. 1994;12 (suppl 7):S1–S12.
44. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li LH, Wang GL, Wang JG. Is isolated nocturnal hypertension a new clinical entity? *Hypertension*. 2007;50:333–339.
45. Zhang L, Li Y, Wei FF, Thijs L, Kang YY, Wang S, Xu TY, Wang JG, Staessen JA. Strategies for classifying patients based on office, home and ambulatory blood pressure measurement. *Hypertension*. 2015;65:1258–1265.
46. Aparicio LS, Thijs L, Boggia J, Jacobs L, Barochiner J, Odili AN, Alfie J, Asayama K, Cuffaro PE, Nomura K, Ohkubo T, Tsuji I, Stergiou GS, Kikuya M, Imai Y, Waisman GD, Staessen JA, on behalf of the International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Defining thresholds for home blood pressure monitoring in octogenarians. *Hypertension*. 2015;66:865–873.
47. Nomura K, Asayama K, Thijs L, Niiranen TJ, Lujambio I, Boggia J, Hozawa A, Ohkubo T, Hara A, Johansson JK, Sandoya E, Kollias A, Stergiou GS, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA, International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Thresholds for conventional and home blood pressure by sex and age in 5018 participants from 5 populations. *Hypertension*. 2014;64:695–701.
48. Wei FF, Li Y, Zhang L, Shan XL, Cheng YB, Wang JG, Yang CH, Staessen JA. Persistence of masked hypertension in Chinese patients. *Am J Hypertens*. 2015;July 6 [pii: hvp106 –Epub ahead of print].
49. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361:1629–1641.
50. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R, for the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators.

- Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1997;278:1065–1072.
51. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET, for the Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:955–964.
 52. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JWM, Kessels AGH, van Montfrans GA, Smit AJ, van der Kuy PHM, Nelemans PJ, Rennenberg RJMW, Grobbee DE, Beltman FW, Joore MA, Brunenberg DEM, Dirksen C, Thien T, de Leeuw PW, for the Home versus Office Measurement . Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs. A randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2007;50:1019–1025.
 53. Krakoff LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure. A reanalysis. *Hypertension*. 2006;47:29–34.
 54. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FDR, Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Williams B, Wonderling D, McManus RJ. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet*. 2011;378:1219–1230.
 55. The Lancet. Raising the pressure on hypertension. *Lancet*. 2013;381:1157.

Legends to Figures

Figure 1. Comparison of the magnitude of the ten leading diseases and injuries and the ten leading risk factors based on the percentage of global deaths and the percentage of global DALYs, 2010

The figure shows 25 total diseases, injuries, and risk factors because some of the largest contributors to disability-adjusted life years (DALYs) were not in the top ten for deaths, and vice versa. Abbreviations: DALYs, disability-adjusted life years; IHD, ischemic heart disease; LRI, lower respiratory infections; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HAP, household air pollution from solid fuels; BMI, body-mass index; FPG, fasting plasma glucose; PM2.5 Amb, ambient particulate matter pollution. *Tobacco smoking, including second-hand smoke. †Physical inactivity and low physical activity. Reproduced with permission from reference 3.

Figure 2. Hazard ratios for cardiovascular events according to the cross classification of conventional and daytime ambulatory blood pressure

NT, WCH, MH, and SH indicate normotension, white-coat hypertension, masked hypertension, and sustained hypertension, respectively. NT is the reference group ($\dagger P < 0.001$). The analyses were based on lower ($\geq 130/80$ mmHg; Panel A) and higher ($\geq 135/85$ mmHg; Panel B) cut-off limits for daytime ambulatory hypertension and were adjusted for cohort, sex, age, body mass index, serum cholesterol, smoking and drinking, history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, and antihypertensive drug treatment. Squares are proportional to the number of events per group. Horizontal lines denote the 95% confidence interval. Reproduced with permission from reference 19.

Figure 3. Hazard ratios for cardiovascular events and stroke associated with masked hypertension on daytime blood pressure monitoring in participants with normotension or prehypertension

Participants with true normotension are the reference group. Normotension ($< 120 / < 80$ mm Hg) and prehypertension ($120\text{--}139 / 80\text{--}89$ mm Hg) refer to the classification based on the conventional blood pressure according to the JNC7/WHO-ISH criteria. Thresholds for daytime hypertension were ≥ 135 mm Hg systolic or ≥ 85 mm Hg diastolic. The hazard ratios were adjusted for cohort, sex, age, body mass index, smoking and drinking, serum cholesterol, history of cardiovascular complications, and diabetes mellitus. Horizontal lines denote the 95% confidence interval. Compared to prehypertension without masked hypertension, the hazard ratios associated with masked hypertension in prehypertensive subjects were 1.53 (95% confidence interval [CI], 1.23–1.91; $P = 0.0001$) for the composite cardiovascular endpoint and 1.48 (CI, 1.01–2.16; $P = 0.04$) for stroke. Reproduced with permission from reference 27.

Figure 4. Hazard ratios associated with masked hypertension ($\geq 135/\geq 85$ mm Hg) on home blood pressure monitoring in participants with optimal, normal, or high-normal office blood pressure

Participants with optimal blood pressure without elevated home blood pressure was the reference group. Systolic/diastolic thresholds for the conventional blood pressure were optimal ($<120/<80$ mm Hg); normal ($120\text{--}129/80\text{--}84$ mm Hg); and high normal ($130\text{--}139/85\text{--}89$ mm Hg). When a systolic or diastolic blood pressure was in a different category, the participant was assigned to the higher category. Systolic/diastolic thresholds for hypertension on home measurement were $\geq 135/\geq 85$ mm Hg. MHT indicates masked hypertension. The hazard ratios were adjusted for cohort, sex, age, body mass index, smoking, total cholesterol, diabetes mellitus, and history of cardiovascular disease. Horizontal lines denote the 95% confidence interval. MHT indicates masked hypertension. The diamond represents the pooled estimate in all patients with MHT. The *P*-value for heterogeneity was derived by testing an ordinal variable in Cox proportional hazard regression coding for the three subgroups among patients with MHT. Reproduced with permission from reference 42.

Figure 5. Scheme for evaluation of patients by use of office, home, and ambulatory monitoring of blood pressure

Reproduced with permission from reference 49.

Table 1. Systolic and Diastolic Blood Pressure Thresholds for Blood Pressure

Office Blood Pressure			Out-of-the-Office Blood Pressure		
Conventional		Automated	Ambulatory		Home
Normotension	<140 and < 90	<135 and <85	Daytime	<135 and <85	<135 and <85
Optimal	<120 and <80		Nighttime	<120 and <70	
Normal	120–129 or 80–84		24 hours	<130 and <80	
High-normal	130–139 or 88–89				
Hypertension	≥140 or ≥90	≥135 or ≥85	Daytime	≥135 or ≥85	≥135 or ≥85
Grade I (mild)	140–159 or 90–99		Nighttime	≥120 or ≥70	
Grade II (moderate)	160–179 or 100–109		24 hours	≥130 or ≥80	
Grade III (severe)	≥180 or ≥110				
Isolated systolic hypertension	≥140 and <90				

Blood pressure thresholds are given in mm Hg.

*Consensus classification proposed by the 2013 European guidelines (see reference 8).

Table 2. Proposal for Outcome-Driven Reference Values for Ambulatory Blood Pressure Measurement

	24-Hour	Daytime	Nighttime
Optimal blood pressure (mm Hg)	<115/75	<120/80	<100/65
Normal blood pressure (mm Hg)	<125/75	<130/85	<110/70
Ambulatory hypertension (mm Hg)	≥130/80	≥140/85	≥120/70

Thresholds for the ambulatory blood pressure, resulting in 10 year cardiovascular risks similar to those associated with optimal (120/80 mm Hg), normal (130/85 mm Hg), or high (140/90 mm Hg) blood pressure on office measurement. Reproduced with permission from reference 24.

Table 3. Home Blood Pressure Differences According to Sex and Age Yielding 10-Year Cardiovascular Risk Equivalent to Given Levels of the Conventional Blood Pressure

Conventional blood pressure level used as reference (mm Hg)	Sex difference (women minus men)		Age difference (younger minus older)	
	Estimate (95% CI)	<i>P</i>	Estimate (95% CI)	<i>P</i>
Systolic, mm Hg				
120	3.1 (–5.7 to 11.9)	0.24	–1.9 (–11.9 to 7.8)	0.35
130	1.2 (–2.2 to 4.7)	0.24	–3.1 (–8.3 to 2.0)	0.12
140	–0.6 (–5.8 to 4.5)	0.40	–4.3 (–8.8 to 0.2)	0.03
160	–4.6 (–19.7 to 10.4)	0.27	–6.7 (–19.8 to 6.4)	0.15
Diastolic, mm Hg				
80	–0.2 (–5.3 to 4.8)	0.46	–1.9 (–4.1 to 0.3)	0.04
85	–1.5 (–9.6 to 6.5)	0.35	–1.4 (–7.1 to 4.2)	0.31
90	–3.0 (–13.9 to 7.9)	0.29	–0.9 (–9.0 to 7.3)	0.41
100	–4.3 (–16.8 to 8.2)	0.25	0.0 (–7.5 to 7.5)	0.50

Risk estimates used to calculate sex and age-group differences are given in reference 47. Significance levels for the differences between strata were calculated using a large sample *z* test. Reproduced with permission from reference 47.

Table 4. Conventional Blood Pressure Differences According to Sex and Age Yielding 10-Year Cardiovascular Risk Equivalent to Given Levels of the Home Blood Pressure

Home blood pressure level used as reference (mm Hg)	Sex difference (women minus men)		Age difference (younger minus older)	
	Estimate (95% CI)	<i>P</i>	Estimate (95% CI)	<i>P</i>
Systolic, mm Hg				
125	−0.7 (−7.4 to 6.1)	0.42	6.1 (−3.1 to 15.3)	0.09
130	1.7 (−10.1 to 13.5)	0.39	7.4 (−3.1 to 17.9)	0.08
135	3.6 (−12.6 to 19.8)	0.33	8.4 (−4.4 to 21.2)	0.09
Diastolic, mm Hg				
80	2.1 (−10.7 to 14.8)	0.37	1.7 (−4.5 to 8.0)	0.29
85	1.9 (−13.8 to 17.5)	0.40	0.7 (−9.3 to 10.8)	0.44

Point estimates used to calculate sex and age-group differences are given in reference 47. Significance levels for the differences between strata were calculated using a large sample *z* test. Reproduced with permission from reference 47.

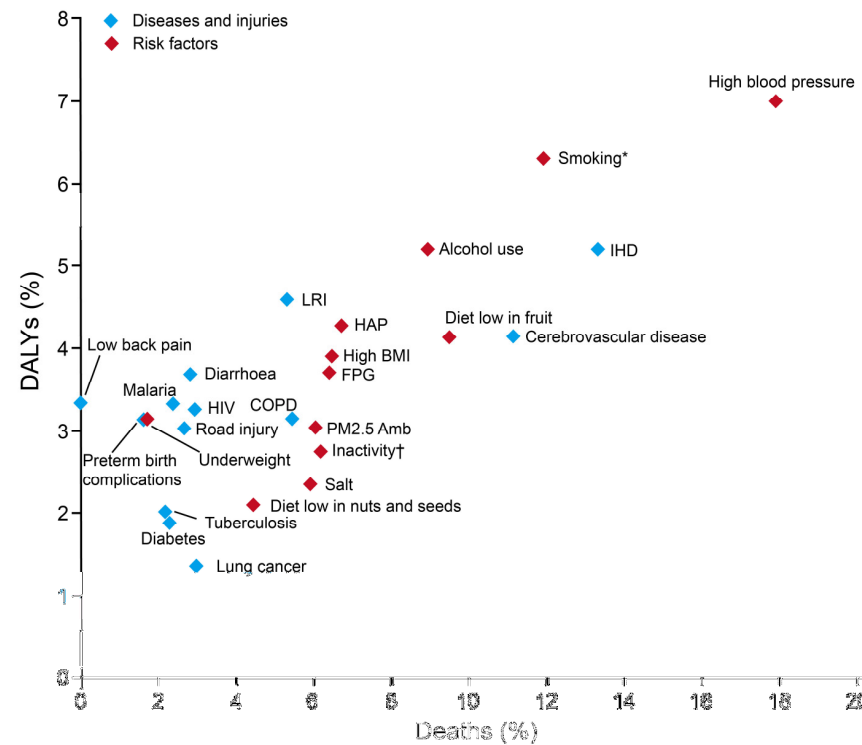


Figure 1. Comparison of the magnitude of the ten leading diseases and injuries and the ten leading risk factors based on the percentage of global deaths and the percentage of global DALYs, 2010

The figure shows 25 total diseases, injuries, and risk factors because some of the largest contributors to disability-adjusted life years (DALYs) were not in the top ten for deaths, and vice versa. Abbreviations: DALYs, disability-adjusted life years; IHD, ischemic heart disease; LRI, lower respiratory infections; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HAP, household air pollution from solid fuels; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; PM2.5 Amb, ambient particulate matter pollution. *Tobacco smoking, including second-hand smoke. †Physical inactivity and low physical activity. Reproduced with permission from reference 3.

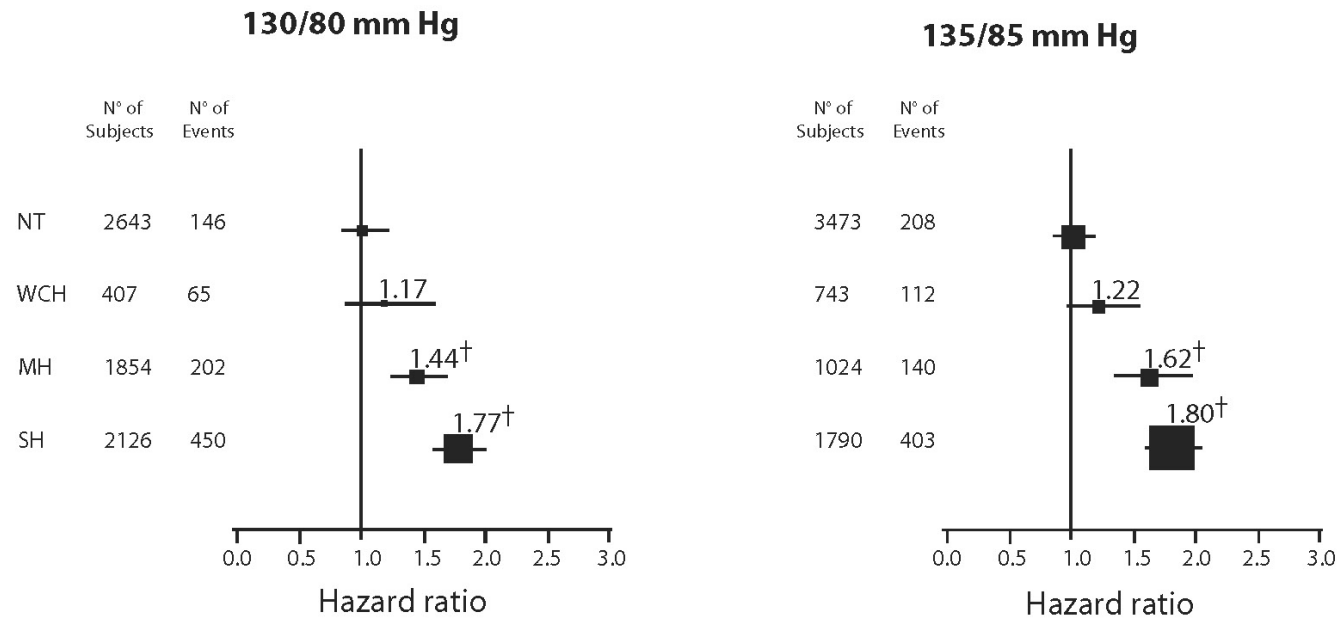


Figure 2. Hazard ratios for cardiovascular events according to the cross classification of conventional and daytime ambulatory blood pressure

NT, WCH, MH, and SH indicate normotension, white-coat hypertension, masked hypertension, and sustained hypertension, respectively. NT is the reference group ($\dagger P < 0.001$). The analyses were based on lower ($\geq 130/80$ mm Hg; Panel A) and higher ($\geq 135/85$ mmHg; Panel B) cut-off limits for daytime ambulatory hypertension and were adjusted for cohort, sex, age, body mass index, serum cholesterol, smoking and drinking, history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, and antihypertensive drug treatment. Squares are proportional to the number of events per group. Horizontal lines denote the 95% confidence interval. Reproduced with permission from reference 19.

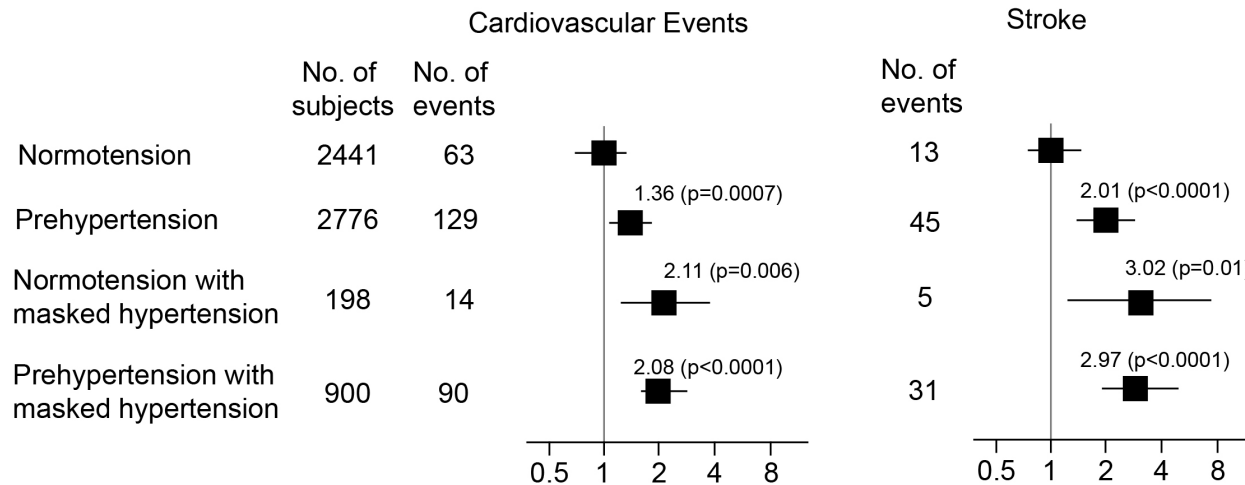


Figure 3. Hazard ratios for cardiovascular events and stroke associated with masked hypertension on daytime blood pressure monitoring in participants with normotension or prehypertension

Participants with true normotension are the reference group. Normotension (<120/<80 mm Hg) and prehypertension (120–139/80–89 mm Hg) refer to the classification based on the conventional blood pressure according to the JNC7/WHO-ISH criteria. Thresholds for daytime hypertension were ≥ 135 mm Hg systolic or ≥ 85 mm Hg diastolic. The hazard ratios were adjusted for cohort, sex, age, body mass index, smoking and drinking, serum cholesterol, history of cardiovascular complications, and diabetes mellitus. Horizontal lines denote the 95% confidence interval. Compared to prehypertension without masked hypertension, the hazard ratios associated with masked hypertension in prehypertensive subjects were 1.53 (95% confidence interval [CI], 1.23–1.91; $P=0.0001$) for the composite cardiovascular endpoint and 1.48 (CI, 1.01–2.16; $P=0.04$) for stroke. Reproduced with permission from reference 27.

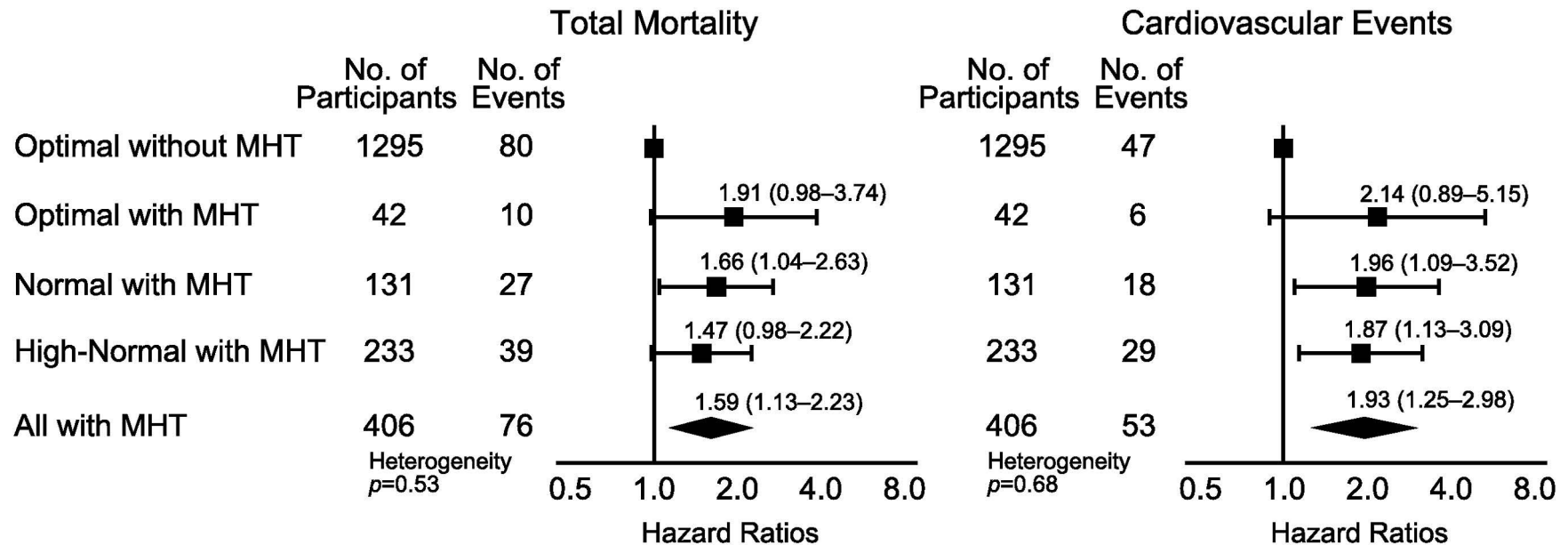


Figure 4. Hazard ratios associated with masked hypertension ($\geq 135/\geq 85$ mm Hg) on home blood pressure monitoring in participants with optimal, normal, or high-normal office blood pressure

Participants with optimal blood pressure without elevated home blood pressure was the reference group. Systolic/diastolic thresholds for the conventional blood pressure were optimal ($<120/<80$ mm Hg); normal ($120\text{--}129/80\text{--}84$ mm Hg); and high normal ($130\text{--}139/85\text{--}89$ mm Hg). When a systolic or diastolic blood pressure was in a different category, the participant was assigned to the higher category. Systolic/diastolic thresholds for hypertension on home measurement were $\geq 135/\geq 85$ mm Hg. MHT indicates masked hypertension. The hazard ratios were adjusted for cohort, sex, age, body mass index, smoking, total cholesterol, diabetes mellitus, and history of cardiovascular disease. Horizontal lines denote the 95% confidence interval. MHT indicates masked hypertension. The diamond represents the pooled estimate in all patients with MHT. The P -value for heterogeneity was derived by testing an ordinal variable in Cox proportional hazard regression coding for the three subgroups among patients with MHT. Reproduced with permission from reference 42.

White-coat hypertension

(Isolated clinic hypertension)

Masked hypertension

(Isolated ambulatory hypertension)

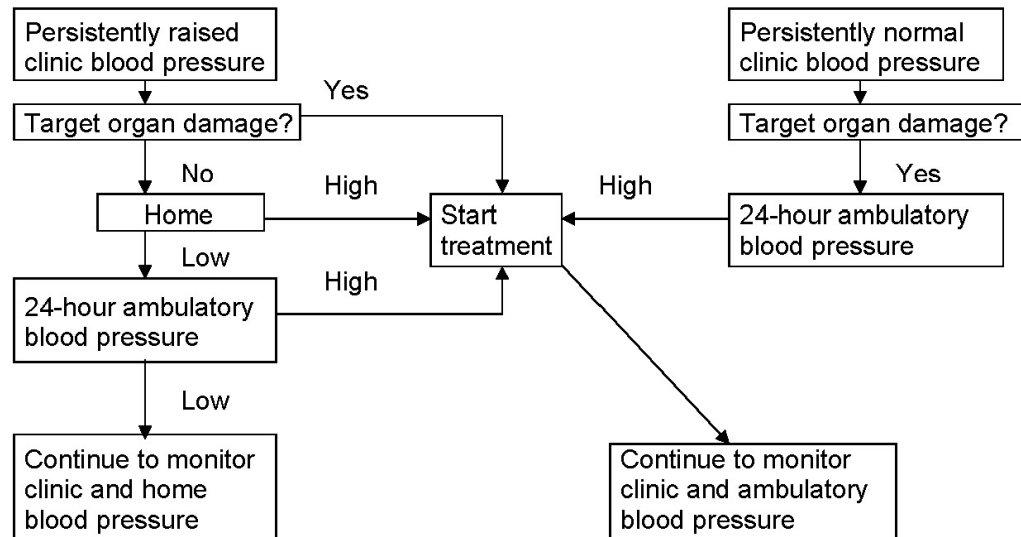


Figure 5. Scheme for evaluation of patients by use of office, home, and ambulatory monitoring of blood pressure

Reproduced with permission from reference 49.

Stratégie de choix pour un traitement médicamenteux



Keuzestrategie voor een behandeling met geneesmiddelen

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Sverre Kjeldsen, University of Oslo

CONSENSUS CONFERENCE

THE RATIONAL USE OF MEDICINES FOR ARTERIAL HYPERTENSION

BRUSSELS – November 5, 2015

STRATEGY OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT – max. 10 pages

Assessment by external expert (consultant)

Professor Sverre E. Kjeldsen, MD, Dr. Med., University of Oslo, Faculty of Medicine

Senior Consultant, Chief of Section, Department of Cardiology, Oslo University Hospital, Ullevål, N-0407 Oslo, Norway

Adjunct Professor of Cardiovascular Medicine, University of Michigan Hospital, Ann Arbor, MI, USA

1. BACKGROUND

The consultant was invited on May 27, 2015 to serve as external expert for the Belgian National Health Insurance Service on the topic of the Diagnosis and Management of Hypertension, with special emphasis on the rational use of antihypertensive treatment.

The consultant received on September 15, 2015 a literature review of 701 pages. It was accompanied with the request of reviewing this report and give a written assessment by October 12, 2015. In particular it was expected:

- Make comments on the literary study *INCLUDING*
- Comment on any additional substantiated information
- Advice on a possible contradiction between this information and the practice
- Answer questions still pending

Further, the consultant has been requested to specifically respond to 3 major questions *regarding essential hypertension* to the jury of the consensus conference:

- Question 3 Medical Treatment: therapeutic aims for an adult younger than 60 years
- Question 4 Initial Medical Treatment: choice for an adult younger than 60 years
- Question 5 Medical Treatment when the previous treatment(s) is/are not effective with an adult younger than 60 years?

2. COMMENTS ON THE LITERARY STUDY

It is pointed out in the report (pp. 13-16) that the research task of the literary group were:

- To discuss selected guidelines regarding jury questions 3-7 (including 3-5)
- To search for systematic reviews, meta-analysis, RCTs (and large observational studies) for specific, comparisons and endpoints.
- The populations were defined as adults (≤ 60 yrs.) and elderly (≥ 60 and ≥ 80 yrs.) with blood pressure $\geq 140/90$ mmHg, uncomplicated, with type 2 diabetes, with heart failure, with coronary heart disease, with previous stroke and with chronic kidney disease
- Use of diuretics, beta-blockers, CCBs, ACE-inhibitors, ARBs, centrally acting drugs and renin inhibitors ("others")
- Threshold for treatment
- Target for treatment
- Comparisons and combinations of the drug classes listed above

The consultant has printed out all 701 pages and carefully reviewed this report with the following main comments:

2.1 Selected Guidelines

Recent hypertension guidelines with international impact are remarkable similar (1). Unfortunately, important guidelines with international impact have not been included into the current review and in particular the ASH/ISH Guidelines and the AHA/ACC/CDC Guidelines. Of those included, some guidelines are so-called “evidenced” based inasmuch as they have included literature review – typical the NICE hypertension guideline and the report by the members appointed to the JNC-8. Others and in particular the ESH/ESC Hypertension guidelines are more expert guidelines by broad assembly of experts and key opinion leaders from many countries.

This is interesting because the literary study have given the guidelines a “domain score” based on certain criteria. It is interesting to see that the ESH/ESC guidelines have received the lowest domain score of 50% vs. as much as 82 and 84% for the JNC-8 and NICE, respectively. The ESH/ESC guidelines achieved a rather low score (=1) on literature review and directions for future updates; issues which on purpose were omitted from the ESH/ESC guidelines. Literature review because it was found impossible for the broad committee with experts from most European countries to undertake a review in short enough time – rather rely on published reviews and meta-analysis. Directions for future updates because of the political negotiations that play a role each time ESH and ESC work together in making hypertension guidelines. These considerations must be set up against the fact that the ESH/ESC hypertension guidelines are the guidelines with the strongest impact in the world – of all guidelines irrespective of professional field – or in any part of medicine. The 2003 ESH/ESC report was the most quoted medical paper in 2003 and 2004 and the 4th most quoted paper in literature.

Thus, overall, and since guidelines to a large extent are written by experts to give advice to practicing physicians, and in different political environments, it seems very difficult to quote advice from various guidelines committees and use it in the reverse way back to “evidenced based medicine”. In other words, guidelines contain compromises in political settings and are not necessarily reliable as sources for the treatment evidence.

2.2 Reviews and meta-analyses

2.2.1 Mild Hypertension

The literary review pointed to one Cochrane analysis of 2012 by Diao et al. (2). This analysis achieved individual data from the INDANA data base on 3 studies (ANBP, MRC, SHEP) and included 1 study without subjects individual data in which 20% of patients had moderately elevated BP. They found an almost 50% relative reduction in stroke but it was not significant due to low statistical power.

However, the literary review has missed important recent meta-analyses by Sundström et al. (3) who reported from the BPLTTC group on solely individual data in 10 comparisons in patients with diabetes and 3 comparisons in patients without diabetes and found clear evidence for prevention of stroke and death.

The literary review further has missed the most extensive overview, meta-analysis and meta-regression analysis of randomized hypertension trials that ever have been published (4-8).

2.2.2 More intense vs. less intense treatment

The literary review unfortunately quoted the 2008 paper by BPLTTC while a more recent systematic review and meta-analysis was not included (9). This analysis again on 15 trials showed that intensive BP lowering regimens provided greater vascular protection than standard regimens that was proportional to the achieved difference in systolic BP.

2.2.3 Benefits of achieved BP reductions in relation to the epidemiology

A huge meta-analysis of 147 randomized trials of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease in the context of expectations from prospective epidemiological studies included 464,000 patients: Reductions in blood pressures of approx. 30/15 mmHg prevented 60-80% of expected myocardial infarctions and strokes – more for strokes and relatively more so in the middle-aged patients compared to the elderly. Figure 1 below shows the main findings.

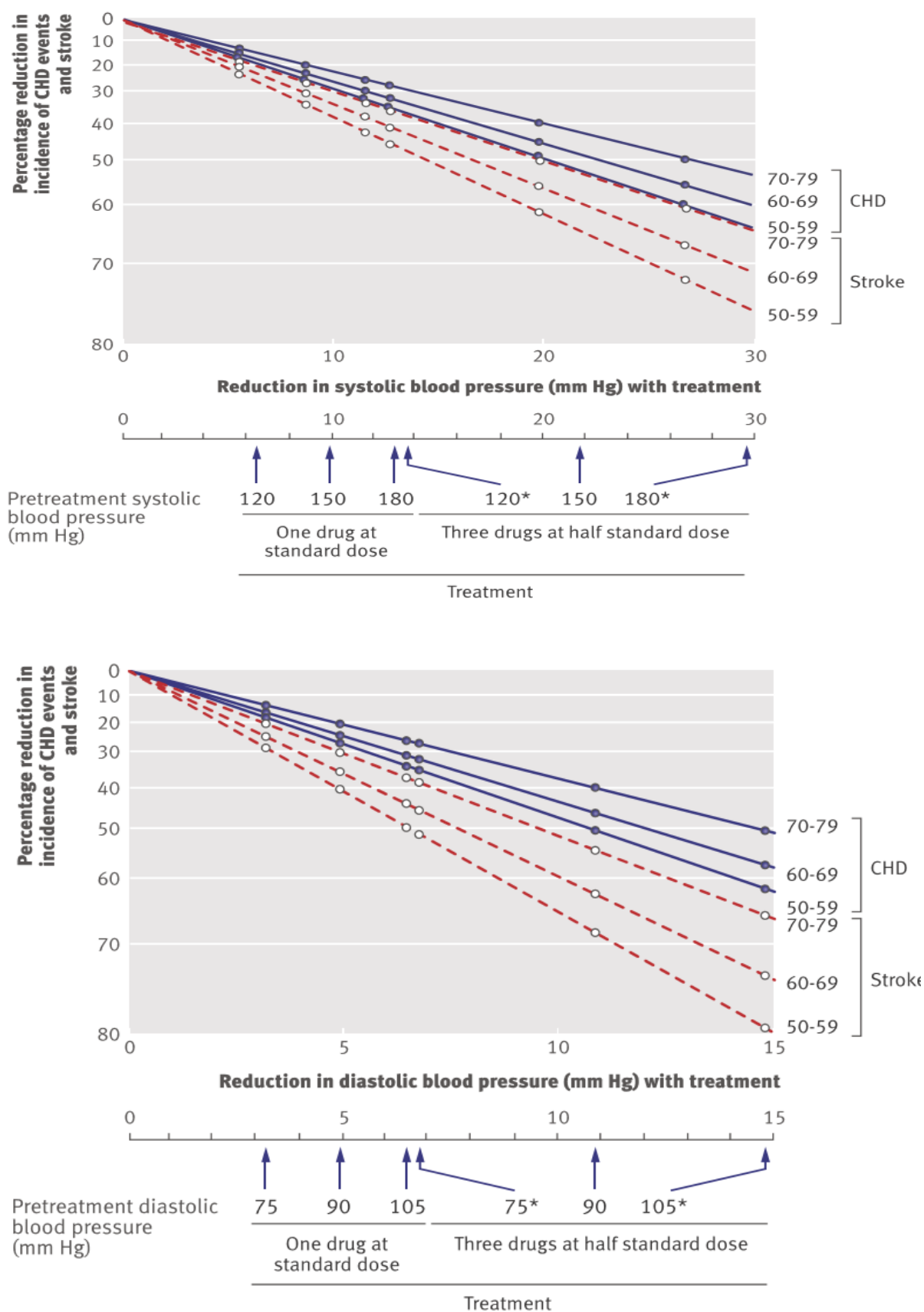


Fig. 1: Reductions in stroke and myocardial infarction caused by reductions in systolic (upper panel) and diastolic (lower panel) BPs in relation to the expected (from ref. 10).

2.3.1 Target for BP treatment

The National Institutes of Health in the United States released on September 11th 2015 news from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) which randomized more than 9,300 patients above the age of 50 years and adjusted the amount or type of blood pressure medication to achieve a target systolic pressure <120 mmHg (11), which reduced rates of cardiovascular events, such as heart attack and heart failure, as well as stroke, by almost a third and the risk of death by almost a quarter, as compared to the target systolic pressure of 140 mmHg (12).

2.4.1 Comparison of drug classes

The group making the literary report may have missed that the JIKEI Heart Study was retracted by the Lancet in 2013 and the KYOTO Heart Study by the European Heart Journal also in 2013. There is a lot of emphasis on RCTs that were not really hypertension trials – or RCTs that contained patients already treated for their high BP such as HOPE, ONTARGET, TRANCEND and PROFESS, and a large US study (ALLHAT) with surprisingly low study quality (13). Dual RAAS blockade has never been assessed in any typical hypertension trial but in ONTARGET and ALTITUDE which also contained people with already treated hypertension.

3. RESPONSES TO MAJOR QUESTIONS REGARDING ESSENTIAL HYPERTENSION TO THE JURY OF THE CONSENSUS CONFERENCE

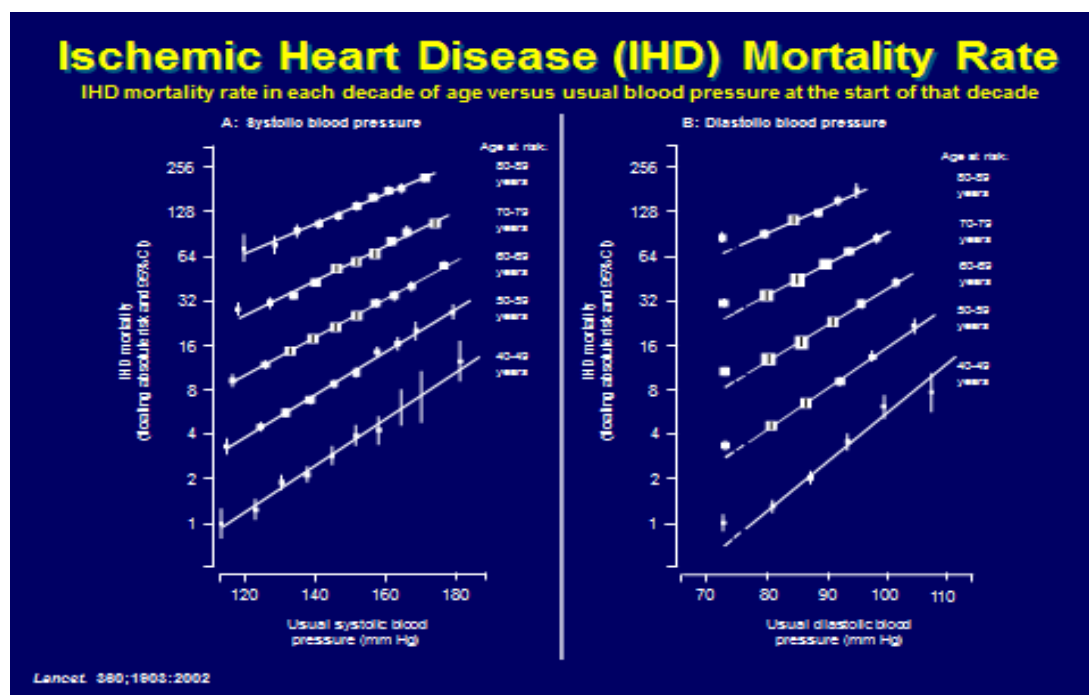


Fig. 2: The epidemiological relationship between usual BP and ischemic heart disease mortality (1 mill people prospectively observed for 10-15 yrs.)

3.1 Question 3: Medical Treatment: therapeutic aims for an adult younger than 60 years

Though most RCTs have included patients between 60 and 70 years of age, there have also been included large numbers of patients between 50 and 60 yrs. and between 70 and 80 yrs. – even substantial numbers of patients between 40 and 50 years (typical CAPPP and ASCOT) and above the age of 80 years (HYVET). The huge meta-analysis by Law et al. (10) described above showed an impressive reduction in expected stroke and myocardial infarction incidence by randomized intervention and BP lowering in people of ages 50-59 years – and more so than in older age groups. Absolute reductions would naturally be lower than in the elderly because of lower risks and endpoint rates, but the relative reductions and benefits from BP lowering in adults below the age of 60 is strong.

The analysis does not predict for people of ages 40-49 or younger people who have not participated in drug intervention trials. However, in light of apparently increasing benefit in middle-aged people compared to elderly (10), and the high risk caused by hypertension also in the young people (14), it is reasonable to extrapolate and expect even larger relative benefits of intervention in the younger people. That treatment for high BP must start earlier to reduce the large residual effects was also one of the major conclusions in the recent major set of 5 meta-analyses (4-8). On this basis, also taking the SPRINT Study (11,12) into considerations, it seems more and more likely that careful treatment of high BP – towards normalization – is completely reversing the risk related to high BP shown by the epidemiology of about 1 million healthy people prospectively observed for 10-15 years (Figure 2). This may be particularly so in adults <60 yrs. who have steep relationships between BPs and the CV risks and less likely irreversible CV damage.

3.1.1 Threshold and target values for adult without comorbidity or HT complications

The recent BPLTTC meta-analysis (14) on mild hypertension (BP 140-159/90-99 mmHg) comprised 7842 people randomized to active treatment and 7424 people randomized to control with mean ages 63-64 yrs. It means that almost half of these study participants were adults <60 yrs. and eligible for the present discussion of treatment of adults <60 yrs. The huge meta-analysis of Law et al. (10) suggests that the relative benefits of those <60 yrs. are larger than in the elderly strata. The BBLTTC analysis showed a difference in BPs of 3.6/2.4 mmHg through 5 yrs. which led to 28%, 25% and 22% statistically significant reductions in stroke, CV death and total mortality, respectively, and the same relative reduction in people with and without diabetes.

Thus, it appears that drug treatment of mild hypertension in adults <60 yrs. is well documented in preventing CV disease. However, NNT is relatively high for this population without complications or target organ damage and it is not unreasonable to use supplementary BP measurements (24-hour BP and home BP measurements) to identify people with sustained hypertension compared to spurious hypertension, and then offer drug treatment to people with sustained hypertension and the highest risk. Besides, some people in this BP stratum could benefit from non-pharmaceutical intervention, though not evidence-based, and be followed for development of sustained hypertension over time. Not at least, people with mild hypertension and no organ damage may have their own opinion and motivation which should be taken into account when giving treatment recommendations.

3.1.2 Threshold and target values for adult with HT target organ damage

Identifying people with HT target organ damage can be done with various techniques of which ECG and echocardiography for left ventricular hypertrophy and/or LV dysfunction (systolic/diastolic) plus assessment of renal function including proteinuria are the most commonly recommended by all guidelines (1). These people are in excessive risk of severe cardiac and renal disease and drug treatment of their BP above 140/90 mmHg is not disputed. Target BP must be seen in light of the SPRINT Study (11,12) but it is not unlikely that they benefit from BP target <120 mmHg. Patients with cardiac or renal HT disease should be followed for normalization as this carries an improved prognosis – well described in the 2013 ESH/ESC Hypertension guidelines (1).

3.1.3 Threshold and target values for adult with diabetes, renal insufficiency, cardiac insufficiency, coronary ischemia and cerebrovascular disease

Patients with mild hypertension and diabetes are covered by the BPLTTC meta-analysis (14). Target BP has been guided by studies like HOT, UKPDS and ADVANCE and mostly suggested to be <135/80 mmHg – or more recently <140/85 mmHg (1). However, the ACCORD Study, though underpowered for the primary CV endpoint which was thus not significant, showed lower stroke rate on target systolic BP <120 mmHg compared to <140 mmHg. Patients with diabetes were excluded from the SPRINT Study (11,12). However, since the SPRINT Study shows the same benefits in all subgroups it is not unlikely that treatment targets in patients with diabetes should be below <120 mmHg in systolic BP.

The SPRINT Study outcomes certainly will apply to adults with renal failure, cardiac failure, coronary ischemia and also most likely people with cerebrovascular disease. The latter group was excluded from the SPRINT Study and investigated in the underpowered SPS3 Study but here the European-

Chinese SHOT Study is ongoing and there is trial evidence from the PROGRESS Study with ACE-inhibitor in combination with diuretic. Regarding coronary ischemia, the high profile HOPE Study which compared the ACE-inhibitor Ramipril to placebo (on top of other treatment) in more than 9000 patients with mostly coronary heart disease, diabetes and hypertension, showed large benefits of active treatment in all 3 hypertensive quartiles but not in the normotensive quartile as shown in Figure 3.

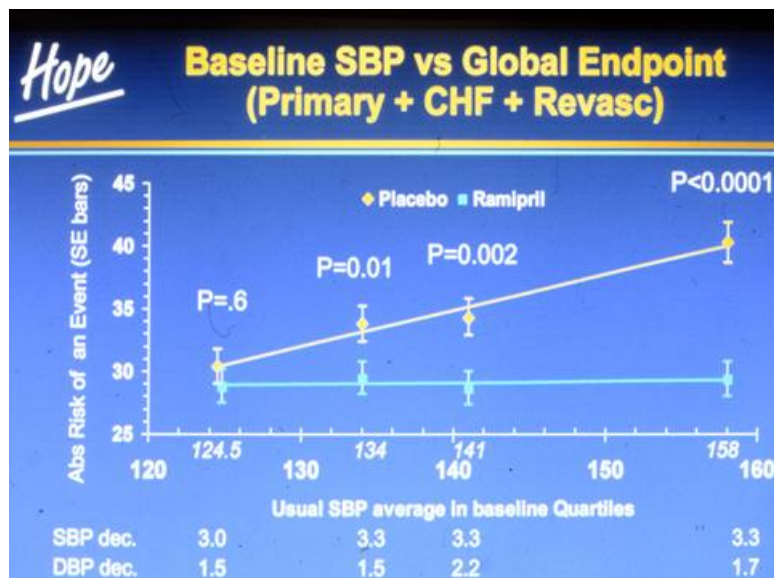


Fig. 3: Graph downloaded from the New England J Med website in the fall of 1999. Ramipril strongly prevents CV endpoints in the upper 3 quartiles of systolic BP (averaging 134, 141 and 158 mmHg, respectively), but not in the lowest quartile (124.5 mmHg) in the HOPE Study.

3.2 Question 4: Medical Treatment: choice for an adult younger than 60 years (efficiency/safety) for initial treatment, monotherapy, and combinations

3.2.1 Monotherapy

Initiating treatment with monotherapy is recommended for people with mild hypertension (BP 140-159/90-99 mmHg). Though the LIFE Study included hypertensive people with LVH, and added thiazide in both treatment arms to gain BP control, and all patients were ≥ 55 yrs., the primary investigation was head-to-head comparison of the ARB losartan with the beta-blocker atenolol. The LIFE Study is the only RCT that has to date shown a difference in the primary endpoint favoring a single drug vs. another namely losartan over atenolol. The LIFE and ASCOT studies provide the rationale for why beta-blocker is no longer considered ideal first line treatment in uncomplicated hypertension.

3.2.2 Various monotherapies

The recent extensive meta-analyses (4-8) show that all the various antihypertensive drugs that are included in the meta-analyses – and that are to be considered for this assessment, effectively prevent most of the cardiovascular complications. The meta-analyses are not stratified for age; however, the analyses are stratified for level of BP (mild, moderate, severe) and levels of cardiovascular risks from low to moderate, high and very high. The various drugs are effective in all these strata. Most clinicians would these days when treating young and middle-aged patients with hypertension go beyond the traditional “evidence-based medicine” and consider side effects, adherence to treatment and patients’ choices. Cost of medication is not any longer any major issue since all of the common antihypertensive drugs are generic and cost effective, or rather cost saving (15) - in the treatment. The “newer” antihypertensive drugs like ACE-inhibitors, ARBs and CCBs are therefore mostly chosen as first line therapy instead of the more classical drugs like thiazide diuretics and beta-blockers. In the absence of recent and solid trial evidence, other drug classes such as central antihypertensive drugs and alpha-blockers are no more considered as first-choice drugs for initiating antihypertensive treatment (1)

3.2.3 Combinations

Initiating treatment with combination treatment is recommended in people with moderate (BP 160-179/100-109 mmHg) or severe hypertension (BP $\geq 180/110$ mmHg) or in patient groups with documented high CV risk as discussed above in which stricter targets want to be achieved. The 2013 ESH/ESC Hypertension guidelines (1) has thoroughly reviewed which combinations that are supported by trial evidence and recommend the two-drug combinations in the overview below (Figure 4).



Fig. 4: Recommended first line drugs and combinations of them by the 2013 ESH/ESC Hypertension guidelines.

When it comes to comparisons of two-drug combinations against other combinations, there have been two large prospective RCTs carried out namely ASCOT and ACCOMPLISH and they both favored the ACEI-CCB combination over comparator which where beta-blocker/thiazide and ACEI/thiazide combinations. However, when 3-drug combination is needed, all guidelines recommend including a thiazide diuretic in order to control the high BP. A 3-drug combination without a diuretic component is ineffective and is not considered good medical practice. In patients with glomerular filtration rate <30 ml/min/m², thiazides loose efficacy and may be replaced or associated with loop diuretics.

The CCB-ARB combination has been tested in the CHIEF Trial in China and is equally effective in CV prevention compared to CCB/diuretic combination. Interims data from the CHIEF Trial have been published as an abstract while the finalization of the trial and the full report is pending. Besides, in the ONTARGET Study the ARB telmisartan was equally effective as the ACE-inhibitor ramipril but with better tolerability, and in the VALUE Trial the ARB valsartan with thiazide was equally effective as the CCB amlodipine with thiazide in CV prevention.

In light of ONTARGET, VALUE and LIFE an ARB is preferred by many clinicians over ACE-inhibitor in the treatment of hypertension because of better tolerability and adherence to therapy. This refers to both monotherapy and therapy in combination with thiazide and CCB.

3.3 Question 5: Medical treatment when the previous treatment(s) is/are not effective for an adult younger than 60 years

As pointed out above, numerous studies of BP lowering effects indicate that a thiazide-type diuretic (thiazide, chlorthalidone, indapamide) needs to be included. Many patients may be volume overloaded and very recent hemodynamic studies suggest that higher dose of thiazide than 25 mg could be needed to gain BP control (Fadl Elmula MFE et al. J. Hypertension 2015; in press).

In some patients all the various hemostatic mechanisms would need to be inhibited or blocked before reaching reasonable BP control. In the ASCOT Study the α -blocker doxazosin was added as third drug in both arms with substantial fall in BP. Spironolactone is a potassium sparing diuretic which has proven it survival befits in heart failure (the RALES Study); it is an effective BP lowering drug but its ability to decrease cardiovascular morbi-mortality has never been tested in any RCT in patients with hypertension and the risk of high serum K^+ is considered as a potential problem particularly in combination with ACE-inhibitor or ARB or in patients with reduced renal function.

The non-dihydropyridine CCBs diltiazem and verapamil have trial evidence in hypertension (NORDIL, CONVINCe) and are suitable in patients with rapid atrial fibrillation, the most common arrhythmia and in patients with angina pectoris because of prolongation of AV conduction time and anti-ischemic properties, respectively. However, these drugs do not easily combine with beta-blockers more commonly used in these conditions and careful observation for AV block is then needed.

4. HEALTH ECONOMY

Main results (Figure 5 and 6) and abstract of a recent study (15) of the health economy related to the guidelines recommended treatment of hypertension is copied in below. Treatment of stage I (mild) hypertension without concomitant disease is cost-effective in women and cost saving in men of ages 35-74 yrs.

Table 3. Projected Average Annual Incremental Results of Providing Therapy for Patients with Untreated Hypertension between the Ages of 35 and 74 Years (2014–2024).*

Strategy	Newly Treated Patients, as Compared with Status Quo	Cardiovascular Events Averted, as Compared with Status Quo	Change in Cardiovascular Costs, as Compared with Status Quo	ICER, as Compared with Status Quo	ICER, as Compared with Previous Strategy†
	no.		millions of \$		
Women					
Treat all patients with cardiovascular disease‡	161,000	6,000	–287	Cost-saving	Cost-saving
Treat patients with stage 2 hypertension who do not have cardiovascular disease	844,000	15,000	–552	Cost-saving	Cost-saving
Treat patients with stage 1 hypertension plus diabetes or chronic kidney disease	1,164,000	8,000	–246	Cost-saving	Cost-effective§
Treat patients with stage 1 hypertension who do not have diabetes or chronic kidney disease	2,487,000	8,000	–149	Cost-saving	Cost-effective§
Men					
Treat all patients with cardiovascular disease‡	705,000	9,000	–755	Cost-saving	Cost-saving
Treat patients with stage 2 hypertension who do not have cardiovascular disease	1,948,000	26,000	–1640	Cost-saving	Cost-saving
Treat patients with stage 1 hypertension plus diabetes or chronic kidney disease	1,649,000	20,000	–904	Cost-saving	Cost-saving
Treat patients with stage 1 hypertension who do not have diabetes or chronic kidney disease	3,093,000	14,000	–122	Cost-saving	Cost-saving

Fig. 5: Treatment of hypertension stage I and II with and without diabetes, renal disease and/or CV complications is cost-saving for most patient groups.

5. THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013

The Global Burden of Disease Study 2013 (WHO) was recently published in the Lancet and shows that the risk factors for cardiovascular disease are the leading risk factors for morbidity and mortality globally and in all countries in Western Europe including Belgium (Figure 6).

High systolic BP is ranked as the leading risk factors which could be considered as an additional argument favoring more aggressive treatment with inexpensive and well tolerated drugs proven to have preventive effects according to “evidence-based” medicine.

	1	2	3	4	5
Global	Blood pressure	Smoking	Body-mass index	Childhood undernutrition	Fasting plasma glucose
Developed	Blood pressure	Body-mass index	Smoking	Alcohol use	Fasting plasma glucose
Developing	Blood pressure	Childhood undernutrition	Fasting plasma glucose	Smoking	Body-mass index
High-income	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Australasia	Body-mass index	Smoking	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Australia	Body-mass index	Smoking	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
New Zealand	Body-mass index	Smoking	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Total cholesterol
High-income Asia Pacific	Blood pressure	Smoking	Fasting plasma glucose	Body-mass index	Sodium
Brunei	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Smoking	Body-mass index	Total cholesterol
Japan	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Sodium	Body-mass index	Body-mass index
Singapore	Blood pressure	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Smoking	Sodium
South Korea	Smoking	Alcohol use	Blood pressure	Body-mass index	Fasting plasma glucose
High-income North America	Body-mass index	Smoking	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Canada	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Total cholesterol
United States	Body-mass index	Smoking	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Southern Latin America	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Alcohol use	Fasting plasma glucose
Argentina	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Alcohol use	Fasting plasma glucose
Chile	Blood pressure	Body-mass index	Alcohol use	Smoking	Fasting plasma glucose
Uruguay	Smoking	Blood pressure	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Western Europe	Blood pressure	Smoking	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Andorra	Smoking	Blood pressure	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Austria	Blood pressure	Body-mass index	Smoking	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Belgium	Smoking	Blood pressure	Body-mass index	Alcohol use	Fasting plasma glucose
Cyprus	Body-mass index	Blood pressure	Smoking	Fasting plasma glucose	Glomerular filtration
Denmark	Smoking	Blood pressure	Body-mass index	Alcohol use	Fasting plasma glucose
Finland	Blood pressure	Body-mass index	Alcohol use	Smoking	Fasting plasma glucose
France	Smoking	Blood pressure	Body-mass index	Alcohol use	Fasting plasma glucose
Germany	Blood pressure	Body-mass index	Smoking	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Greece	Blood pressure	Smoking	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Total cholesterol
Iceland	Body-mass index	Smoking	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Total cholesterol
Ireland	Blood pressure	Smoking	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Israel	Body-mass index	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Smoking	Glomerular filtration
Italy	Blood pressure	Body-mass index	Smoking	Fasting plasma glucose	Glomerular filtration
Luxembourg	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Malta	Blood pressure	Body-mass index	Smoking	Fasting plasma glucose	Total cholesterol
Netherlands	Smoking	Blood pressure	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Norway	Blood pressure	Smoking	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Total cholesterol
Portugal	Blood pressure	Body-mass index	Smoking	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Spain	Body-mass index	Smoking	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Sweden	Blood pressure	Body-mass index	Smoking	Fasting plasma glucose	Total cholesterol
Switzerland	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Alcohol use	Fasting plasma glucose
UK	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
England	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Northern Ireland	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Scotland	Smoking	Body-mass index	Blood pressure	Fasting plasma glucose	Alcohol use
Wales	Smoking	Blood pressure	Body-mass index	Fasting plasma glucose	Alcohol use

Fig. 6: The Global Burden of Disease Study 2013 (Lancet, Sept. 11, 2015) shows that high systolic BP (10.4 mill deaths, 208 mill DALYs), tobacco use (6.1 mill deaths, 144 mill DALYs) and high body mass index (4.4 mill deaths, 134 DALYs) are leading risk factors globally and in almost every country in Western Europe.

Literature (max. 15)

1. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, et al. Updated national and international hypertension guidelines: A review of current recommendations. *Drugs* 2014, 10.1007/s40265-014-0306-5
2. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, et al. Pharmacotherapy for mild hypertension (review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 8.
3. Sundstöm J, Arima H, Jackson R, et al. Effect of blood pressure reduction in mild hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 184-191.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285-95.
5. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2296-304.
6. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2304-14.
7. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 195-211.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321-41.
9. Lv J, Neal B, Ehteshami P, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLO Medicine* 2012; 9: e1001293.
10. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br Med J* 2009; 338: b1665.
11. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clinical Trials*. 2014;11:532-546.
12. <http://www.nhlbi.nih.gov/news/press-releases/2015/landmark-nih-study-shows-intensive-blood-pressure-management-may-save-lives>
13. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality – feel the width - ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004; 13: 330-4.
14. Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *Br Med J* 2011; 342: d643.
15. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med* 2015, 372: 447-55.

Stratégie de choix pour les personnes âgées



Keuzestrategie voor ouderen

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Benoît Boland, UCL

Réunion de Consensus INAMI/RIZIV
05 novembre 2015

L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle (HTA)

Stratégie de choix pour les personnes âgées

Nom de l'expert : Professeur Benoit BOLAND.
Chef de Clinique, Service de Gériatrie
Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL
Professeur Ordinaire Clinique, Gériatrie
Faculté de médecine et de médecine dentaire, UCL
benoit.boland@uclouvain.be

Questions 3. Traitement médicamenteux : seuils & cibles thérapeutiques

Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour :

- 3a) Un adulte sans comorbidité ni complication de l'HTA ?
- 3b) Un adulte avec complication (atteinte d'un organe cible) de l'HTA ?
- 3c) Un adulte présentant une des affections suivantes : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne (angor et post-infarctus), ... ?
- 3d) Une personne âgée de plus de 60 ans ?**
- 3e) Une personne âgée de plus de 80 ans ?**

Questions 6. Traitement d'une HTA chez une personne âgée (60+)

6a) Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, chez

- Une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- Une personne âgée de 80 ans et plus ?

6b) En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs chez

- Une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- Une personne âgée de 80 ans et plus ?

Q3. Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour une personne âgée de 60 à 79 ans ; une personne âgée de 80 ans et plus ?

1. Catégories d'âge. Si l'âge à partir duquel on considère qu'une personne est âgée est arbitraire et culturel, la distinction entre les personnes âgées de 60 à 79 ans et celles âgées de plus de 80 ans est importante pour le clinicien

- 1.1. L'approche clinique d'une personne hypertendue âgée de 60 à 79 ans sera surtout orientée sur les **maladies** : celle en question (l'hypertension artérielle) et celles qui y sont associés (les comorbidités telles que le diabète de type 2, l'obésité, l'insuffisance rénale, la fibrillation auriculaire, la décompensation cardiaque, la maladie coronarienne, la thrombose cérébrale, la démence ...).

- 1.2. L'approche clinique d'une personne hypertendue âgée de 80 ans et plus sera elle surtout orientée vers la spécificité de la **personne**, tenant en compte – outre l'hypertension artérielle et ses comorbidités (*cfr supra*) - la multi-morbidité (principales maladies qui ne sont pas en relation avec l'hypertension artérielle), la poly-médication (souvent source de prescriptions inappropriées), l'espérance de vie résiduelle, les préférences individuelles et le profil gériatrique global : robuste ou fragile. Une caractéristique essentielle du « 4^{ème} âge » (personnes âgées de 80 ans et plus) est sa grande **hétérogénéité** en termes de santé, fonctionnalité, projets et espérance de vie. Cette distinction fondamentale entre les patients âgés en « bonne condition physique et mentale » et ceux avec « fragilité » fait partie intégrante des recommandations européennes de 2013 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle (ESH/ESC). Cela dit, le diagnostic de la fragilité n'y est pas proposé et la recommandation est de « *laisser au médecin les décisions concernant les médicaments antihypertenseurs, selon le suivi des effets cliniques observés* »...

2. **Seuils tensionnels** pour un traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle.

- 2.1. Selon le consensus ACC/AHA 2011 [1]

- 2.1.1. Extraits : « *la valeur seuil spécifique de pression artérielle à laquelle un traitement médicamenteux antihypertenseur doit être instauré chez la personne âgée (65 ans et plus) n'est pas définie dans le consensus d'experts diffusé en*

2011 par les Associations Américaine d'Hypertension et celle de Cardiologie (ACC/AHA) ; néanmoins, ce consensus recommande les valeurs de 140/90 mm.Hg (systolique/diastolique) chez les personnes de 65 à 79 ans, et une valeur systolique de 150 mm.Hg chez les personnes de 80 ans et plus ».

Des valeurs semblables ont été proposées par les guidelines ESH/ESC de 2013 [2].

2.1.2. Commentaires du gériatre :

2.1.2.1. Notons la différence entre la valeur proposée pour la systolique chez les personnes âgées de 65 à 79 ans (140 mm.Hg) et celle de 80 ans et plus (150 mm.Hg). Entre ces deux catégories d'âge existe une différence de la valeur systolique associée au risque minimal d'accident cardiovasculaire (~130 mm.Hg entre 65 et 79 ans, et ~140 mm.Hg après l'âge de 80 ans) [3].

2.1.2.2. Notons également que ce consensus ne propose pas de valeur seuil de diastolique chez la personne de 80 ans et plus. En effet, au 4^{ème} âge, c'est l'hypertension artérielle systolique qui prédomine, associée à une tension diastolique normale voire basse (avec élévation de la pression pulsée).

2.1.2.3. Le degré de forme physique (fitness) est un autre paramètre utile à prendre en compte lors de la définition de la valeur seuil pour le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle chez une personne âgée. Il peut par exemple être évalué par l'observation de la vitesse de marche [4]. Dans cette étude, en présence d'une hypertension artérielle systolique (valeur supérieure à 160 mm.Hg en moyenne), la mortalité toute cause était accrue chez les personnes marchant rapidement, non modifiée chez les personnes à vitesse de marche moyenne, mais diminuée chez les personnes marchant à pas lents (différences statistiquement significatives). La marche lente étant une des caractéristiques principales de la fragilité gériatrique, on peut retirer de ces observations qu'une tension artérielle supérieure à 160 mm.Hg a un effet protecteur en termes de mortalité chez des patients marchant lentement.

2.2. Selon les gériatres, le seuil de pression artérielle systolique (PAS) pour initier un traitement médicamenteux est de 160 mm.Hg chez les personnes âgées [5].

2.2.1. Chez les personnes de 65 à 79 ans, le seuil considéré est habituellement de 160 mm.Hg pour la systolique et 90 mm.Hg pour la diastolique. Le critère de la liste START version 2 propose la valeur de 160 mm.Hg de systolique [6]. Des valeurs moindres peuvent être utilisées comme seuil en cas de haut risque de complication de l'hypertension artérielle (diabète de type 2 de longue évolution, et/ou de l'insuffisance rénale chronique, par exemple). Dans ces derniers cas, des valeurs de 140 et de 85 mm.Hg peuvent être utilisées comme seuil thérapeutique, respectivement pour la pression artérielle systolique et diastolique.

2.2.2. Chez les personnes âgées de 80 ans et plus, il importe de distinguer le profil global : robuste ou fragile.

2.2.2.1. Chez une personne octogénaire à profil robuste, la stratégie sera semblable à celle suivie chez les patients plus jeunes, à savoir l'utilisation d'un seuil de 160 mm.Hg pour la PAS. Cette recommandation correspond aux données de l'étude HYVET [7].

2.2.2.2. En cas de fragilité observée, il n'y a pas de valeur seuil précise au-delà de laquelle un traitement médicamenteux doit être instauré (absence de données scientifiques à ce propos). Une valeur minimale de 130 mm.Hg pour la PAS est proposée [8].

3. **Valeurs cibles** d'un traitement médicamenteux pour une personne âgée

3.1. Dans la littérature médicale, la réponse à cette question-ci est également relativement floue. Le consensus d'experts déjà cité plus haut (ACC/AHA-2011) écrit que « *bien que la valeur cible optimale du traitement de la pression artérielle par médicament n'est pas précisée, un objectif thérapeutique de valeur inférieure à 140/90 mm.Hg des personnes âgées de 65 à 79 ans, et d'une systolique entre 140 et 145 mm.Hg (si bien tolérée) chez des personnes âgées de 80 ans et plus, est raisonnable* ». [1]

3.1.1. De nombreux essais cliniques randomisés ont eu lieu ces dernières décennies chez des personnes hypertendues âgées de 65 à 79 ans.

3.1.2. Par contre, ils ont été rares chez des personnes âgées de 80 ans et plus, et l'essai clinique le mieux connu est celui de l'étude HYVET [7]. Selon l'étude HYVET, la réponse à la question de la cible thérapeutique systolique semble simple : 150 mm.Hg.

3.2. Avis du gériatre.

3.2.1. Etude HYVET. Beaucoup a été écrit sur ses forces et faiblesses de cette étude.

3.2.1.1. Forces. Sa force principale est son existence qui offre enfin, pour le 4^{ème} âge, des données scientifiques concernant le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle.

Une autre force est d'avoir proposé une cible thérapeutique accessible en pratique médicale : 150 mm.Hg de systolique.

3.2.1.2. Limites. citons principalement les critères d'exclusion ayant laissé hors de l'essai clinique toutes les personnes âgées avec insuffisance rénale (créatinine supérieure à 1.7 mg/dL), troubles cognitifs ou démence, résidence en maison de repos et de soins, ou tension artérielle en position debout inférieure à 140 mm.Hg (signant une hypotension orthostatique puisque tous les sujets incluent dans HYVET devaient avoir une PAS en position assise ou couchée supérieure à 160 mm.Hg).

On peut également souligner du côté des limites de cette étude un changement des critères d'inclusion en cours d'étude (avec finalement un tiers des 3.845 personnes âgées présentant une hypertension artérielle uniquement systolique), les difficultés de recrutement sur le plan géographique (avec finalement une majorité de personnes recrutées en Europe de l'est et en Asie, alors que l'étude ciblait initialement des personnes vivant en Europe de l'ouest).

De nombreux patients hypertendus âgés de plus de 80 ans, que nous rencontrons dans nos pratiques médicales, n'auraient pas été éligibles pour l'étude HYVET. Les résultats de cette étude ne peuvent pas être simplement extrapolés, lorsque se pose la question de comment les bien traiter pour leur hypertension artérielle.

3.2.2. Etude PARTAGE [9]. Cette étude observationnelle, menée en France dans les maisons de repos et soins (appelées EHPAD) a analysé 1.127 personnes âgées de 87 ans en moyenne (78% de femmes) qui recevaient en moyenne 7.2 médicaments différents chaque jour. Un traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle était présent chez 814 personnes (72%), et 650 personnes (58%) recevaient plusieurs médicaments antihypertenseurs (nombre moyen de médicaments antihypertenseurs : 2.7 par jour). L'étude PARTAGE a observé, comme d'autres avant elle, un surcroît de mortalité à deux ans parmi les personnes dont la PAS était dans le tertile inférieur (85 à 130 mm.Hg). Tout récemment, les auteurs de cette étude ont publié l'observation d'une mortalité doublée chez les patients associant une PAS < 130 mm.Hg et ≥ 2 médicaments antihypertenseurs. Ces auteurs, gériatres principalement, proposent une PAS ≥ 130 mm.Hg chez les personnes fragiles âgées de plus de 80 ans et une déprescription de la médication anti-hypertensive le cas échéant.

Question 6. Traitement d'une HTA chez une personne âgée.

6a) Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, chez une personne âgée de 60 à 79 ans ; une personne âgée de 80 ans et plus ?

6b) En cas de non atteinte des valeurs cibles chez un patient sous traitement, quel est le meilleur choix thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs chez une personne âgée de 60 à 79 ans ; une personne âgée de plus de 80 ans ?

1. Meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA.

1.1. Au « 3^{ème} âge » (de 65 à 79 ans), la plupart des classes médicamenteuses ont été montrées efficaces dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire. Le choix initial dépendra principalement de la comorbidité (diabète, obésité, insuffisance rénale chronique, fibrillation auriculaire, décompensation cardiaque, maladie coronarienne, thrombose cérébrale, ...).

1.2. Au « 4^{ème} âge » (80 ans et plus), il y a lieu d'intégrer d'importantes spécificités pharmacologiques (pharmaco-cinétiques & pharmaco-dynamiques : PK & PD) et la susceptibilité individuelle de chaque patient.

1.2.1. Pharmaco-cinétique (effets de l'organisme sur le médicament). L'absorption des médicaments au niveau intestinal est ralentie, mais quantitativement conservée. Par contre, la distribution des médicaments dépendra de leur caractère hydrophile ou lipophile, la personne au 4^{ème} âge se caractérisant par un moindre volume hydrique et un volume graisseux accru. Le métabolisme hépatique des médicaments antihypertenseur peut être modérément diminué mais c'est surtout l'excrétion rénale qui est diminuée, en particulier, pour des β -bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). En résumé, au grand âge, l'absorption et la distribution des médicaments antihypertenseurs sont peu prévisible, et leur demi-vie est fréquemment majorée.

1.2.2. Pharmaco-dynamique (effets du médicament sur l'organisme). Au grand âge, les mécanismes de couplage entre récepteurs et réponses cellulaires sont altérés et encore mal connus. Il existe en général une sensibilité accrue aux médicaments, principalement au niveau des systèmes nerveux central (équilibre, vigilance, fonctions cognitives, ...) et cardio-vasculaire (arythmie, hypotension orthostatique, ...)

1.3. Attitudes des gériatres.

1.3.1. La majorité des gériatres utilisent comme médicament antihypertenseur de 1^{ère} ligne un thiazidé à faible concentration (en considérant que l'indapamide appartient à cette classe), un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ou un bloqueur des canaux calciques (BCC) de type dihydropyridine (DHP). Ces trois classes sont à la fois validées par des essais cliniques, peu coûteuses (sous forme générique), à prise quotidienne unique, et utilisables en association en cas de nécessité

1.3.2. Chacune de ces trois classes médicamenteuses sera moins favorable chez la personne âgée en présence d'une des anomalies ou manifestations suivantes :

- hyponatrémie pour un thiazidé
- hypokaliémie pour un thiazidé
- hyperkaliémie pour un IEC
- insuffisance rénale avancée pour un thiazidé (inefficacité)
- oedèmes importants des membres inférieurs pour un BBC de type DHP
- hypotension posturale, dite orthostatique, principalement pour un BBC de type DHP (effet marginal des IEC ; ainsi que du thiazidé si la volémie est conservée)

1.3.3. Une stratégie de prise en charge de l'hypertension chez les personnes octogénaires vient d'être publiée [8]

1.3.3.1. L'aiguillage initial et central dans l'algorithme est le dépistage de la fragilité. Il s'opère en quelques minutes, sur base d'une observation (vitesse de la marche) ou de l'utilisation d'une échelle (celle de Fried est la mieux connue), ou d'un indice (calcul d'un cumul de points)

1.3.3.2. En cas de dépistage positif, une évaluation gériatrique standardisée (EGS) est fort utile pour

- évaluer, chez le patient en question, son risque de déclin fonctionnel, de morbidité et de mortalité
- déterminer le rapport risque et bénéfice des traitements médicamenteux antihypertenseurs (en fonction de son profil physiologique plus que de son âge considéré isolément)
- proposer des actions spécifiques qui permettent de freiner ou retarder la perte d'indépendance

1.3.4. Choix thérapeutiques optimaux pour l'hypertension après l'âge de 80 ans

1.3.4..1. Octogénaires en « bonne condition » (robustesse)

- ✓ se concentrer sur la pression artérielle systolique (et la pression pulsée)
- ✓ viser une valeur cible de 150 mm.Hg (et pas inférieure à 130 mm.Hg !)
- ✓ commencer par une monothérapie (thiazidé, IEC, CCB)
- ✓ dépister régulièrement la présence d'une hypotension orthostatique
- ✓ optimiser le traitement pour une protection cardiovasculaire globale
 - anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire
 - IEC en cas de décompensation cardiaque, avec association d'un β -bloquant si cette dernière est bien stabilisée,
 - aspirine, voire statine selon l'espérance de vie, en cas d'accident ischémique lié à une athérosclérose

1.3.4..2. Octogénaires avec « santé précaire » (fragilité) :

- ✓ réconciliation puis la révision de la liste de tous les médicaments ;
- ✓ évaluation du rapport risque / bénéfice de chaque médicament antihypertenseur prescrit, sur base d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS), incluant l'espérance de vie, les syndromes gériatriques, la multimorbidité, ...
- ✓ initiation d'un traitement antihypertenseur en monothérapie, en visant une PAS de 150 mm.Hg
- ✓ identification - et correction le cas échéant - de facteurs médicamenteux ou autre diminuant la pression artérielle tels qu'une neuropathie autonome : diabète de type 2, Parkinson, vasodilatateur (alpha-bloquant à visée urologique, dérivé nitré, ...), hypovolémie
- ✓ réduction de la posologie voire déprescription de médicaments antihypertenseurs lors de la détection d'une hypotension (en orthostatisme ou en postprandial) ou/et d'une PAS < 130 mm.Hg

Références

- [1] ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Aronow et al. *Circulation* 2011 May 31;123 (21): 2434-506
- [2] 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)
Mancia et al. *Eur J Heart.* 2013 Jul;34(28):2159-219
- [3] Risk of adverse outcomes among older CAD patients by age and blood pressure.
Denardo et al. *Am J Med* 2010; 123: 719-726
- [4] The association of blood pressure and mortality differs by walking speed in older Latinos.
Odden et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Sep ; 67 (9): 977-83
- [5] Systolic Hypertension Should Not Be Treated in Persons Aged 80 and Older Until Blood Pressure Is Greater than 160 mmHg. Morley. *JAGS* 2013 ; 61:1197–1202
- [6] STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2.
O'Mahony et al. *Age and Ageing* 2015; 44: 213–218
- [7] Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older (HYVET).
Beckett et al. *N Engl J Med* 2008; 358.
- [8] Polypharmacy in the Aging Patient Management of Hypertension in Octogenarians.
Benetos et al. *JAMA.* 2015; 314 (2):170-180
- [9] Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents : the PARTAGE Study. Benetos et al.
JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8012. Published online February 16, 2015.
- [10] Treatment of Hypertension in Older Persons: What Is the Evidence?
Morley. *Drugs Aging* 2014 ; 31:331–337.

Autres lectures utiles

High Blood Pressure and Resilience to Physical and Cognitive Decline in the Oldest Old.
Sabayan et al. *JAGS* 2012 ; 60:2014–2019

Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?
Spinewine et al. *Lancet* 2007; 370 July 14: 173-184

Pharmacotherapy for Hypertension in Older Adults: A Systematic Review.
Goeres et al. *Drugs Aging* 2014 ; 31:897–910

Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly?
Kaiser et al. *Clinical Interventions in Aging* 2014; 9: 459–475

Observance, aspects interdisciplinaires



Therapietrouw en interdisciplinaire aspecten

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Michel Burnier, Université de Lausanne

Observance du traitement et aspects interdisciplinaires

Professeur Michel Burnier
Chef du Service de Néphrologie et Hypertension
Département de Médecine
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Université de Lausanne

Questions posées à l'expert

1. Quelles sont les mesures efficaces (et efficientes) pour améliorer l'observance d'un traitement antihypertenseur ?
2. Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'observance du traitement ?
3. Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'état de santé du patient hypertendu, en termes de contrôle tensionnel et/ou de morbi-mortalité (et à quel coût) ?

1.1 Commentaire général sur la recherche bibliographique

Le rapport du groupe de recherche dans la littérature est très complet pour ce qui concerne le diagnostic de l'hypertension artérielle, les cibles thérapeutiques dans les différents groupes de patients hypertendus, la stratégie de choix pour un traitement médicamenteux pour la population générale et en particulier pour la personne âgée. Les auteurs se sont basés essentiellement sur une série de guidelines nationaux et internationaux comme les recommandations européennes de 2013 (ESH/ESC), les recommandations britanniques de 2013 (NICE), américaines de 2014 (JNC8), canadiennes de 2015 (CHEP) et les propositions de Domus Medica Hypertension de 2009 et 2013. Ces guidelines ont été choisis parce qu'ils publient des niveaux d'évidence pour chaque recommandation. Les commentaires détaillés sur ces différents points seront faits par les autres experts du panel.

Pour ce qui concerne l'observance thérapeutique, les auteurs ont fondé leurs commentaires sur les recommandations canadiennes, britanniques et européennes en ajoutant les commentaires de la NVDPA (National Vascular Disease prevention Alliance) australienne de 2012. On peut regretter que le rapport ne reprenne que les commentaires succincts des ces guidelines sans ajouter une analyse plus critique de la littérature actuelle. Il faut noter que pendant de nombreuses années, il n'était fait absolument aucune mention de la problématique de l'observance thérapeutique dans les recommandations pratiques pour la prise en charge de l'hypertension artérielle et que ce n'est que depuis quelques années que le thème est traité brièvement.

De manière générale, le thème de l'observance thérapeutique est pénalisé, d'une part par le peu d'intérêt qu'il suscite chez les chercheurs, et d'autre part par le manque de moyens pour obtenir des mesures précises de l'observance non seulement en pratique clinique mais aussi dans les essais thérapeutique et finalement par l'absence de grandes études prospectives et randomisées sur la thématique liée surtout au manque de financement public ou privé. Pour ces raisons, le domaine de l'observance thérapeutique reste sous-étudié et sous-diagnostiqué malgré son rôle déterminant dans l'optimisation de la prévention des maladies cardiovasculaires par le traitement de l'hypertension artérielle ou de la dyslipidémie.

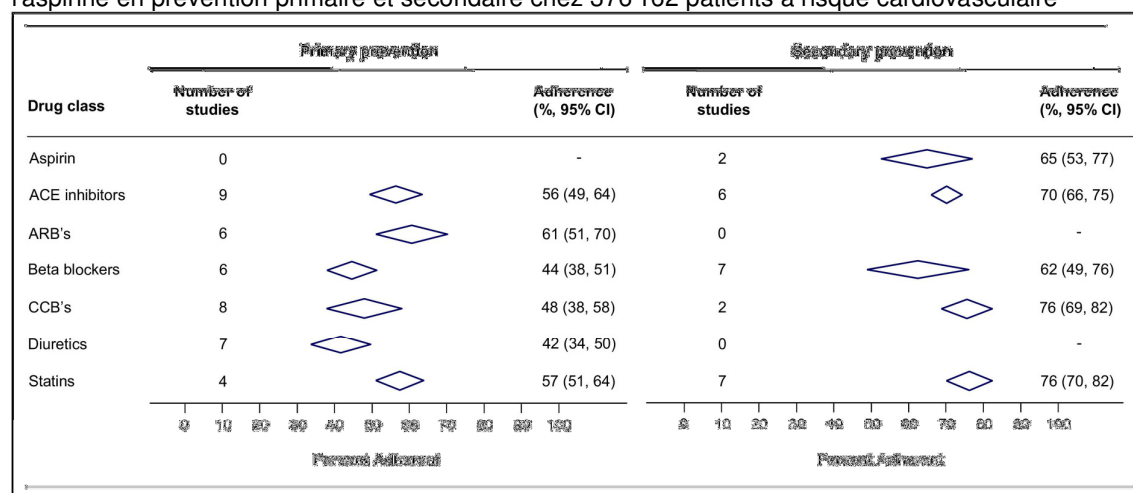
1.2 Importance de l'observance thérapeutique dans la prise en charge de l'hypertension artérielle

Abaisser la pression artérielle aux cibles recommandées par les guidelines et discutées plus tôt dans le rapport est la manière la plus efficace de diminuer la mortalité cardiovasculaire et les complications de l'hypertension artérielle. Aujourd'hui encore, une majorité de patients hypertendus ne sont soit pas traités soit pas traités adéquatement si bien que leur risque cardiovasculaire reste élevé.

La prise en charge de l'hypertension artérielle passe essentiellement par la prescription de médicaments antihypertenseurs dont les effets sur la mortalité ou les complications de l'hypertension ont été démontrés. Le traitement médicamenteux de l'hypertension est en principe un **traitement à vie**.

Le problème principal de tous les traitements de très longue durée est la persistance du traitement, c'est à dire la durée entre la première prise du traitement et la dernière dose avant l'arrêt complet du traitement. Des études ont montré que dans l'hypertension artérielle 4-5 % des patients ne commencent jamais leur traitement et environ 50% des patients traités initialement ne prennent plus de médicaments après une année (1). A cela s'ajoute la mauvaise exécution de la prescription au jour le jour qui joue probablement un rôle moindre quoique non négligeable sur la qualité du contrôle tensionnel. Donc, les deux problèmes principaux liés à l'observance thérapeutique sont la non-initiation du traitement et la non-persistance du traitement à long terme. Ce phénomène a bien été décrit dans une métaanalyse de 376'162 patients traités en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire (2) (Figure 1).

Figure 1: Persistance des traitements de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie et de l'aspirine en prévention primaire et secondaire chez 376'162 patients à risque cardiovasculaire



Ces données démontrent clairement que les problèmes d'observance thérapeutique sont aujourd'hui la barrière principale à l'optimisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle et à la prévention des complications cardiovasculaires.

L'évidence la plus importante dans la thérapeutique de l'hypertension artérielle est qu' **"un traitement qui n'est pas pris n'est pas efficace"** (Evidence 1A) et qu'un patient non-traité ou non-contrôlé reste un patient à plus haut risque cardiovasculaire.

1.3 L'observance thérapeutique dans les essais cliniques et dans l'hypertension résistante

Le rapport présenté fait une large place aux études cliniques randomisées et contrôlées sur la base desquelles les recommandations pour le diagnostic et le traitement de patients hypertendus se fondent. Dans ce contexte, il est cependant important de mentionner que les conclusions de ces grandes études cliniques qui sont ensuite soumises aux agences nationales de régulation et d'enregistrement (FDA, EMA...) partent du principe que l'adhérence au traitement est pratiquement parfaite dans la mesure où tout est contrôlé pendant l'étude. Hors, il s'avère que ce n'est pas le cas. L'analyse d'une cohorte de 16'907 patients inclus dans 95 études cliniques a montré clairement que le pourcentage de patients prenant le médicament de l'étude comme prescrit diminue progressivement au cours de l'étude si bien qu'après 100 jours d'étude, 20% des patients ont arrêté leur traitement et 12% des patients ne prennent qu'une partie du traitement (3). Dès lors, il ne reste qu'environ 70% des patients qui suivent le traitement selon le protocole. Dès lors, la non-adhérence ou l'adhérence partielle pourrait être un facteur confondant important qui peut conduire à une sous-estimation de l'efficacité réelle

des traitements mais aussi à une sous-évaluation des effets secondaires des traitements investigués (4).

Le problème de la non-adhérence au traitement médicamenteux se pose surtout lorsque le traitement prescrit ne produit pas l'effet antihypertenseur escompté. Cette situation est par définition celle de l'hypertension résistante au traitement. Ce domaine a suscité beaucoup d'intérêt au cours des dernières années en raison du développement d'approches interventionnelles de l'hypertension résistante. Ces développements récents ont mis clairement en exergue l'importance de la non-adhérence comme facteur déterminant de la non-réponse au traitement chez les patients apparemment résistants. La mesure des taux de médicaments dans le sang ou les urines des patients hypertendus résistants au traitement a montré que les taux de médicaments pouvaient être indétectables chez 30 à 50% des patients ce qui démontrent bien l'importance de la nonadhérence dans la prise en charge des patients hypertendus. La détection de la non-adhérence facilite le traitement de ces patients (5-8).

1.4 Adhérence et complications de l'hypertension artérielle

Intuitivement, les patients avec une meilleure adhérence au traitement devraient avoir un meilleur contrôle de leur pression artérielle et par conséquent moins d'évènements cardiovasculaires. La relation entre le niveau d'adhérence et la qualité du contrôle de la pression artérielle a été difficile à démontrer pour plusieurs raisons qui tiennent aux caractéristiques pharmacologiques des médicaments antihypertenseurs et aussi aux méthodes de diagnostic de l'hypertension artérielle. Néanmoins, de nombreuses études ont démontré que les patients avec une mauvaise adhérence au traitement ont plus de maladies coronariennes, d'évènements cérébrovasculaires et d'épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation et une mortalité plus élevée que les patients adhérents (9-13). La disponibilité récente de très larges banques de données administratives des patients hypertendus qui permettent d'obtenir des informations sur la persistance des traitements et les évènements cardiovasculaires, a permis de mettre en évidence le rôle crucial de la persistance du traitement sur la survenue des évènements cardiovasculaires chez les patients hypertendus (12-13). Ces bases de données ont confirmé l'impact très négatif de la non-adhérence sur la survenue d'évènements cardiovasculaires (12,13). Ces données permettront également d'évaluer l'impact de l'adhérence au traitement sur le rapport coût/efficacité des prises en charge.

1.5 Quelles sont les mesures efficaces (et efficientes) pour améliorer l'observance d'un traitement antihypertenseur ?

L'observance thérapeutique est un phénomène complexe qui ne dépend pas uniquement du patient mais également du médecin, de son entourage, des médicaments, de sa pathologie, des maladies concomitantes et des autres partenaires de soins (infirmiers, pharmaciens...). On ne peut donc pas espérer qu'une seule mesure soit efficace dans tous les cas et il faut en général combiner plusieurs approches en fonction du patient ce qui complique l'évaluation des procédures et des recommandations.

En outre, il est important de relever que l'observance thérapeutique est un phénomène dynamique chez l'individu qui peut être adhérent pendant une certaine période et non-adhérent pendant la période suivante. Il est donc très difficile de mesurer l'observance thérapeutique de manière fiable sur le long-terme (3) et seules quelques méthodes coûteuses permettent d'obtenir des données pertinentes et fiables sur l'adhérence thérapeutique des patients comme par exemple le monitoring électronique de l'adhérence (3).

De manière générale, la prise en charge des problèmes d'observance thérapeutique se déroule en 3 phases: a) la détection, b) la prévention et c) le maintien et l'amélioration.

1.5.1 La détection

La détection des problèmes d'adhérence passe par la reconnaissance des patients à risque de mauvaise adhérence. Les facteurs associés à un haut risque de mauvaise adhérence sont indiqués dans le tableau ci dessous:

Tableau 1: facteurs associés à un haut risque de mauvaise adhérence

- L'âge et le sexe (les jeunes hommes sont plus à risque)
- Les patients âgés avec des troubles cognitifs
- Les croyances personnelles et familiales
- L'absence de symptôme d'hypertension
- La non-compréhension des bénéfices du traitement
- Un status socio-économique bas
- Le coût des traitements ou la participation au coût des traitements
- La sévérité de la maladie
- Le nombre de médicaments et la complexité du traitement
- La tolérance des traitements (effets secondaires aigus et chroniques)
- L'efficacité du traitement sur le contrôle de la pression artérielle
- Le support familial
- La relation médecin-malade
- Un état dépression ou d'autres co-morbidités

La détection se fera donc :

en identifiant les patients à risque,
en se focalisant sur les patients dont les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints,
en monitorant le traitement quand cela est possible (dosages médicamenteux, suivi électronique...),
mais surtout en parlant régulièrement de l'observance thérapeutique avec les patients.

1.5.2 La prévention

La prévention se fait :

en donnant des objectifs précis au patient,
en lui donnant des instructions précises sur la manière de gérer ses médicaments
en simplifiant les traitements au maximum
en adaptant le traitement en cas d'effet secondaire
en promouvant la collaboration avec le patient

Plusieurs méta-analyses ont montré que l'utilisation des combinaisons fixes permet de simplifier le traitement et d'augmenter l'adhérence et la persistance au traitement antihypertenseur (14,15). Chez les patients à haut risque, des consultations médicales plus rapprochées permettent de mieux soutenir l'observance.

Du côté médical, l'utilisation d'un protocole de traitement bien défini et systématique augmente l'adhérence et améliore le contrôle de la pression avec une taille de l'effet de 55% et une amélioration de la pression artérielle de 6/4 mmHg (16).

Pour ce qui concerne la collaboration du patient, la mesure de la pression à domicile semble avoir un effet négligeable et non significatif (16). Paradoxalement, il semble en aller de même pour les stratégies basées sur l'éducation des patients et des médecins.

1.5.3 Le maintien et l'amélioration de l'observance thérapeutique

Pour maintenir et améliorer l'observance thérapeutique, il est important de superviser le traitement, de maintenir le traitement aussi simple que possible, de coupler la prise des médicaments avec une activité quotidienne, de donner un feedback positif aux patients, d'impliquer des membres de la famille ou un partenaire et d'utiliser des aides à l'observance comme les semainiers.

En résumé, les points essentiels sont: la détection des patients à risque, l'utilisation d'un protocole de traitement standardisé par les médecins et la simplification des traitements en utilisant des combinaisons thérapeutiques.

1.6 Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'observance du traitement ?

Parmi les différentes stratégies évaluées pour améliorer l'adhérence thérapeutique et le contrôle de la pression artérielle dans la méta-analyse Cochrane la plus récente (16), la collaboration avec d'autres partenaires de santé s'avère être l'approche la plus efficace avec une taille de l'effet de l'ordre de 70%. Dans ce contexte, la collaboration avec les pharmaciens, très prisée en Amérique du Nord, semble être la plus efficace. Une méta-analyse récente basée sur 39 études randomisées et contrôlées incluant 14'224 patients a montré que l'intervention d'un pharmacien permet de diminuer la pression artérielle systolique de 7.6 mmHg et la diastolique de 3.9 mmHg (17). Les bénéfices de l'intervention du pharmacien étaient obtenus aussi bien chez les patients diabétiques que non-diabétiques et étaient indépendants des interventions infirmières. L'effet était le plus important si l'intervention était réalisée par le pharmacien lui-même et au moins une fois par mois. Dans une autre méta-analyse, les mêmes auteurs ont démontré les bénéfices de la collaboration médecin/pharmacien dans la prise en charge du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (18). Dans ce cas également, une amélioration du contrôle de la pression artérielle a été observée (18).

Dans ces études, l'intervention du pharmacien concernait surtout la gestion des médicaments, l'éducation du patient, le retour d'information aux médecins, la mesure des facteurs de risque cardiovasculaire et l'utilisation de systèmes de rappel (semainier, SMS, téléphone..).

L'impact de ces interventions sur l'adhérence au traitement n'a souvent pas été évalué mais une méta-analyse très récente suggère un faible effet positif sur l'adhérence thérapeutique de l'intervention des pharmaciens. Ce bénéfice a été rapporté uniquement dans 5 études (19). Chez la personne âgée, des études ont démontré que l'approche intégrée multidisciplinaire permet de réduire les hospitalisations ainsi que la durée de celles-ci. (20)

En conclusion, à ce jour nous avons de bonnes évidences que la collaboration interdisciplinaire, en particulier avec les pharmaciens et dans une moindre mesure avec le personnel infirmier améliore le contrôle de la pression artérielle, mais nous avons peu d'évidence concluante que cela soit médié par une amélioration de l'observance thérapeutique car cette dernière n'est souvent pas mesurée.

1.7 Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'état de santé du patient hypertendu, en termes de contrôle tensionnel et/ou de morbi-mortalité (et à quel coût) ?

Les méta-analyses citées ci-dessus ont clairement démontré qu'une collaboration interdisciplinaire améliore le contrôle tensionnel chez les patients hypertendus diabétiques ou non-diabétiques (17,18). Pour ce qui concerne la morbi-mortalité, il existe très peu de données concernant l'impact d'une collaboration médecin/pharmacien. Les seules données pertinentes concernent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. En effet, une revue récente de la littérature a montré que la collaboration médecin/pharmacien diminue significativement le risque d'hospitalisation de toute cause (-29%) et liée à l'insuffisance cardiaque en particulier (-31%). Une diminution non-significative de la mortalité a été observée dans cette analyse (-16%). Cette analyse concernant environ 2000 patients enrôlés dans 11-12 études.

A ce jour, il n'y a que peu d'études ayant évalué le rapport coût/efficacité de l'approche interdisciplinaire impliquant des médecins, des pharmaciens ou des infirmiers. Pour cette raison, le rapport coût/bénéfice de cette approche peut être remis en question. Toutefois, le rapport coût/efficacité dépend essentiellement du coût des complications évitées. Une analyse de 23 études orientées sur des interventions visant à améliorer l'observance thérapeutique a montré que l'auto-mesure de la pression artérielle, l'utilisation de matériel éducatif et de systèmes de rappel engendrent une augmentation des coûts de santé de 17'520 \$ et une augmentation du rapport coût/efficacité de 4984\$ par QUALY. La prise en charge multidisciplinaire augmente les coûts de santé totaux de 17'896\$ et engendre une augmentation du rapport coût/efficacité de 6358\$ comparée à la première intervention. De ces chiffres, les auteurs concluent que les deux approches sont coût-efficaces et devraient être considérées avant toute autre intervention.

A ce stade il est important de relever que la majorité des études qui ont évalué l'impact d'une approche interdisciplinaire dans la prise des patients hypertendus étaient de relativement courte durée. En outre, l'adhérence n'a été que rarement mesurée de manière précise et fiable si bien

que les données restent discutées à ce jour. Dans un tel contexte, toute analyse de coût peut paraître illusoire.

Références:

1. Vrijens B, Vincze G, Kristantou P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically complied dosing histories. *BMJ* 2008; 336(7653): 1114-1117
2. Naderi, SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: a meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012. 125(9): 882-887 e1
3. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. et al Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annual Rev Pharmacol Toxicol* 2012. 52: 275-301
4. Burnier M, Wuerzner G. Drug adherence monitoring in clinical trials: A necessity for a correct assessment of the efficacy and safety of antihypertensive therapies. *J Hypertension* 2015, December in press.
5. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension ? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertension* 2013. 31(4): 766-74
6. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC/MS) urine analysis. *Heart* 2014. 100(11): 855-861
7. Burnier M, Schneider MP, Chiolerio A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001. 19(2): 335-341
8. Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014. 63(8): 834-835
9. Bailey JE, Wan JY, Tang J, Ghani MA, Cushman WC. Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits and risk of stroke and death. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 495-503
10. Dragomir AM, Côté R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010; 48:418-425
11. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598-1605
12. Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertension* 2011; 29:610-618
13. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, Soranna D, Merlino L, Mancina G. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension* 2015; 66(4): 742-749
14. Burnier M, Brown RE, Ong SH, Keskinaslan A, Khan ZM. Issues in BP control and the potential role of single-pill combination therapies. *Int J Clin Pract* 2009; 63:790-798
15. Gupta, AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55:339-407
16. Glynn LG, Murohy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(3):CD005182
17. Santschi V, Chiolerio A, Colosimo AL, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000718. doi: 10.1161/JAHA.113.000718.
18. Santschi V, Chiolerio A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2706-17. doi: 10.2337/dc12-0369.
19. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 20;11:CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
20. Bernabei R. Randomized trial of impact of model of integrated care and case management for older people living in the community. *BMJ*. 1998;316:1348-1351
21. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 14;168(7):687-94.

22. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health*. 2010 Sep-Oct;13(6):685-94. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00774.x

Mesures non médicamenteuses, hygiène de vie



Niet-geneesmiddelengebonden maatregelen,
levenshygiëne

Point de vue de l'expert / Standpunt van de deskundige
Prof. Jean-Marie Krzesinski, ULg

Réunion de consensus : Approche non médicamenteuse de l'hypertension artérielle

Professeur Docteur Jean-Marie Krzesinski

Chef de service
Service de Néphrologie
CHU de Liège
ULg
Professeur de Néphrologie
Faculté de Médecine
ULg

1. INTRODUCTION

L'hypertension artérielle affecte approximativement un quart de la population générale et constitue une condition pathologique exposant à un risque d'hospitalisation, de complications cardio-vasculaires et rénales et à une mortalité globale accrue.

Le traitement comprend des médicaments antihypertenseurs, mais, selon les directives internationales de traitement de l'hypertension artérielle, les mesures hygiéno-diététiques constituent la base de la prise en charge des patients hypertendus (1).

L'objet de cette revue est de répondre à la question : quelles sont les mesures non médicamenteuses à recommander en prévention et pour le traitement de l'hypertension artérielle ?

Il ressort à la lecture de la littérature que 5 facteurs répondent à ces critères reposant sur de nombreuses études d'observation et d'intervention concordantes et de données physiopathologiques fournissant des mécanismes possibles aux phénomènes observés.

Seront abordés successivement les effets de la perte de poids par la diététique, de l'activité physique, de la réduction des apports alimentaires en sodium et de l'augmentation de ceux en potassium et de la réduction de la consommation d'alcool. Les preuves scientifiques pour d'autres facteurs potentiels pris individuellement, tels que la gestion du stress, la réduction de la consommation de café, l'augmentation de celle de thé, d'ail, de fibres alimentaires, de calcium ou de magnésium sont insuffisantes à ce jour et ne seront pas abordées dans cette revue. Ne sera pas non plus abordé le tabagisme, facteur d'hypertension en aigu et cause bien connue de pathologie vasculaire et d'hypertension plus sévère. Son arrêt fait en effet partie des mesures incontournables. Nous essaierons d'abord pour chaque paramètre nutritionnel ou de style de vie modifié individuellement d'établir son mécanisme d'action, son efficacité sur la baisse de pression artérielle et les recommandations dans le domaine à proposer à un hypertendu.

Nous essaierons ensuite de chercher si l'application simultanée de plusieurs mesures hygiéno-diététiques a un effet additif sur la baisse de pression artérielle.

Enfin, la possibilité que ces mesures puissent prévenir le développement de l'hypertension artérielle sera envisagée, notamment dans des familles à risque ou pour des niveaux de pression artérielle à la limite de la définition de l'hypertension artérielle.

2 HYPERTENSION ARTÉRIELLE, SURPOIDS ET OBÉSITÉ

2.1 La prévalence de l'hypertension artérielle selon l'indice de masse corporelle (IMC exprimée en kg/m^2) est élevée et augmente de façon exponentielle avec cet IMC. Cependant, l'association entre obésité et hypertension montre une variabilité individuelle importante due à des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux (différence selon le genre) ou encore selon la distribution des graisses. Il est par ailleurs connu que si le sujet obèse devient hypertendu, la résistance au traitement médicamenteux est accrue.

2.2 De multiples mécanismes d'action expliquent la genèse de l'hypertension artérielle en présence d'un excès de poids, notamment l'activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'altération de la fonction endothéliale, l'hyperinsulinisme, l'augmentation de la production de leptine. Ceci conduit à la fois à une vasoconstriction, à une rétention hydrosodée et à un haut débit cardiaque favorisant le développement de l'hypertension artérielle avec élévation de la précharge et de la post charge cardiaques. Cette hypertension est particulièrement fréquente chez les sujets qui ont une obésité viscérale.

2.3 Analysons quelques études quant à l'effet de la perte pondérale sur la pression artérielle

2.3.1 Une méta-analyse regroupant 25 études randomisées, réalisées entre 1966 et 2002, portaient sur 4874 participants, la moitié étant hypertendus, et 25% de l'ensemble de

ces patients étaient traités par des médicaments antihypertenseurs. Ce travail a montré que la perte de poids de 1 kg s'accompagnait d'une réduction de pression systolique de 1,1 mmHg et de pression diastolique de 0,9 mmHg. En moyenne ces études ont duré 35 semaines s'échelonnant de 8 à 260 semaines. La baisse de pression artérielle était corrélée à la perte de poids et cette réduction de pression était plus importante chez les patients traités avec médicaments antihypertenseurs. Dans cette méta analyse, les abandons étaient inférieurs à 5%. Il n'y avait pas de différence dans la réponse selon l'âge (plus jeune ou plus âgé que 45 ans) ou le genre. Relevons que la perte de poids était obtenue soit par la diététique seule, soit par la stimulation de l'activité physique, soit par la combinaison des deux méthodes. C'était surtout cette combinaison qui a apporté le meilleur résultat en termes de baisse de pression artérielle (2).

- 2.3.2 Ce rapport de 1 mmHg de baisse de pression artérielle / 1 kg de poids perdu a surtout été observé dans des études à court terme. Lorsqu'on prend des études à plus long terme (plusieurs mois voire plusieurs années), cette relation 1 pour 1 est atténuée, la baisse de pression artérielle étant souvent plus faible. Par ailleurs au fil du temps la perte de poids observée tend aussi à s'atténuer avec une récupération progressive du poids initial. Cette perte d'effet sur le poids est bien connue et pose le problème de la motivation au long cours pour le suivi de ces mesures diététiques. En 2009, une étude systématique des données de la littérature s'intéressant à l'effet au long cours (au moins 2 ans) de la perte de poids sur la pression artérielle a montré, chez des sujets obèses avec un IMC < 35 kg/m², âgés entre 18 et 65 ans, qu'une application de conseils diététiques pour perdre du poids s'accompagnait de résultats variables selon les études : La variation pondérale pouvait aller de -11 kg à +4 kg avec variation de la pression systolique allant de -13 à +6 mmHg et de la pression diastolique allant de -7 à +2 mmHg.
- 2.3.3 En 2011, une nouvelle revue systématique des études sur l'effet de la perte de poids dans l'hypertension artérielle a été menée (3). Cette analyse, à partir de 8 études contrôlées randomisées comprenant 2100 patients obèses hypertendus, âgés entre 45 et 66 ans, et suivis de 6 à 36 mois, a montré que la perte de poids s'accompagnait d'une baisse moyenne de pression systolique de 4,5 mmHg (IC -7,2 à -1,8) et de pression diastolique de 3,2 mmHg (IC -4,8 à -1,5) (données fournies seulement dans 3 études sur huit) pour une perte de poids moyenne de 4 kg fournie dans 5 études (-4,8 à -3,2 Kg). Il n'y avait pas d'études sur la morbi-mortalité et aucune information sur les effets secondaires de la diététique n'était disponible.
- 2.3.4 Si les directives internationales de prise en charge de l'hypertension recommandent systématiquement de tenter une perte pondérale chez le sujet en excès de poids ou obèse avec hypertension artérielle, elles ne fournissent pas la méthode à suivre pour y arriver. Ceux qui parviennent à perdre du poids et à conserver cet effet au long cours ont un effet antihypertenseur qui aide à l'efficacité des médicaments contre l'hypertension par rapport à ceux dont le poids évolue progressivement vers une nouvelle hausse. Il faut probablement associer restriction calorique à activité physique pour y arriver(4).

3. L'EXERCICE PHYSIQUE ET L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- 3.1 Le risque de développer une hypertension artérielle est majoré chez les patients sédentaires, avec ou sans surpoids. Plus le niveau de condition physique est élevé et moins fréquente est l'hypertension artérielle (5).

- 3.2 Chez l'hypertendu, le niveau de pression peut s'abaisser lors d'un programme d'exercice physique. La baisse de pression artérielle au repos est d'autant plus nette que l'activité physique est menée régulièrement. Si la pratique d'une activité physique est quotidienne, la baisse de pression artérielle est significativement plus importante que si elle est pratiquée 3 fois/semaine, fréquence elle-même plus efficace pour abaisser la pression artérielle que la sédentarité complète.
- 3.3 Pour expliquer la réduction de pression artérielle induite par l'activité physique, il faut faire intervenir la baisse des résistances vasculaires périphériques par amélioration de la fonction endothéliale, et celle de la fréquence cardiaque. Parallèlement à cette amélioration hémodynamique, on observe une réduction de l'insulino-résistance, des triglycérides et une élévation du taux d'HDL cholestérol.
- 3.4 Ces effets hémodynamiques et métaboliques sont notés principalement lorsque le sport est pratiqué selon le mode dynamique aérobique, comme le sport d'endurance (marche rapide, course à pied, vélo, natation). Dans une méta-analyse (6), ce type d'activité physique dynamique diminuait la pression artérielle de 6,9 mmHg pour la systolique et de 4,9 mmHg pour la diastolique chez l'hypertendu. La réduction de pression artérielle était en relation avec une diminution de l'activité adrénérergique et du système rénine-angiotensine. Elle s'accompagnait d'un ralentissement cardiaque au repos, d'une réduction du poids de 1,2 Kg et de circonférence abdominale de 2,8 cm et d'une amélioration des signes d'insulino-résistance. L'effet semblait lié à la fréquence hebdomadaire.
- 3.4 Il est bien admis maintenant que l'exercice physique fait partie des mesures de prévention primaire et secondaire de l'hypertension artérielle. La prescription idéale de l'activité est de la pratiquer si possible tous les jours de la semaine à une intensité modérée de 40 à 60% de la réserve en oxygène. La durée de l'activité quotidienne doit être de minimum 30 minutes, en une fois ou sur plusieurs moments dans la journée. L'activité principale devrait être une activité physique d'endurance agrémentée par moment par des exercices dits de résistance qui semblent aussi efficaces en association.

4. HYPERTENSION ARTERIELLE ET RESTRICTION SODÉE

- 4.1 La relation entre sel (NaCl) et pression artérielle reste controversée malgré de très nombreux travaux depuis plus d'un siècle sur le sujet. Cette discussion entre les partisans d'une restriction sodée et leurs opposants se situe d'abord dans la proposition d'une limitation en sel dans la population générale, risquant pour certains des opposants de cette mesure d'augmenter le risque cardiovasculaire suite à des réponses endocriniennes et métaboliques défavorables pour la santé et d'autre part cette controverse trouve une partie de l'explication dans le fait de l'existence seulement chez certains patients hypertendus d'une sensibilité au sel qui permet d'abaisser significativement leur niveau de pression artérielle lors d'une restriction sodée contrairement à d'autres hypertendus qui voient leur pression artérielle inchangée voire majorée en présence de cette limitation en sel.
- Plusieurs hypothèses ont été formulées parmi lesquelles les patients hypertendus ont une hyperactivité des systèmes sympathique et rénine-angiotensine. Ces patients ont aussi souvent une hyperuricémie et consomment assez peu de potassium. Ceci génère une vasoconstriction rénale qui diminue l'excrétion sodée. Secondairement, des altérations glomérulaires et tubulaires se développent avec apparition d'une sensibilité au sel. Cette dernière est particulièrement notée chez les personnes âgées et/ou de race noire, chez les patients très hypertendus ou qui consomment beaucoup de sel et est atténuée lors d'une consommation accrue en potassium, comme confirmé récemment (7).

- 4.2 He et McGregor, en 2013, ont présenté la revue des effets à long terme d'une réduction modérée du sel sur la pression artérielle (8). Les objectifs de cette méta-analyse étaient de tester les effets à long terme d'une réduction modérée du sel sur la pression artérielle, d'établir une courbe dose/réponse entre sodium alimentaire et pression artérielle, de tenter de rechercher à nouveau les signes de sensibilité au sel (selon le genre ou la race) et de tester s'il y avait des effets métaboliques et endocriniens délétères de la réduction sodée modérée. Les résultats principaux de cette méta-analyse portant sur 34 études, comprenant 3230 participants et dont la durée dépassait au moins 4 semaines, ont montré qu'une réduction moyenne du sodium urinaire de 75 mmol/24 heures (-4,4 g de sel) était associée à une baisse de pression artérielle systolique de 4,2 mmHg (IC 5,2-3,2), et diastolique de 2,1 mmHg (IC 2,7-1,4). Cet effet était plus marqué chez les hypertendus par rapport aux normotendus (respectivement - 5,4/2,8 mmHg contre -2,4/1 mmHg). Une méta-régression de ces études a permis de confirmer que l'âge avancé, la race noire, le niveau de pression artérielle et l'amplitude des changements du sodium urinaire sur 24 heures étaient significativement associés à une plus grande réduction de la pression artérielle lors de la restriction sodée. En ce qui concerne les conséquences métaboliques, il y a eu bien sûr une légère activation de l'activité rénine et une hausse du taux d'aldostérone ainsi que de l'activité du système sympathique, mais il n'y a pas eu de changement au niveau des paramètres lipidiques, montrant ainsi la relative neutralité métabolique de cette restriction sodée modérée. La réduction sodée améliore, par ailleurs, l'efficacité des agents antihypertenseurs.
- 4.3 Par ailleurs, tenant compte des données de l'étude INTERSALT, étude transversale portant sur plus de 10000 personnes recrutées à travers le monde et âgées de 20 à 59 ans, il a été constaté que l'augmentation de pression systolique moyenne entre 25 et 55 ans était majorée de 10 mmHg si l'apport quotidien en NaCl était accru de 100 mmol (5,7 g) (9).
- 4.4 Donc les recommandations actuelles sur la limitation du sel chez le patient hypertendu sont d'atteindre un apport maximum de 6 g de NaCl par jour (100 mmol/j). Les efforts sont à produire par l'industrie alimentaire pour réduire de 40% l'ajout de sel dans la préparation des aliments et par le patient pour limiter de 40% l'apport de sel ajouté par la réduction de l'usage de la salière à table ou lors de la cuisson et le choix des aliments..

5. HYPERTENSION ARTERIELLE ET CONSOMMATION DE POTASSIUM

- 5.1 Notre alimentation moderne a tendance à privilégier la consommation de sel au détriment de la consommation de potassium. Ce déséquilibre favorise au niveau cellulaire une accumulation de sodium et de calcium favorisant la vasoconstriction et, au niveau rénal, la rétention rénale de sodium avec tendance à l'expansion du volume extracellulaire. En fait, l'apport en potassium joue un grand rôle dans le contrôle de la pression artérielle, avec un effet étroitement lié et inverse à celui du sodium. Les reins ont été préparés en quelque sorte, à l'époque où l'alimentation de l'homme était très pauvre en sodium et riche en potassium, à sécréter du potassium et à limiter au maximum les pertes de sodium.
- 5.2 L'étude INTERSALT (59) avait noté que l'élimination urinaire de potassium était inversement liée à la pente d'augmentation de la pression artérielle avec l'âge. L'analyse des premières études randomisées contrôlées portant sur un supplément en potassium alimentaire et menées chez 425 sujets hypertendus non traités, âgés de plus de 18 ans et suivis pendant 8 à 16 semaines, notait une baisse de pression artérielle de 3,9 mmHg pour la systolique, et de 1,5 mmHg pour la diastolique, mais cette diminution a été statistiquement non significative. Sur ces 5 études, 2 seulement étaient réalisées en double aveugle et donc jugées de qualité relativement faible.

Récemment Binia et al. ont refait une méta-analyse des nouvelles études randomisées à propos de la consommation alimentaire quotidienne en potassium et surtout de l'impact du rapport Na/K urinaire sur la pression artérielle (10). Ce travail, portant sur 15 études, a permis de constater une baisse de pression artérielle significative tant systolique (-6,8 mmHg) que diastolique (-4,6 mmHg) chez les hypertendus qui ne prenaient pas de médicaments antihypertenseurs. Les effets étaient particulièrement significatifs lorsque le rapport urinaire quotidien Na/K s'abaissait suite à une élévation du potassium urinaire, traduisant bien l'apport supplémentaire en potassium. Cet effet du potassium sur la pression était d'autant plus net que l'apport en sodium était élevé, comme confirmé récemment (7).

- 5.3 Il est donc actuellement conseillé d'apporter plus de potassium dans l'alimentation, sous forme de fruits et de légumes chez les patients hypertendus, notamment non traités par médicaments, particulièrement chez ceux chez qui la consommation de sodium est difficile à réduire. La consommation de produits frais est importante car le potassium est naturellement présent en grande quantité dans les aliments, mais en partie perdu lors de la transformation de ces derniers. A l'inverse, le chlorure sodique est présent en faible quantité dans les aliments naturels mais est ajouté dans la plupart des aliments transformés. Il faut essayer de situer chaque personne hypertendue quant à ses apports habituels en sodium et potassium. Malheureusement, le dosage urinaire du sodium et du potassium nécessite plusieurs collectes d'urines de 24h pour apprécier l'apport habituel, ce dernier pouvant varier grandement d'un jour à l'autre chez un individu donné. L'idéal serait un rapport urinaire sodium/potassium proche de 1, soit une limitation du sodium alimentaire à 100 mmoles/j et un apport en potassium d'au moins 90 mmoles/j.

6. HYPERTENSION ARTERIELLE ET CONSOMMATION D'ALCOOL

- 6.1 Il est connu de longue date que la consommation régulière et importante d'alcool s'accompagne d'une augmentation de pression artérielle tant chez l'homme que chez la femme avec une relation directe significative entre l'incidence de l'hypertension et la quantité d'alcool ingéré. L'effet hypertenseur de l'alcool est uniquement dû à l'éthanol et ne dépend que de la dose, quelle que soit la nature des boissons alcoolisées. Cette augmentation de la pression apparaît dès que la consommation dépasse 2 verres d'alcool par jour (20 g d'éthanol).
- 6.2 Les mécanismes responsables de l'effet hypertenseur de l'alcool passent par la formation d'acétaldéhyde, agent vasoconstricteur et métabolite de l'alcool qui a, par ailleurs, lui-même un effet hypertenseur par stimulation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine.
- 6.3 Une méta-analyse de 15 essais contrôlés randomisés portant sur plus de 2200 personnes, indique qu'une réduction moyenne de 2/3 de la consommation d'alcool pendant quelques semaines chez des consommateurs réguliers fait baisser la pression systolique de 3,3 mmHg et la diastolique de 2,1 mmHg. Cette baisse tensionnelle est en relation directe avec la réduction de cette consommation en éthanol (11). L'effet de l'alcool sur la pression est, par ailleurs, rapidement réversible.
- 6.4 Il est donc utile de conseiller un patient hypertendu habitué à consommer de l'alcool afin qu'il supprime si possible ou au moins limite à 2 verres/j chez l'homme et à 1 verre/jour chez la femme sa consommation d'éthanol dans le but d'abaisser sa pression artérielle.

7. APPROCHE NON MEDICAMENTEUSE MULTIFACTORIELLE ET HYPERTENSION ARTERIELLE

Les données précédentes visant à modifier un facteur particulier de la diététique ou de l'activité des patients hypertendus montrent donc un bénéfice quant à l'abaissement de la pression artérielle mais dans des proportions relativement faibles. Peut-on espérer un effet plus important si plusieurs mesures hygiéno-diététiques sont combinées pour lutter contre l'hypertension artérielle ? Plusieurs études contrôlées montrent qu'une action multiple est possible et utile, au moins à court terme.

7.1 L'étude DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) est particulièrement exemplative dans ce contexte et a comporté plusieurs volets successifs analysant l'impact de diverses mesures diététiques (12). Dans ce travail, 459 adultes hypertendus modérés à légers ont été enrôlés et nourris pendant 3 semaines avec un régime pauvre en fruits, légumes et produits laitiers et contenant une quantité de graisses proche de l'alimentation moyenne notée aux Etats-Unis. Ces patients ont été ensuite randomisés soit pour suivre une alimentation riche en fruits et légumes, soit une alimentation riche en fruits, légumes et en produits laitiers pauvres en graisses, avec moins de viandes et d'aliments raffinés sucrés, soit soumis à une alimentation contrôle et ce pendant 8 semaines. Pendant cette période la quantité de sodium consommé et le poids devaient rester constants. Ce type d'alimentation doublait l'apport en potassium et, pour le régime combiné riche en fruits, légumes et en produits laitiers et pauvre en graisses, élevait très légèrement l'apport en protéines mais abaissait la quantité de viandes animales, de graisses et de cholestérol consommés. Les groupes comprenaient chaque fois plus de 150 personnes âgées aux alentours de 45 ans, 60% étaient de race noire, la moyenne de l'IMC était de 27,5 kg/m², la pression artérielle initiale tant mesurée au cabinet de consultation que sur 24 heures était stable et similaire au sein des groupes, aux alentours de 132/85 mmHg. Cette étude a démontré l'efficacité d'un régime riche en fruits et légumes par rapport à l'alimentation conventionnelle (-2,8/-1,1 mmHg). Cet abaissement de pression artérielle était encore plus marqué lorsqu'on appliquait un régime combiné riche en fruits et légumes et en produits laitiers pauvres en graisses (-5,2/-3 mmHg). Cette approche avait d'une part un effet thérapeutique antihypertenseur, mais d'autre part prévenait l'apparition d'hypertension chez les sujets avec les valeurs normales hautes de pression artérielle au départ de l'étude.

7.2 Cette étude a ensuite été utilisée pour tester l'impact additionnel d'une réduction sodée associée à ce régime DASH. Sacks et al. (13) ont testé les effets sur la pression artérielle d'une réduction de l'apport en sodium appliquée à l'alimentation conventionnelle des américains ou en association avec l'alimentation DASH. Les sujets étaient soumis à 3 types d'alimentation sodée : soit un apport élevé en sel (3,3 g de Na/jour ou 9 g de sel), soit un régime intermédiaire (2,5 g de Na/jour, 7,5 g de sel), soit, enfin, un régime pauvre en sel (1,5 g de NaCl/jour soit 4 g de sel). Dans ce travail, la réduction sodée la plus stricte abaissait bien la pression artérielle systolique dans le groupe soumis à l'alimentation habituelle américaine (-6,7 mmHg). Dans le bras constitué des patients avec le régime DASH, l'ajout de la restriction sodée majorait l'effet antihypertenseur déjà noté avec le régime DASH. L'amplitude de l'effet antihypertenseur du régime peu salé était un peu atténuée, (-3 mmHg) par rapport à celle notée dans le groupe «restriction sodée et alimentation classique ». Cet effet additionnel de la restriction sodée ajoutée s'observait quels que soient le genre, la race et le niveau de pression. Par rapport à une alimentation conventionnelle sans restriction sodée, le régime DASH et restriction en sel à moins de 4g/j a permis de noter une différence de pression systolique chez le patient hypertendu de 11,5mmHg et chez le sujet normotendu de 7,1 mmHg. Un

point supplémentaire important noté, c'est qu'un régime DASH associé à un faible apport en sodium réduit la tendance à l'augmentation de pression systolique avec l'âge par rapport à une alimentation classique où le sodium alimentaire n'est pas limité. Ceci renforce donc l'idée que la restriction sodée mais aussi l'apport plus riche en potassium et moins riche en graisses puisse avoir un impact bénéfique sur la paroi artérielle et limiter l'augmentation de pression artérielle avec l'âge.

- 7.3 Cette étude DASH s'est enfin intéressée à l'effet d'ajouter, pendant 4 mois, une approche hypocalorique associée à l'exercice physique régulier chez des patients à pression normale haute ou hypertendus non traités, en excès pondéral ou obèses (14). Il a ainsi été montré que cette approche chez ces patients en excès de poids voire obèses abaisse encore plus leur pression artérielle (-16,1/-9,9 mmHg) par rapport au régime DASH seul (-11,2/-7,5 mmHg). Pendant cette période, l'observation d'un groupe contrôle, soumis à une alimentation dite normale, a permis de noter une baisse de pression de 3,4/3,8 mmHg. Parallèlement à la meilleure réduction de pression, le régime DASH associé à l'action sur le poids, a eu un impact favorable sur la masse ventriculaire gauche, sur l'état vasculaire (vitesse d'onde de pouls), en partie explicable par une réduction de l'activité du système nerveux sympathique (amélioration de la sensibilité du baroréflexe).
- 7.4 Les résultats de cette étude DASH plus perte de poids confirment ceux d'un travail publié antérieurement qui voulait tester l'efficacité d'une approche non médicamenteuse isolée ou associée à des médicaments antihypertenseurs (étude TOMHS pour Treatment Of Mild Hypertension Study) (15). Dans ce travail d'une durée de 4 ans, les sujets sous placebo et avec une intervention multifactorielle diététique (limitation des calories, du sel, stimulation de l'activité physique et limitation de la consommation d'alcool) voyaient leur pression artérielle s'abaisser de façon significative permettant pour beaucoup de normaliser leur pression. Cependant, cette efficacité de l'approche hygiéno-diététique dans cette étude interventionnelle portant sur l'hypertension artérielle légère se réduisait au fil du temps, en termes de pourcentage de patients devenus normotendus sans médicament antihypertenseur, mais restait quand même significativement favorable puisque 40% des patients qui continuaient à suivre fidèlement les règles hygiéno-diététiques restaient normotendus sans médicaments contre quasi 0% dans le groupe qui suivait l'alimentation habituelle. Cette atténuation du nombre de personnes sans médicament antihypertenseur était expliquée par la reprise progressive du poids, de la consommation sodée antérieure et la réduction de la fréquence et de l'intensité de l'exercice physique.
- 7.5 Chez les patients hypertendus en surpoids et traités, il est aussi logique de proposer une réduction du poids, l'adoption d'un régime riche en fruits et légumes frais, un apport en NaCl qui ne dépasse pas 6 g/j et une activité physique modérée de 30 à 45 minutes au moins 3 fois par semaine. Ces changements, s'ils sont maintenus quelques semaines, permettent d'obtenir une diminution de pression comparable à celle notée lors de l'utilisation des traitements médicamenteux contre l'hypertension. Par exemple, Miller et al. (4) ont suivi, par Holter de PA, 44 patients hypertendus légers en excès de poids et traités par un médicament antihypertenseur. Ces patients ont été soit invités à suivre des modifications hygiéno-diététiques (activité physique 3 fois par semaine, régime hypocalorique modérément hyposodé, supplément en potassium et en céréales et allégé en graisses) pendant 9 semaines soit ont simplement été suivis sans conseils particuliers. La baisse nette de pression artérielle appréciée par technique ambulatoire de mesure de la pression sur 24h a été de 9,5/5,3 mmHg dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle, avec baisse du poids de 4,9Kg et aussi de leur cholestérol.

8. PREVENTION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

- 8.1 Dans une étude de prévention de l'hypertension (TOHP phase 2), portant sur l'effet d'une diminution isolée de l'apport calorique, la baisse de poids à 6 mois a été de 4,5 Kg chez des sujets encore normotendus mais en excès de poids, ce qui a permis d'abaisser la pression de 3,7/2,7 mmHg, avec une réduction du risque de devenir hypertendu de plus de 40% (16). Malheureusement cette baisse de pression s'atténue au fil du temps et n'est plus que de 1,3/0,9 mmHg à 6 ans, suite à la remontée du poids vers le niveau de départ de l'étude.
- 8.2 Par ailleurs, l'effet d'une approche portant sur plusieurs facteurs hygiéno-diététiques a aussi été examiné quant à la prévention du développement de l'hypertension artérielle chez des sujets à risque ou légèrement hypertendus. Par exemple, Stamler et al. (17) ont montré que, chez des sujets avec une pression artérielle normale haute, le suivi de règles hygiéno-diététiques comprenant une perte de poids de quelques Kg, une réduction de 25% du sodium alimentaire et de 30% de l'alcool avec une augmentation de l'activité physique réduisait de plus de moitié (9% versus 19%) le risque de devenir hypertendu sur une période d'observation de 8 ans. Cette réduction du risque d'être hypertendu a été confirmée dans certaines études par la suite, comme dans l'étude DASH avec régime hypocalorique et activité physique (14) mais non dans toutes (18).

EN CONCLUSION

Cette revue des approches non médicamenteuses de l'hypertension confirme la valeur des recommandations publiées en 2013 par les Sociétés Européennes d'Hypertension et de Cardiologie (1) : restreindre le sel à moins de 6 g/jour, limiter la consommation d'alcool à moins de 2 verres/jour, consommer plus de fruits et de légumes et de produits laitiers pauvres en graisses, pratiquer au moins 5 fois et si possible 7 fois/semaine un exercice physique d'intensité modérée et tenter de réduire son poids. L'arrêt du tabagisme est aussi nécessaire. Tout ceci demande cependant de motiver les patients au long cours vu la difficulté pour les personnes à changer leurs habitudes alimentaires et comportementales dans des environnements qui tentent de s'opposer à la réduction des facteurs de risque (incitation à l'inactivité physique, accès aisé à des aliments moins coûteux transformés riches en sel et en calories, coût élevé des aliments riches en potassium et naturels, publicité pour les boissons alcoolisées). L'approche doit être individualisée, très souvent encouragée, avec des objectifs de modification chiffrés et raisonnables et un suivi très régulier (avec l'aide de diététiciennes, psychologues, ..).

L'action des professionnels de la santé au niveau hygiéno-diététique doit constituer un élément phare d'une approche thérapeutique de l'élévation de la pression artérielle. Il reste à démontrer que la prévention du développement de l'hypertension dans la population à pression normale haute s'observe aussi à long terme dans l'ensemble de la population générale.

REFERENCES

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013 ; 31 ; 1281-1357.
2. Neter J, Stam B, Kok F, et al. : Influence of weight reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003 ; 42 ; 878-884.

3. Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, et al. : Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD008274. DOI: 10.1002/14651858.CD008274.pub2.
4. Miller 3rd E, Erlinger T, Young D, et al. : Results of the *Diet, Exercise, and Weight loss Intervention Trial (DEW-IT)*. *Hypertension* 2002 ; 40 ; 612-618.
5. Huai P, Xun H, Reilly KH, et al. : Physical activity and risk of hypertension : a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2013 ; 62 ; 1021-1026.
6. Cornelissen V and Fagard R. : Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005 ; 46 ; 667-675.
7. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. : Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014 ; 371 ; 7 ; 601-611.
8. He F and McGregor G. : Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Database of Systematic Reviews* 2013; issue 4. Art. No. : CD004937.DOI10.1002/14651858.CD004937.pub2.
9. Intersalt Cooperative Research Group : Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988 ; 297 ; 319-328.
10. Binia A, Jaeger J, Hu Y, et al. : Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2015 ; 33 ; 8; 1509-1520.
11. Xin X, He J, Frontini M, et al. : Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001 ; 38 ; 1112-1117.
12. Appel L, Moore T, Obarzanek E, et al. : A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997 ; 336 ; 16 ; 1117-1124.
13. Sacks F, Svetkey L, Vollmer W, et al. : Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001 ; 344 ; 1 ; 3-10.
14. Blumenthal J, Babyak M, Hinderliter A, et al. : Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure. The ENCORE Study. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 (2) ; 126-135.
15. Elmer P, Grimm R, Laing B, et al. : Lifestyle intervention : results of the Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Preventive Medicine* 1995 ; 24 ; 378-388.
16. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. : Long-term weight loss and changes in blood pressure : results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Int Med* 2001 ; 134 ; 1-11.
17. Stamler R, Stamler J, Gosch F, et al. : Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989 ; 262 ; 13 ; 1801-1807.
18. Jiang J, Liu M, Troy L, et al. : Concordance with DASH diet and blood pressure change : results from the Framingham Offspring Study (1991-2008). *J Hypertens* 2015; 33: 2223-2230.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV