

# De plaats van geneesmiddelen in de behandeling van arteriële hypertensie

Juryverslag

RIZIV  
Februari 2001

# VERSLAG VAN DE JURY VAN DE CONSENSUSCONFERENTIE

## DIT VERSLAG IS

Noch een zoveelste wetenschappelijke tekst over hypertensie, noch een eenvoudig overzicht van reeds gepubliceerde internationale aanbevelingen omtrent hypertensie.

## DIT VERSLAG IS WEL

een boodschap omtrent het belang van hypertensie als individueel en als maatschappelijk gezondheidsprobleem. Het is niet alleen bestemd voor artsen maar ook voor verantwoordelijken binnen de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging, voor patiënten en voor alle personen die te maken hebben met hypertensie en verplichte verzekering.

Arteriële hypertensie wordt bekeken op basis van de volgende thema's:

- opsporing
- medische evaluatie
- behandeling
- opvolging
- financiële gevolgen
- regulering van het medisch voorschrift

Die boodschappen hebben tot een consensus geleid na:

1. Een uitgebreide evaluatie van de bestaande wetenschappelijke gegevens. Die gegevens werden voorgesteld door deskundigen tijdens de vergadering van 26 oktober 1999. De jury baseerde zich eveneens op niet expliciet door de deskundigen vermelde gegevens en op internationale aanbevelingen. Die bronnen worden vermeld in het verslag. De teksten van de deskundigen en hun bibliografieën zijn verkrijgbaar bij de RIZIV.
2. Een uitwisseling van standpunten van de juryleden omtrent de sociaal-economische aspecten van hypertensie.  
De door de jury voorgestelde boodschap kan dus onderverdeeld worden in:
  - a) Wetenschappelijk gefundeerde verklaringen;
  - b) Problemen waarvoor een consensus bestaat betreffende hun belang en de manier waarop naar oplossingen moet worden gezocht, zonder dat deze reeds naar voor kunnen gebracht worden.

Dit verslag bestaat uit drie delen:

1. Het verslag als zodanig.
2. De technische en methodologische bijlagen.
3. Een synthese voor de voorschrijvende artsen.

**STELLING 1: HYPERTENSIE IS EEN BELANGRIJK INDIVIDUEEL  
GEZONDHEIDSPROBLEEM.**

Hypertensie is geen ziekte maar een oorzakelijke of verergerende factor van tal van hart- en vaatziekten en aandoeningen van vitale organen die erbij betrokken zijn. Dergelijke ziekten zijn dodelijk, invaliderend en onaangenaam.

Hieronder vindt u een aantal ziekten in dalende volgorde van frequentie, wat hun correlatie met de bloeddrukwaarden betreft:

- Cerebrovasculaire accidenten: vermindering van het risico met 30 % voor een daling van 5 mm Hg van de diastolische druk (gepaard met een daling van ongeveer 9 mm Hg van de systolische bloeddruk).
- Coronaire accidenten: vermindering van het risico met 20 % voor een daling van de waarden van de diastolische bloeddruk van dezelfde orde.
- Hartfalen, gedeeltelijk in verband met een linkerventrikelhypertrofie.
- Perifere arteriële aandoeningen.
- Nierinsufficiëntie, waarvan het verband met hypertensie, vooral in kleine oudere onderzoeken met zeer hoge bloeddrukwaarden, aangetoond werd. Het is zeer waarschijnlijk dat minder hoge drukwaarden eveneens schadelijk zijn voor de nierfunctie, maar dat moet nog verder worden onderzocht. (Grobbee D.E., Consensus AHT 1 p 8)

Op dit punt bestaan er exacte gegevens in België, dankzij de registers van de Belgische organisaties van nefrologen. Zo kan op basis van de gegevens van de vereniging van de Franstalige nefrologen van België steeds beter worden aangetoond dat betrekkelijk hoge bloeddrukwaarden op lange termijn schadelijk zijn voor de nierfunctie. Die hypothese wordt bevestigd door de vaststelling dat bijna een kwart van de zieken die in behandeling werden genomen voor een terminale nierinsufficiëntie in 1998 leden aan een essentiële hypertensie of een vasculaire nieraandoening. Dezelfde analyse werd overigens gedaan in 1997 toen 533 patiënten voor een dialyse werden opgenomen. Onder die patiënten waren er 144 die waren opgenomen omwille van een essentiële hypertensie of een vasculaire nefropathie en 32 van die 144 uitsluitend omwille van een essentiële hypertensie. Het verslag van 1998 van de « Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Hypertensie » bevestigt die gegevens. En 1997 vertoonde 21 % van de patiënten die in het terminale nierinsufficiëntiestadium verkeerden een vasculaire oorsprong van hun nefropathie. (Lins R.L., Consensus AHT 3 p 10).

In de praktijk vormt zowel een hoge systolische druk als een hoge diastolische druk een risicofactor. Welk bloeddrukniveau als pathologisch moet worden beschouwd hangt af van het globale risico en van het pathologisch profiel dat individueel moet worden beoordeeld door de arts.

**STELLING 2: DE SYSTOLISCHE ARTERIELE BLOEDDRUK NEEMT TOE MET DE LEEFTIJD. DE DIASTOLISCHE ARTERIELE BLOEDDRUK EVENEENS, MAAR STABILISEERT ZICH OP EEN BEPAALD OGENBLIK.**

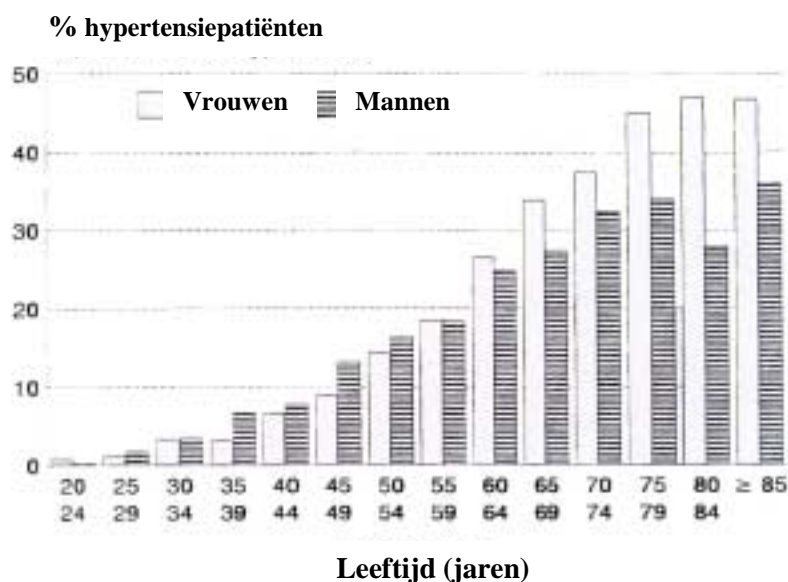
De systolische arteriële bloeddruk neemt geleidelijk toe met de leeftijd. De diastolische arteriële bloeddruk neemt ofwel geleidelijk toe met de leeftijd, of stabiliseert zich rond het zestigste levensjaar. Dit verschijnsel zou te wijten zijn aan een afname van de elasticiteit van de grote slagaders. Alzo werd een hoge systolische bloeddruk, gecombineerd met een lage diastolische bloeddruk, in verband gebracht met algemene tekenen van aderverkalking (Grobbee D.E., Consensus AHT 1 p 9). Die verhoging met de leeftijd mag niet worden beschouwd als een aanvaardbare natuurlijke norm. Ze gaat gepaard met orgaanschade met een belangrijke morbiditeit en mortaliteit tot gevolg.

**STELLING 3: ARTERIELE HYPERTENSIE BETEKENT EEN BELANGRIJK PROBLEEM VOOR DE VOLKSGEZONDHEID.**

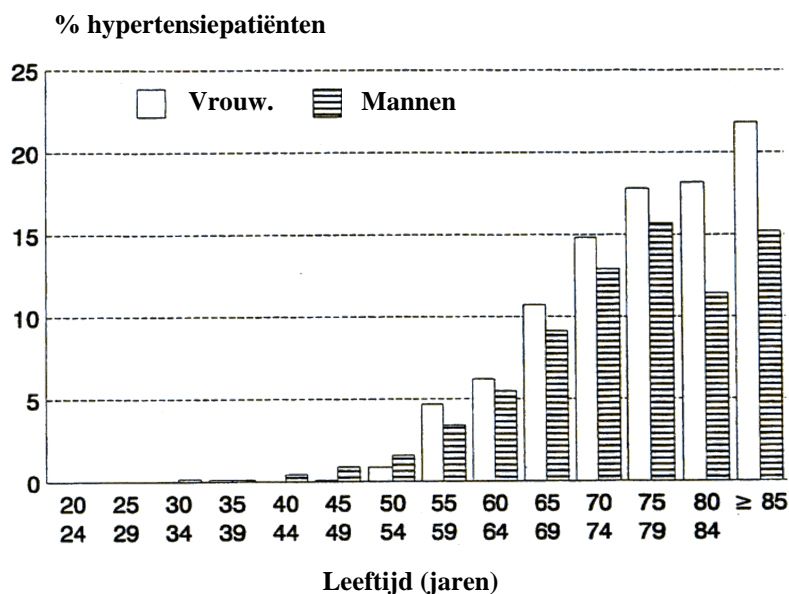
**3.A ARTERIELE HYPERTENSIE KOMT FREQUENT VOOR EN HAAR PREVALENTIE NEEMT TOE MET DE LEEFTIJD.**

De Nederlandse studies MORGEN (25 – 54 jaar)<sup>1</sup> en ERGO (55 – 106 jaar)<sup>2</sup> staven deze bewering.

**Figuur 1**  
**Prevalentie van arteriële hypertensie (systolisch  $\geq 160$  mmHg, diastolisch  $\geq 95$  mmHg of gebruik van bloeddrukverlagende geneesmiddelen).**



**Figuur 2**  
**Prevalentie van geïsoleerde systolische arteriële hypertensie**



### **3.B ARTERIËLE HYPERTENSIE GAAT GEPAARD MET EN VERERGERT ANDERE KWALEN DIE EVENEENS FREQUENT VOORKOMEN.**

In landen met een westerse levensstijl staan tal van factoren, waarop doeltreffend kan worden ingegrepen, in nauw verband met de arteriële bloeddrukwaarden en met het risico om een arteriële hypertensie te ontwikkelen.

Die factoren zijn: gewicht, gewichtstoename, koolhydratenintolerantie, diabetes, buitensporig alcoholgebruik en zoutinname (waarvan de langdurige effecten op de arteriële bloeddruk reeds vanaf de geboorte merkbaar zijn), zonder dat deze lijst volledig is. (Grobbee D.E., Consensus AHT 1 p 7)

### **3.C ARTERIELE HYPERTENSIE IS EEN OORZAAK VAN OVERLIJDEN, ZELFS VAN EEN VROEGTIJDIG OVERLIJDEN.**

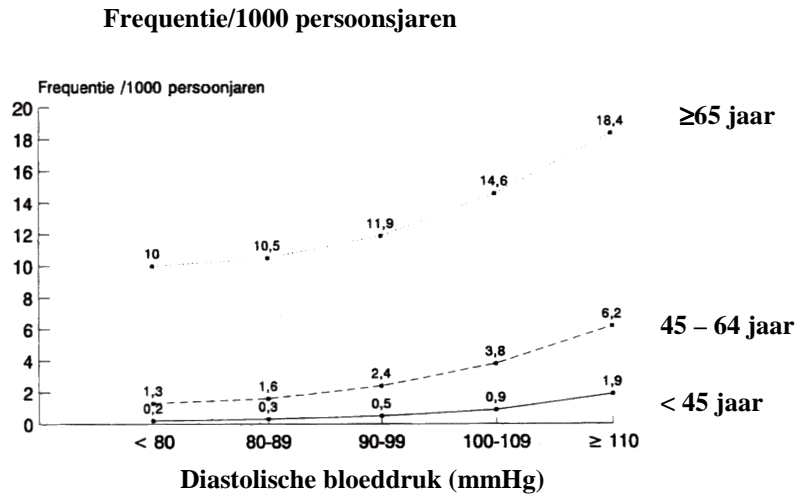
Volgens de gegevens van IBES (jaar 1991)<sup>3</sup>, zijn de cerebrovasculaire aandoeningen in ons land verantwoordelijk voor 18 verloren levensjaren per 10.000 inwoners tussen 20 en 60 jaar. Dat cijfer bedraagt 17 voor ischemische hartaandoeningen en 15 voor de andere vormen van hartaandoeningen. Deze cijfers zijn verreweg de drie hoogste in de lijst van oorzaken van vroegtijdig overlijden. Aangezien al die aandoeningen nauw in verband staan met arteriële hypertensie is het aandeel van die laatste aandoening in de sterfte- en ziektecijfers behoorlijk groot.

Nog volgens de gegevens van IBES blijven de ischemische hartaandoeningen en de cerebrovasculaire aandoeningen de voornaamste overlijdensoorzaken: in 1992, 98 per 100.000 inwoners voor de cerebrovasculaire aandoeningen, 110 per 100.000 inwoners voor de ischemische hartaandoeningen, en 129 per 100.000 inwoners voor de andere vormen van hartaandoeningen. Ter vergelijking, het sterftecijfer dat aan nieraandoeningen kan worden toegeschreven bedraagt 14 personen per 100.000 inwoners. Een fractie van dat sterftecijfer kan eveneens worden toegeschreven aan arteriële hypertensie<sup>4</sup>.

### 3.D ARTERIELE HYPERTENSIE IS EEN BELANGRIJKE RISICOFACITOR VOOR CEREBRO-VASCULAIRE AANDOENINGEN EN VOOR ISCHEMISCHE HARTAANDOENINGEN.

Het verband tussen de diastolische bloeddruk en de kans op een fatale cerebrovasculaire complicatie wordt voorgesteld in figuur 3<sup>5</sup>.

**Figuur 3**  
**Risico op een fatale cerebrovasculaire complicatie**



Volgens Grobbee D.E., Consensus AHT 1 p 11.

Het verband toont aan dat het risico voor alle leeftijdscategorieën continu toeneemt naarmate de diastolische bloeddrukwaarde toeneemt.

De hieronder getoonde tabel is geïnspireerd het werk van MacMahon<sup>6</sup> et al. voor de observationele studies en van Cook<sup>7</sup> et al. voor de klinische studies. (Tabel I)

**Tabel I: verband tussen daling van diastolische bloeddruk en coronaire en cerebrovasculaire risico.**

Daling van de diastolische bloeddruk (mm Hg)	Daling van het coronaire risico (%)		Daling van het cerebrovasculaire risico (%)	
	<i>Observationele studies*</i>	<i>Klinische studies+</i>	<i>Observationele studies*</i>	<i>Klinische studies+</i>
7.5	29	21 //	46	46 //
5.6	20 – 25	16	35 – 40	38
2	9	6 //	15	15 //

\* gegevens van MacMahon et al<sup>6</sup>.

+ gegevens van Cook et al<sup>7</sup>.

// geschatte waarden

Uit deze tabel blijkt niet alleen een evenredig verband te bestaan tussen de arteriële bloeddruk en coronaire en cerebrovasculaire complicaties, maar dat dit verband ook omkeerbaar is onder invloed van de behandeling. (Van der Niepen P., Consensus AHT, 1 p 38)



**STELLING 4: ARTERIELE HYPERTENSIE WORDT MISKEND EN ONVOLDOENDE BEHANDELD.**

Hier moeten wij het adagium van de 50 % in herinnering brengen: slechts de helft van alle gevallen van hypertensie zijn onderkend, slechts de helft van de gekende gevallen van arteriële hypertensie worden behandeld, en slechts de helft van de behandelde gevallen van arteriële hypertensie worden afdoende behandeld.

Geldt deze regel nog steeds?

De Nederlandse studie ERGO verduidelijkt de situatie:

- arteriële hypertensie wordt miskend door 25 % van de eraan lijdende mannen en 18 % van de eraan lijdende vrouwen.
- arteriële hypertensie wordt niet behandeld bij 20 % van de mannen en van de vrouwen.
- arteriële hypertensie wordt onvoldoende behandeld bij 30 % van de mannen en van de vrouwen.
- voor al de hypertensiepatiënten tezamen geldt dat slechts 46% correct behandeld wordt.
- het aandeel doeltreffende behandelingen daalt met de leeftijd.
- bij mannen stijgt het aandeel niet gekende gevallen van arteriële hypertensie.

(Grobbee D.E. Consensus AHT 1 p 6)

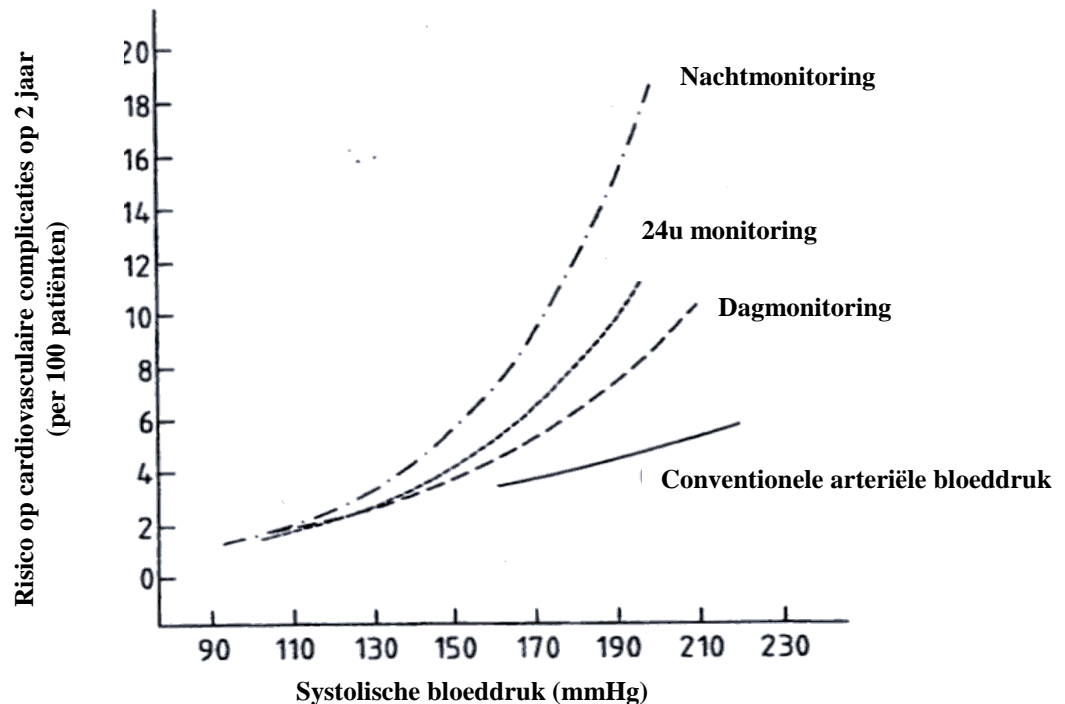
Uit een vergelijking van twee in België uitgevoerde epidemiologische studies, respectievelijk tijdens de eerste helft (BIRNH) en de tweede helft (MONICA) van de jaren 80 tot 92, bleek een gunstige tendens (meer uitgesproken voor vrouwen dan voor mannen) op het vlak van de aanpak en behandeling van arteriële hypertensie in ons land.

- Naast een aanzienlijke daling van het gemiddelde van de systolische arteriële bloeddruk binnen de bevolking, stelden de auteurs in de loop der jaren een daling vast van het percentage miskende hypertensiepatiënten (mannen: van 51 naar 33 %: vrouwen : van 34,4 naar 11,7 %), alsook een daling van de gekende maar niet behandelde gevallen van hypertensie (mannen: van 22,9 naar 18,6 %: vrouwen : van 18 naar 14,7 %), en een aanzienlijke stijging van het aantal behandelde gevallen van hypertensie (mannen: van 26,1 naar 47,4 %; vrouwen : van 47,7 naar 73,7 %). Onder die behandelde gevallen van hypertensie steeg het percentage patiënten, waarbij de bloeddruk onder controle is (BD < 140/90 mmHg), van 25 naar 32,6 % bij mannen en van 29 naar 53,7 % bij vrouwen<sup>8</sup>.

**STELLING 5: DE DIAGNOSE VAN HYPERTENSIE MAG NIET OP EEN ENKELE METING BERUSTEN.**

Cohortstudies zijn gewoonlijk gebaseerd op één enkele meting van de arteriële bloeddruk. Ze omvatten dus ook individuen waarvan de arteriële bloeddruk occasioneel hoger is. Voor die individuen zouden de waarden lager zijn in geval van regelmatig herhaalde metingen. Dat verschijnsel van een regressie naar het gemiddelde, dat zich voordoet bij het herhalen van een meting, doet zich in 30 tot 50% van de gevallen voor. Er werden correctiemethoden toegepast voor de bloeddrukvariatie in de MORGEN-studie die betrekking had op patiënten tussen 20 en 59 jaar. Een niet gecorrigeerde prevalentie van arteriële hypertensie van 9,1 % (8,8 – 9,3, 95 % IC) werd na correctie herleid tot 6,9 % (6,7 – 7,1, 95 % CI) %. (Grobbee D.E., Consensus AHT 1 p 6). Die vaststelling verklaart ongetwijfeld de minder goede inschatting van het cardiovasculaire risico door middel van occasionele metingen dan door middel van geautomatiseerde ambulante metingen (monitoring gedurende 24 uren).

**Figuur 4**  
**Risico in functie van conventionele metingen en metingen door een 24 uren durende monitoring**



(Staessen J.A. et al<sup>9</sup>)

De zogenaamde witte-jashypertensie werd eveneens bekeken.

Arteriële bloeddruktoename heeft een voorspellende waarde in verband met het cardiovasculaire sterftcijfer. Op het niveau van één patiënt is deze voorspellende waarde echter gering omwille van het sterk veranderlijk karakter van de arteriële bloeddruk zelf. De gebruikelijke verhoging van de arteriële bloeddruk tijdens een consultatie leidt vaak tot een overschatting van de bloeddrukwaarden van een patiënt. Het is dan ook onontbeerlijk rekening te houden met dat verschijnsel bij het interpreteren van een bloeddrukwaarde.

Men schat dat ongeveer 20% van de lichte gevallen van hypertensie kan worden gecategoriseerd als witte-jashypertensie. Door de arteriële bloeddruk ambulant te meten gedurende 24 uur heeft men kunnen aantonen dat de patiënten met witte-jashypertentie minder risico lopen op cardiovasculaire aandoeningen dan subjecten met een aanhoudende verhoging van de arteriële bloeddruk gedurende een volledig etmaal.

Hoewel er momenteel geen consensus bestaat omtrent de aanpak van witte-jashypertensie, zijn de meeste deskundigen het erover eens dat dat soort hypertensie niet mag worden behandeld met geneesmiddelen, maar dat moet worden opgevolgd of dergelijke hypertensie al dan niet leidt tot een bevestigde hypertensie<sup>59, 60</sup>.

De jury stelt vast dat ambulante monitoring van arteriële bloeddruk, waarmee gevallen van witte-jashypertensie kunnen worden gedetecteerd, niet wordt terugbetaald in ons land.

Zie bijgevoegd enkele toelichtingen bij de ambulante monitoringmethoden en zelfmeetmethoden.

***STELLING 6: ARTERIELE HYPERTENSIE MOET OP BEVOLKINGSNIVEAU WORDEN OPGESPOORD. HET METEN VAN DE ARTERIËLE BLOEDDRUK DIENT TE WORDEN UITGEVOERD BIJ ELK KLINISCH CONTACT, VOORAL MET DE HUISARTS.***

Met het oog op preventie moet de arteriële bloeddruk systematisch worden gemeten bij de bevolking. Dat is op de eerste plaats de taak van de huisarts.

Daarbij moeten de voorwaarden voor een technisch adequate meting worden nageleefd.

- In een zittende houding na enkele minuten rust
- Liggend en vervolgens rechtstaand bij vermoeden van labiele bloeddruk of orthostatische hypotensie
- Beiderzijds, ten minste bij een eerste meting
- Manchet aangepast aan diameter bovenarm
- Manchet ter hoogte van het hart
- Systolische bloeddruk bij de eerste toon, diastolische bij de laatste toon
- Bij verschil tussen links en rechts, dient rekening te worden gehouden met de bloeddruk aan de arm met de hoogste waarde
- Meestal zijn meerdere metingen tijdens meer dan één consultatie nodig.

***STELLING 7: DE AANPAK VAN EEN HYPERTENSIEPATIENT VEREIST EEN ANAMNESE, EEN LICHAAMELIJK ONDERZOEK EN EEN AANTAL SPECIFIEKE TECHNISCHE ONDERZOEKEN.***

**7.A ANAMNESE EN LICHAAMELIJK ONDERZOEK VORMEN EEN ESSENTIELE FASE IN DE ÉVALUATIE VAN RISICO EN PATHOLOGISCHE TERREIN.**

De anamnese heeft systematisch betrekking op de volgende punten:

- De familiale achtergrond op het vlak van cardiovasculaire aandoeningen: arteriële hypertensie, ischemische hartaandoeningen, diabetes en hyperlipidemie. De leeftijd waarop de problemen opduiken binnen een familie is belangrijk: hoe vroeger ze opduiken hoe hoger het risico.
- De persoonlijke voorgeschiedenis op het vlak van deze aandoeningen: symptomen, vroegere technische onderzoeken, vroegere behandelingen, hun doeltreffendheid en de tolerantie ervoor.
- De levensstijl: rookgedrag, alcoholverbruik, eetgewoonten, fysieke activiteiten, psychosociale, familiale en professionele context.

Een klinisch onderzoek omvat een conventionele meting van de arteriële bloeddruk, het meten van gewicht en lengte, wat het mogelijk maakt de B.M.I. te berekenen (gewicht in kilogram gedeeld door de lengte in meter in het kwadraat), het onderzoek van longen, hart, bloedvaten, abdomen en zenuwstelsel.

Zowel de anamnese als het klinisch onderzoek kunnen reeds inzicht verschaffen in pathologie die verband houdt met arteriële hypertensie. Om er slechts enkele te noemen: linkerventrikelhypertrofie, hartfalen, veralgemeende arteriosclerose, aneurysma van de buikaorta, gevolgen van cerebrovasculaire complicaties, slagadergeruis, arteriële insufficiëntie, ...

**7.B ER WORDEN TECHNISCHE ONDERZOEKEN AANBEVOLEN IN TWEE FASEN: EEN EERSTE SYSTEMATISCH BILAN EN EEN AANVULLEND OP BASIS VAN DE RESULTATEN VAN HET EERSTE. HET BELANG VAN EEN EXACTE EVALUATIE VAN HET CARDIOVASCULAIRE RISICO RECHTVAARDIGT VAAK HET UITVOEREN VAN BIJKOMENDE TECHNISCHE ONDERZOEKEN.**

Een eerste bilan, volgens de WHO – IHS guidelines<sup>10</sup>, omvat de volgende onderzoeken bij iedere hypertensiepatiënt.

- Bloedonderzoek : kalium, creatinine, glucose en totaal cholesterol
- Urineonderzoek : bloed, eiwit en glucose
- Elektrocardiogram
- Oogfundus

De aanvullende onderzoeken wordt slechts uitgevoerd in functie van de eerste bilan en de klinische evolutie. De jury acht het bovendien noodzakelijk die bijkomende onderzoeken te klasseren op basis van de relatieve frequentie van hun indicaties.

Frequent geïndiceerde onderzoeken: - lipidenbilan met triglyceriden, HDL-cholesterol en LDL-cholesterol, urinezuur.

Occasionele onderzoeken:

- renine- en aldosterongehalte in het bloed, in geval van een vermoeden van primair hyperaldosteronisme.
- vasculaire echografie, nierechografie met Doppler van de nierarteriën

Zeldzame onderzoeken: - urinecatecholamines.

Deze lijst is natuurlijk niet exhaustief.

Het correct uitvoeren en interpreteren van de occasionele en zeldzame onderzoeken veronderstelt een nauwe samenwerking tussen de behandelende arts en de desbetreffende specialisten.

De medische praktijk in België maakt gebruik van biologische en technische chek-ups die over het algemeen vollediger zijn dan de eerste WHO-IHS-BILAN. De jury stelt vast dat echocardiografieën en Doppler-echografieën van de nierslagaders in ons land beschikbaar zijn tegen een redelijke prijs. De evaluatie van de weerslag van de hypertensie op de doelorganen en het onderzoek van een vernauwing van de nierslagader bij patiënten met een hoog risico op renovasculaire hypertensie of ischemische nefropathie rechtvaardigen een vrij uitgebreid gebruik van die technieken.

Het belang van de lipideparameters bij de evaluatie van het risico heeft de jury ertoe gebracht een complete lipidenbilan aan te bevelen, die naast een berekening van totaal cholesterol bestaat uit een berekening van het HDL-cholesterol, de triglyceriden en het LDL-cholesterol telkens er sprake is van een indicatie van hoog cardiovasculair risico, zoals een totaal cholesterolgehalte van meer dan 250 mg/dl, een nicotineverslaving of een zware familiale anamnese op cardiovasculair vlak.

***STELLING 8: DE AANPAK VAN DE HYPERTENSIEPATIENT MOET EEN GLOBALE AANPAK ZIJN. HIJ VRAAGT EEN GRADATIE VAN DE ARTERIELE-BLOEDDRUKWAARDEN EN, AFGEZIEN VAN DE CIJFERS, EEN STRATIFICATIE VAN HET CARDIOVASCULAIRE RISICO REKENING HOUDEND MET ORGAANSCHADE EN MET GEASSOCIEERDE PATHOLOGIEËN.***

Op basis van de gedachte van stelling 1, volgens welke arteriële hypertensie geen ziekte is maar een oorzakelijke factor van tal van cardiovasculaire aandoeningen, dringt de jury aan op een globale aanpak van de hypertensiepatiënt. Globale aanpak wil zeggen dat er niet alleen moet worden gekeken naar de bloeddrukwaarden maar ook naar alle risicofactoren en alle geassocieerde pathologieën.

**8.A DE EERSTE STAP IN DE EVALUATIE BESTAAT UIT EEN GRADATIE VAN DE ARTERIELE HYPERTENSIE OP BASIS VAN DE GEMETEN ARTERIELE-BLOEDDRUKWAARDEN ZELF.**

Tabel II bevat de gradatie die wordt voorgesteld door de WHO-ISH-guidelines<sup>10</sup>.

**TABEL II: gradatie van arteriële hypertensie op basis van de gemeten waarden.**

<b>Gradatie van arteriële hypertensie</b>	<b>Systolische bloeddruk (mmHg)</b>	<b>Diastolische bloeddruk (mmHg)</b>
Optimale bloeddruk	< 120	< 80
Normale arteriële bloeddruk	< 130	< 85
Hoognormale arteriële bloeddruk	130 – 139	85 – 89
Graad 1: lichte hypertensie	140 – 159	90 – 99
Borderline hypertensie	140 – 149	90 – 94
Graad 2: matige hypertensie	160 – 179	100 – 109
Graad 3: ernstige hypertensie	≥ 180	≥ 110
Geïsoleerde systolische hypertensie	≥ 140	< 90
Borderline systolische hypertensie	140 – 149	< 90

**8.B DE TWEDE STAP IN DE EVALUATIE BESTAAT IN DE STRATIFICATIE VAN HET GLOBALE CARDIOVASCULAIRE RISICO OP BASIS VAN DE KLASSIEKE RISICOFACTOREN, VAN ORGAANSCHADE EN VAN GEËSSOCIEERDE PATHOLOGIEËN.**

Deze stelling steunt eveneens op de WHO-ISH- guidelines 1999<sup>10</sup>.

**1. Factoren waarmee rechtstreeks rekening wordt gehouden bij de stratificatie van het risico.**

- Niveau van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk (graad 1-3)
- Leeftijd : > 55 jaar voor een man, > 65 jaar voor een vrouw
- Roken
- Totaal cholesterolgehalte > 250 mg/dl
- Diabetes
- Familiale antecedenten op het vlak van vroegtijdige cardiovasculaire aandoeningen

**2. Factoren waarmee niet rechtstreeks rekening wordt gehouden bij de stratificatie van het risico.**

Deze factoren stellen de arts in staat geval per geval na te gaan of het risico al dan niet hoog is binnen de categorie waartoe de betreffende patiënt behoort:

- Laag HDL-cholesterol
- Hoog LDL-cholesterol
- Microalbuminurie in geval van diabetes
- Glucose-intolerantie
- Overgewicht
- Sedentair leven
- Hoog fibrinogeen
- Sociaal-economische risicogroep: over het algemeen ten achter gestelde patiënten omwille van een beperkte toegang tot raadplegingen en geneesmiddelen
- Etnische risicogroep: over het algemeen minderheidsgroepen van migranten uit Afrika of Azië in de westerse landen
- Geografische risicogroep

**3. Orgaanschade**

- Hypertrofie van het linker ventrikel (ECG, echocardiogram of RX thorax)
- Proteïnurie en/of lichte verhoging van de creatininemie ( 1,2 – 2,0 mg/dl)
- Atheromateuse plaques op ultrasone en/of op röntgenopnamen ter hoogte van de aorta, van de arteria carotis, arteria iliaca of arteria femoralis.
- Focale of algemene vernauwing van de arteria retinalis.



#### **4. De geassocieerde pathologieën.**

##### Cerebrovasculaire aandoeningen:

- Hersentrombose, hersenbloeding, T.I.A.

##### Hartaandoeningen :

- Hartinfarct, angor, hartspierrevascularisatie, congestief hartfalen

##### Nieraandoeningen:

- Diabetische nefropathie, nierinsufficiëntie (creatininemie > 2.0 mg/dl)

##### Vaataandoeningen :

- Aneurysma dissecans, claudicatio intermittens

##### Gevorderde hypertensieve retinopathie:

- Bloedingen of exsudaten
- Papiloedeem

#### **STRATIFICATIE VAN HET RISICO:**

Op basis van de arteriële bloeddrukwaarden, de risicofactoren, de orgaanschade en de geassocieerde pathologieën moet de volgende stratificatie van het risico systematisch tot stand worden gebracht. Deze stratificatie vereist een klinisch onderzoek en een aantal eenvoudige technische gegevens die in ons land vlot toegankelijk zijn.

Het berekende risico vertegenwoordigt de kans op een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis binnen de tien jaar. Worden beschouwd als belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen: overlijdens, cerebrovasculaire complicaties en hartinfarcten. De cijfers zijn gebaseerd op de deelnemers van 45 tot 80 jaar aan de studie van FRAMINGHAM. (Fagard R.H., Consensus AHT 3 p 41)

**Tabel III: gradatie van arteriële hypertensie geïntegreerd in het globale risico op een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis binnen tien jaar:**

<b>GRADATIE OP BASIS VAN BLOEDDRUK-WAARDEN:</b>	<b>GRAAD 1</b>	<b>GRAAD 2</b>	<b>GRAAD 3</b>
	<b>Lichte arteriële hypertensie</b>	<b>Matige arteriële hypertensie</b>	<b>Ernstige arteriële hypertensie</b>
Systolische bloeddruk: Diastolische bloeddruk:	<b>140 – 159 of 90 – 99</b>	<b>160 – 179 of 100 – 109</b>	<b>≥ 180 mm Hg of ≥ 110 mm Hg</b>
<i>Risicofactoren : leeftijd &gt; 55 (man) &gt; 65 (vrouw) – Roken – cholesterolemie &gt; 250 mg/dl – diabetes – vroegtijdige cardiovasculaire aandoeningen in de familiale voorgeschiedenis.</i>			
<b>STRATIFICATIE VAN HET RISICO VAN I TOT IV</b>			
I. Geen andere risicofactoren (mannen ≤ 55 jaar, vrouwen ≤ 65 jaar)	<b>Laag risico &lt; 15 %</b>	<b>Matig risico 15 – 20 %</b>	<b>Hoog risico 20 – 30 %</b>
II. 1 of 2 risicofactoren	<b>Matig risico 15 – 20 %</b>	<b>Matig risico 15 – 20 %</b>	<b>Zeer hoog risico &gt; 30 %</b>
<i>Orgaanschade : linkerventrikelhypertrofie – licht verhoogde proteïnurie en/of creatininemie (1.2 – 2.0 mg/dl) – atheromateuse plaques – vernauwing van de netvliesslagaders</i>			
III. 3 risicofactoren of meer, of orgaanschade of diabetes	<b>Hoog risico 20 – 30 %</b>	<b>Hoog risico 20 – 30 %</b>	<b>Zeer hoog risico &gt; 30 %</b>
<i>Geassocieerde pathologieën: cerebrovasculaire aandoeningen – kransslagaderaandoeningen – hartfalen – nefropathie (creatininemie &gt; 2.0 mg/dl) – slagaderaandoeningen – ernstige hypertensieve retinopathie</i>			
IV. Aanwezigheid van een geassocieerde pathologie	<b>Zeer hoog risico &gt; 30 %</b>	<b>Zeer hoog risico &gt; 30 %</b>	<b>Zeer hoog risico &gt; 30 %</b>

De jury benadrukt de volgende punten:

- Arteriële bloeddrukwaarden hoger dan of gelijk aan 180/110 houden een risico in van minstens 20 % op een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis binnen de tien jaar.
- Orgaanschade of diabetes houdt een risico in van minstens 20 % op een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis binnen de tien jaar.
- De aanwezigheid van een geassocieerde pathologie houdt een risico in van meer dan 30 % op een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis binnen de tien jaar.

***STELLING 9: ARTERIËLE HYPERTENSIE MOET IN EERSTE INSTANTIE BEHANDELD WORDEN MET NIET-FARMACOLOGISCHE MAATREGELEN. IN FUNCTIE VAN DE ARTERIËLE BLOEDDRUKWAARDEN EN DE EVALUATIE VAN HET GLOBAAL RISICO DIENT EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING OVERWOGEN TE WORDEN.***

**9.A DE NIET-FARMACOLOGISCHE MAATREGELEN DIENEN AAN DE HAND VAN EEN AANTAL SPECIAAL AAN DE PATIENT AANGEPASTE AANBEVELINGEN DUIDELIJK UITGELEGD EN REGELMATIG AANBEVOLEN EN AANGEMOEDIGD TE WORDEN.**

**De niet-farmacologische aanbevelingen bestaan uit:**

- Stoppen met roken
- In geval van overgewicht vermageren
- Alcoholgebruik reduceren tot minstens 20 – 30 gr /dag voor mannen en tot minstens 10 – 20 gr/dag voor vrouwen. In de praktijk betekent dit voor de man minder dan 21 glazen per week en voor de vrouw minder dan 14 glazen per week.
- Het gebruik van zout tot minder dan 6 gr/dag beperken
- Voedselgewoonten wijzigen: meer fruit en groenten en minder verzadigde<sup>10</sup> vetten en suiker.

Deze dieetaanbevelingen moeten zodanig zijn geformuleerd dat ze voor elke patiënt, naar gelang van zijn/haar voedselgewoonten en levensstijl, begrijpelijk zijn.

Regelmatige lichaamsbeweging, zoals (snel)wandelen, zwemmen of een andere lichamelijke inspannende oefening van ongeveer 30 minuten, 3 tot 4 maal per week, is absoluut aan te bevelen.

Bijzondere aandacht moet besteed worden aan psychologische factoren en stress. Bij de diagnostische en therapeutische benadering dient rekening te worden gehouden met chronische pijn, zenuwspanningen en overspanning.

**Deze aanbevelingen laten toe:**

- de bloeddrukwaarden weliswaar lichtjes, maar toch aanzienlijk te doen dalen
- de medicamenteuze behandeling te beperken en de doeltreffendheid ervan te verhogen
- de levenskwaliteit te verbeteren
- het cardiovasculair risico te verminderen

(Van der Niepen P., Consensus AHT 1 p 28-40; Fagard R.H., Consensus AHT 1 p 37-46)

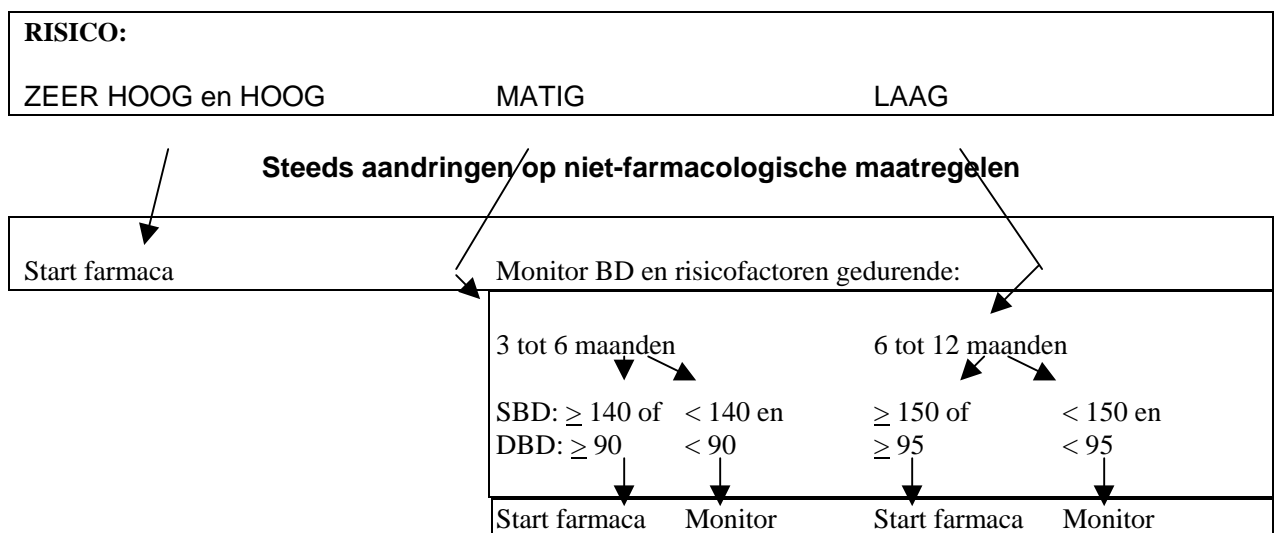
**9.B NAAR GELANG HET RISICONIVEAU DIENT EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING TE WORDEN GESTART.**

Bij meer dan 20 % risico op een cardiovasculair accident binnen de tien jaar (hoog en zeer hoog risico), moet de behandeling onverwijld worden opgestart.

Bij matig risico moeten de bloeddrukwaarden, gedurende 3 tot 6 maanden, opgevolgd en de andere risicofactoren gepreciseerd worden. Een medicamenteuze behandeling is aanbevolen, indien de waarden van de systolische bloeddruk gelijk blijven aan of hoger zijn dan 140 mm Hg of de waarden van de diastolische bloeddruk gelijk blijven aan of hoger zijn dan 90 mm Hg.

Bij laag risico (minder dan 15 %) op een cardiovasculair accident binnen de tien jaar, moeten de bloeddruk en de andere risicofactoren, gedurende een periode van 6 tot 12 maanden, worden opgevolgd. Een medicamenteuze behandeling is aanbevolen als de waarden van de systolische bloeddruk gelijk blijven aan of hoger zijn dan 150 mm Hg of als de waarden van de diastolische bloeddruk gelijk blijven aan of hoger zijn dan 95 mm Hg.

**Tabel IV toont de beslissingscriteria om tot medicamenteuze behandeling over te gaan**



Volgens de WHO-ISH-aanbevelingen van 1999<sup>10</sup>

**9.C DE KEUZE VAN HET BLOEDDRUKVERLAGEND GENEESMIDDEL MOET IN DE EERSTE PLAATS WORDEN BEINVLOED DOOR DE PERSOONLIJKE KENMERKEN VAN DE PATIËNT. HIERBIJ DIENT MEN ZICH TE BASEREN OP GELIJKAARDIGE PATIËNTEN - PROFIELEN, UIT KLINISCHE STUDIES, DIE OVERTUIGENDE BEWIJZEN GELEVERD HEBBEN. OOK MET DE SOCIAAL-ECONOMISCHE ASPECTEN DIENT REKENING GEHOUDEN TE WORDEN.**

Voor patiënten zonder speciale indicatie of contra-indicatie vormen lage dosissen diuretica en bètablokkers de beste keuze, zowel op medisch als op sociaal-economisch vlak.

De jury trok echter de conclusie dat aan een groot aantal patiënten een geneesmiddel van een andere klasse dient te worden toegediend, en wel om de volgende redenen:

- Bij monotherapie wordt, ongeacht de medicatie, het therapeutisch doel slechts in ongeveer 50% van de gevallen bereikt (Krzyszinski J.M., Consensus AHT 2 p 10, Leeman M., Consensus AHT 2 p 30, Pochet J.M., Consensus AHT 2 p 38).
- Specifieke, duidelijke of gewoon mogelijke indicaties en contra-indicaties hebben betrekking op een groot aantal patiënten.

Tabel VI is geïnspireerd op de WHO-ISH-guidelines van 1999<sup>10</sup> en bevat de indicaties en contra- indicaties van de verschillende therapeutische klassen.

**Tabel V: duidelijke of relatieve indicaties en contra-indicaties van de verschillende antihypertensiva.**

Klassen	INDICATIES		CONTRA-INDICATIES	
	Manifest	Relatief	Manifest	Relatief
Diuretica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hartinsufficiëntie</li> <li>- Bejaarde patiënten</li> <li>- Systolische arteriële hypertensie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes</li> <li>- <i>Ventrikeldysfunctie*</i> (onderhoudsdosis na stabilisering van de congestieve hartinsufficiëntie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jicht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dyslipidemie</li> <li>- Seksueel actieve man</li> <li>- Zwangerschap</li> </ul>
Bètablokkers	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angina pectoris</li> <li>- Post-hartinfarct</li> <li>- Tachy-aritmie</li> <li>- Aortaverwijding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hartinsufficiëntie (lage getitreerde dosissen die geleidelijk worden verhoogd)<sup>12,13,14</sup></li> <li>- Diabetes</li> <li>- Migraine</li> <li>- Essentiële tremor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Astma en ernstige obstructieve chronische pneumo-bronchopathie</li> <li>- Atrioventriculair hartblok van graad 2 of 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dyslipidemie</li> <li>- Atleten en fysisch actieve personen</li> <li>- Perifere oblitererende arteriopathie</li> <li>- Zwangerschap</li> </ul>
ACE-remmers	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hartinsufficiëntie</li> <li>- Ventrikeldysfunctie na hartinfarct</li> <li>- Post-hartinfarct</li> <li>- Diabetische nefropathie</li> <li>- Niet-diabetische nefropathie met proteinurie<sup>64, 65</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwangerschap</li> <li>- Hyperkaliëmie</li> <li>- Bilaterale vernauwing van de nierslagaders</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypovolemie</li> </ul>
Calciumantagonisten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angina pectoris</li> <li>- Bejaarde personen</li> <li>- Geïsoleerde systolische hypertensie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perifere oblitererende arteriopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrioventriculair hartblok van graad 2 of 3 (diltiazem, verapamil)</li> <li>- Tachycardie<sup>15</sup> (dihydropyridine n zonder combinatie met een bètablokker)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hartinsufficiëntie</li> <li>- Ventriculaire stoornis (diltiazem, verapamil)</li> </ul>
Alfablokkers! !	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostaathypertrofie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucose-intolerantie</li> <li>- Dyslipidemie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orthostatische hypotensie</li> </ul>
Angiotensine II – receptorantagonisten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hoest op ACE-I</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwangerschap</li> <li>- Hyperkaliëmie</li> <li>- Bilaterale vernauwing van de nierslagaders</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypovolemie</li> </ul>

\* Ventriculaire dysfunctie: aantasting van de ventriculaire functie ZONDER klinische noch radiologische tekenen van hartbeklemming.

!! Naar aanleiding van de stopzetting van de behandeling met doxazosine (een alfablokker, die niet wordt gebruikt in ons land) in de ALLHAT-studie, wordt door bepaalde auteurs tot grotere voorzichtigheid gemaand i.v.m. het gebruik van alfablokkers<sup>16</sup>.

In de tabel van de WHO-ISH-aanbevelingen van 1999<sup>10</sup>, overgenomen door de deskundigen van de conferentie, werden door de jury enkele *verduidelijkingen* (in schuine letters) aangebracht, op basis van de door de deskundigen gedane opmerkingen, op basis van de Europese aanbevelingen inzake hartinsufficiëntie en op basis van de literatuur.



***STELLING 10: IEDERE KLASSE VAN GENEESMIDDELEN MOET WORDEN BEOORDEELD OP BASIS VAN EFFECT OP MORTALITEIT EN MORBIDITEIT, VAN EFFECT OP BLOEDDRUK EN OP ORGANEN, IN HET BIJZONDER DIE ORGANEN, DIE INDIRECT VAN BELANG KUNNEN ZIJN VOOR DE REDUCTIE VAN MORTALITEIT EN MORBIDITEIT, ZOALS LINKERVENTRIKELHYPERTROFIE EN PROTEÏNURIE. VOOR BEPAALDE PATIENTEN MOETEN SPECIFIEKE INDICATIES EN CONTRA-INDICATIES IN AANMERKING WORDEN GENOMEN.***

**10.A BIJ GELIJKE BLOEDDRUKVERLAGING EN GELIJKE TOLERANTIE IS ER GEEN VOORSPELBAAR VOORDEEL AAN DE KEUZE VOOR HET ENE OF HET ANDERE GENEESMIDDEL VOOR EEN INDIVIDUELE PATIENT DIE GEEN ORGAANSCHADE OF GEASSOCIEERDE PATHOLOGIE VERTOONT.**

### **KERNBOODSCHAPPEN**

- De in meest geëvalueerde geneesmiddelen zijn voornamelijk de diuretica, gevolgd door de bètablokkers.
- Er worden heel wat studies verricht, die geneesmiddelen van verschillende klassen met elkaar vergelijken.
- De voornaamste cardiovasculaire accidenten, waarvan het plotse optreden door middel van een bloeddrukverlagende behandeling voorkomen kan worden, zijn cerebrovasculaire accidenten, hartinfarcten en hartinsufficiëntie.
- Men stelt heden ten dage vast dat de meest absolute winst te bereiken is in vermindering van het spontane risico op een cardiovasculair accident.
- Er werd geen significante variatiefactor in het percentage responders teruggevonden. De voornaamste bestudeerde factoren waren leeftijd, geslacht en antecedenten als diabetes en cerebrovasculair accident (c.v.a.). (Gueyffier F., Consensus AHT 1 p 47)

Van de 26 studies, die GUEYFFIER selecteerde op basis van strenge criteria, hebben er 15 betrekking op diuretica, 3 op bètablokkers, 4 op bètablokkers en diuretica, 3 op een ACE-remmer en 4 op calciumantagonisten. Naargelang de evolutie van de arteriële bloeddrukwaarden werden er extra geneesmiddelen toegediend, zowel aan de behandelde groep als aan de controlegroep. Soms werd het geneesmiddel van de ene groep toegediend aan de andere. Bij één studie, waarbij in eerste lijn diuretica worden gebruikt, worden in tweede lijn alfa-methyldopa gebruikt.

Deze predominantie van diuretica en bètablokkers in de studies met strenge beoordelingscriteria (ernstige incidenten en overlijden) kreeg alle aandacht van de leden van de jury. Zij stelden zich immers vragen over wat een miskennis leek te zijn van het principe van de Evidence Based Medicine, dat voorrang moet worden verleend aan geneesmiddelen, waarvan de gunstige effecten op de harde eindpunten werden aangetoond. Antihypertensiva van de klasse calciumantagonisten, ACE-remmers en angiotensine II receptorantagonisten worden immers steeds vaker voorgeschreven. Wat arteriële hypertensie betreft, bestaan er weinig studies die er de effecten van evalueren op basis van deze harde eindpunten. De jury

deed verschillende vaststellingen na bespreking van de uiteenzettingen door de deskundigen:

- Het dalen van de arteriële bloeddruk is een aannemelijk indirect criterium. De vergelijkende studies betreffende de bloeddrukverlagende werking hebben geen verschil tussen de klassen uitgewezen. Bij een monotherapie kan worden gesteld dat, voor iedere klasse, het therapeutisch doel in termen van een verlaging van de arteriële bloeddrukwaarden in ongeveer 50 % van de gevallen verwezenlijkt wordt.
- Gunstige effecten op indirecte eindpunten, die nauw samenhangen met het sterftecijfer, zoals linkerventrikelhypertrofie (hartbescherming) en proteïnurie (nierbescherming) kunnen recentere medicaties rechtvaardigen. De jury stelt niettemin vast dat het terugvallen op indirecte beoordelingscriteria nog steeds wordt bekritiseerd. Het linkerventrikelhypertrofiëcriterium lijkt controversiëler dan proteïnurie als indirect eindpunt.
- Het belang van bijwerkingen en hun verscheidenheid van het ene geneesmiddel tot het andere en van de ene patiënt tot de andere, verklaren een medische benaderingswijze van het trial & error-type, waarbij de arts de medicatie verandert hetzij ten gevolge van onvoldoende bloeddrukverlaging, hetzij ten gevolge van één of andere bijwerking. Gezien het multifactoriële karakter van arteriële hypertensie, en gezien de vele interferenties met de organen en de geassocieerde pathologieën, is het niet verwonderlijk dat men een beroep moet doen op een zeer uitgebreid therapeutisch arsenaal.
- Tenslotte blijken uit een gedetailleerde analyse van de studies op basis van harde eindpunten in termen van de mortaliteit en morbiditeit dermate uiteenlopende resultaten en tegenstrijdigheden dat het duidelijk is dat er nog heel wat klinisch onderzoek zal moeten worden verricht. Momenteel stelt de jury vast dat het vaak niet mogelijk is om voor een bepaald afzonderlijk geval te voorspellen welk geneesmiddel betere resultaten zal opleveren dan een ander. Het voornaamste resultaat van de studies is dat ze hebben bevestigd dat een aanzienlijke verlaging van de bloeddrukwaarden een gunstige invloed heeft op de mortaliteit en morbiditeit in een zeer uitgebreide populatie, van alle leeftijden, bestaande uit vrouwen en mannen, diabetici en niet-diabetici, bejaarden, en patiënten die reeds het slachtoffer waren van een cerebrovasculair accident of een hartaandoening.

Naast deze zeer algemene vaststelling van de - *a priori* - gelijkwaardigheid van de verschillende klassen van bloeddrukverlagende geneesmiddelen, stelde de jury eveneens vast dat er op basis van de orgaanschade en geassocieerde pathologie aanbevelingen kunnen worden gedaan voor de ene of de andere klasse van geneesmiddelen. Voorzichtigheidsaanbevelingen of zelfs contra-indicaties in verband met aanverwante pathologieën rechtvaardigen eveneens een geneesmiddelenselectie op basis van de individuele kenmerken van de patiënt. (Gueyffier F., Consensus AHT 1 p 41-52)

**10.B DIURETICA, VOORAL IN LAGE DOSISSEN TOEGEDIEND, BLIJVEN EEN BELANGRIJKE THERAPEUTISCHE KLASSE VOOR HET BEHANDELEN VAN ARTERIELE HYPERTENSIE.**

**Mortaliteit- en morbiditeitstudies.**

Deze werden samengebracht in een meta-analyse van Psaty et al<sup>17</sup>.

Onderstaande tabel is gebaseerd op deze meta-analyse (Krzyszinski J.M., Consensus AHT 2 p 15).

Complicaties Iste behandeling	Dosis	Aantal studies	Voorvallen Behandeling/ Controles	RR (95% CI)		Relatief Risico	
					0,4	0,7	1,0
						Beste behandeling	ongunstig
<b>Cerebro- Vasculaire accidenten</b>							←→
Diuretica	Hoog	9	88/232	0,49 (0,39-0,62)	●		
	Laag	4	191/347	0,66 (0,55-0,78)	●		
<b>Hartfalen</b>							
Diuretica	Hoog	9	6/35	0,17 (0,07-0,41)	●		
	Laag	3	81/134	0,58 (0,44-0,76)	●		
<b>Coronaire aandoening</b>							
Diuretica	Hoog	11	211/331	0,99 (0,83-1,18)	●		
	Laag	4	215/363	0,72 (0,61-0,85)	●		
<b>Cardio- Vasculair Sterftcijfer</b>							
Diuretica	Hoog	11	124/230	0,78 (0,62-0,97)	●		
	Laag	4	237/390	0,76 (0,65-0,89)	●		
<b>Globaal Sterftcijfer</b>							
Diuretica	Hoog	11	224/382	0,88 (0,75-1,03)	●		
	laag	4	514/713	0,90 (0,81-0,99)	●		

RR is het relatief risico, 95% CI: het betrouwbaarheidsinterval van 95%  
Aangepast van Psaty et al<sup>17</sup>

Hierbij merken wij op dat, enkel voor lage dosissen, het betrouwbaarheidsinterval voor de daling van het globale sterftcijfer 95 % bedraagt. Hetzelfde geldt voor coronaire aandoeningen. Het cardiovasculair sterftcijfer, tenslotte, daalt sterker met lage dosissen.

Diuretica lijken doeltreffender te zijn dan bètablokkers voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten, maar die conclusie wordt door tal van auteurs ontkracht.

Uit de meta-analyse van MacMAHON<sup>6</sup> blijkt echter « dat thiaziden, die gedurende 3 tot 5 jaar worden gebruikt voor het behandelen van arteriële hypertensie, de verhoging van het relatieve risico op een cerebrovasculair accident (35-40 %) verbonden aan een bloeddrukverhoging berekend op cohorten, die tijdens een twee keer langere periode werden geobserveerd (10 jaar), totaal ongedaan kunnen maken » (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 7).

Bij de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten, bedraagt de daling van het relatieve risico ongeveer 20 %.

Diuretica blijken ook zeer doeltreffend voor de primaire preventie van hartinsufficiëntie, waarbij de daling van het relatieve risico 83 % bedraagt voor hoge dosissen en 42 % voor lage dosissen. (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 7 en 8).

Voor coronaire aandoeningen werd het beschermend effect van thiaziden gerapporteerd in drie studies: EWPHE<sup>19</sup> bij de bejaarde, in combinatie met een kaliumspaarder, SHEP<sup>20</sup> en MRC<sup>21</sup> (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 8).

### **Effect op arteriële bloeddruk.**

Net als bij andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen wordt in ongeveer de helft van de gevallen een verlaging van de bloeddrukwaarden bekomen (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 10).

Er is niet veel geweten over het werkingsmechanisme van diuretica op de arteriële bloeddruk. De bloeddrukverlaging is het grootst bij hypertensiepatiënten met een laag reninegehalte en het geringst bij hypertensiepatiënten met een hoog reninegehalte. Het is echter de reactie van het aldosteron die het meest interessant lijkt, want er wordt een sterke toename vastgesteld bij patiënten bij wie de arteriële bloeddruk niet daalt, terwijl het aldosterongehalte niet stijgt bij patiënten bij wie arteriële bloeddruk daalt bij inname van diuretica (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 5).

### **Effect op organen.**

Diuretica kunnen een linkerventrikelhypertrofie doen verminderen. Vergelijkingen met de andere therapeutische klassen hebben geleid tot tegenstrijdige resultaten. Uit de TOMHS-studie<sup>22, 23</sup> blijkt een hogere efficiëntie van chloortalidon ten opzichte van geneesmiddelen van andere klassen, waaronder een ACE-remmer, enalapril. Dit is in tegenspraak met de conclusies van meta-analyses, die eerder een superioriteit van de ACE-I(=remmers van het angiotensine convertend enzyme)<sup>24</sup> uitwijzen.

### **Bijzondere vragen.**

#### **Hoge dosissen en een verhoogd sterftecijfer:**

De jury acht het noodzakelijk de aandacht te vestigen op de negatieve effecten die werden vastgesteld in studies, waarbij gebruik werd gemaakt van hoge dosissen diuretica, in het bijzonder thiaziden.

Syscovick<sup>25</sup> stelde een negatief effect vast op de frequentie aan plotse dood met een relatief risico van 2,4 ten opzichte van een bètablokkerbehandeling voor een hoge dosis thiazide. Dit relatief risico daalt tot 0,3 bij combinatie van een lage dosis thiazide met een kaliumsparend middel. (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 8).

Een retrospectieve studie bij diabetespatiënten met proteïnurie bevestigde de tendens tot een hoger sterftecijfer in verband met het gebruik van diuretica<sup>26</sup>. Het ging eveneens om hoge dosissen thiazide zonder kaliumsparend middel.

In de SHEP-studie<sup>27</sup>, daarentegen, verminderde een gedurende vijf jaar toegediende lage dosis diureticum het aantal ernstige aandoeningen bij diabetespatiënten twee maal meer dan bij de niet-diabetespatiënten. (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 9).

#### Lipidenparameters:

Vooraf bij mannen en bij hoge dosissen, maar ook bij een streng natriumarm dieet of bij diabetespatiënten werden lipidenafwijkingen vastgesteld.

Hoewel ze kwantitatief gesproken bescheiden waren, werden ze vastgesteld gedurende enkele weken tot één jaar: totaal cholesterol +6%, LDL-cholesterol +8%, triglyceriden +15%.

#### Effect op de seksualiteit:

Er werden seksuele stoornissen vastgesteld bij mannen, evenredig met de leeftijd en de arteriële bloeddruk, eveneens voor lage dosissen. (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 10).

### **Indicaties en contra-indicaties.**

#### Voorkeursindicaties :

Zwarten, bejaarde personen, combinaties met andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen, met uitzondering van calciumantagonisten, waarvoor de combinatie met een diureticum het voorwerp vormt van controverses (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 10).

De toevoeging van een diureticum aan de behandeling is noodzakelijk alvorens een refractaire hypertensie te diagnosticeren.

#### Contra-indicaties :

Jichtantecedenten. In geval van ernstige nierinsufficiëntie mogen alleen lisdiuretica worden aanbevolen. (Krziesinski J.M., Consensus AHT 2 p 10).

### **Voorzorgen en opvolging.**

De jury dringt aan op het gebruik van lage dosissen.

De creatininemie en het ionogram dienen na ongeveer één maand en vervolgens na drie maanden te worden gecontroleerd. De tussenpozen mogen langer zijn als de gemeten

waarden stabiel en correct blijven.

Bij 60-plussers en in geval van combinatie met anti-aritmica, niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca en alle geneesmiddelen die het QT-interval van het ECG kunnen verlengen moet men meer bedacht zijn op ionenstoornissen

De creatininemie en het ionogram moeten binnen de week worden gecontroleerd in geval van combinatie van een kaliumsparend diureticum met een ACE-remmer of angiotensine II-receptorantagonist. Deze controles moeten worden uitgevoerd met een frequentie die afhangt van de evolutie van de creatininemie en de kaliëmie.

Bij nierinsufficiëntie wordt de combinatie van een kaliumsparend diureticum met een ACE-remmer of angiotensine II-receptorantagonist formeel afgeraden.

In geval van dehydratatie moeten de dosissen diuretica worden afgebouwd of onderbroken.

**10.C BÈTABLOKKERS HEBBEN HUN DOELTREFFENDHEID ALS BLOEDDRUKVERLAGENDE GENEESMIDDELEN BEWEZEN. HUN VOORKEURINDICATIES OMVATTEN HOOFDZAKELIJK CORONAIRE AANDOENINGEN. HOEWEL ZE VROEGER ALS GECONTRA-INDICEERD WERDEN BESCHOUWD BIJ DIABETES, WORDEN ZE TEGENWOORDIG EERDER ALS AANGEWEZEN GEZIEN IN DEZE AANDOENING. HUN TOLERANTIE HANGT VAN DE DOSERING EN DE CARDIOSELECTIVITEIT AF.**

(Volgens Duprez D., Consensus AHT 2 p 24).

**Morbiditeit- en mortaliteitstudies.**

**Tabel VI: de effecten van een bètablokker in vergelijking met een placebo in 4 studies bij bejaarden.**

	<b>Cerebrovasculair accident</b>	<b>Coronaire aandoening</b>	<b>Hartinsufficiëntie</b>	<b>Globaal cardiovasculair risico</b>
Coope en Warrender (1986) <sup>28</sup>	0,58*	1,03	0,68	0,76*
SHEP (1991) <sup>20</sup>	0,67*	0,73*	0,45*	0,68*
STOP-HT (1991) <sup>29</sup>	0,53*	0,87	0,49*	0,60*
MRC (1992) <sup>30</sup>	0,75*	0,81	-	0,83*

\*statistisch significant.

(Duprez D., Consensus AHT 2 p 27)

De MRC-studie wordt bekritiseerd omwille van intrekkingen, bijkomende behandelingen en gekruiste behandelingen met combinaties van diuretica en bètablokkers<sup>18</sup>.

Vier studies: IPPSH<sup>31</sup>, HAPPHY<sup>32</sup>, MRC<sup>30</sup>, en MAPHY<sup>33</sup>, verlenging van HAPPHY met uitsluitend metoprolol, werden door de deskundigen vermeld.

De jury is getroffen door de tegenstrijdige resultaten van deze studies. Uit de IPPSH-studie blijkt geen verschil tussen een bloeddrukverlagende behandeling met oxprenolol en een bloeddrukverlagende behandeling zonder bètablokkers. Beide behandelde groepen vertoonden geen verschil wat verlaging van de arteriële bloeddruk betreft.

Tijdens de HAPPHY-studie bestaande uit drie groepen: metoprolol, atenolol en een diureticum, hetzij bendrofluazide, hetzij hydrochloorthiazide, werd geen verschil waargenomen in het voorkomen van coronaire aandoeningen en in het sterftcijfer tussen een diureticum en een bètablokker.

In de studies MRC en HAPPHY heeft de bètablokker een groter hartbeschermend effect bij patiënten, die niet roken. In de MAPPHY-studie bieden de bètablokkers meer bescherming bij patiënten die roken.

Deze analyses van subgroepen moeten hoofdzakelijk worden opgevat als nog te bewijzen hypothesen. Deze verschillen tussen studies en subgroepen tonen aan dat er nog heel wat werk te verrichten valt in verband met het documenteren van behandelingsresultaten.

De jury heeft eveneens weerhouden dat bètablokkers bij bejaarden minder doeltreffend lijken dan diuretica bij de preventie van cerebrovasculaire accidenten. Maar deze vergelijkingen tussen diuretica en bètablokkers leverden geen definitief aanvaarde resultaten op<sup>18</sup>. De invloed van de ene en de andere op coronaire aandoeningen is gering en krijgt uitsluitend in de SHEP-studie een statistische betekenis.

Gezien de nauwe samenhang tussen arteriële hypertensie en kransslagaderaandoeningen moeten wij eraan herinneren dat de bètablokkers niet alleen hun doeltreffendheid hebben bewezen voor het verlagen van de mortaliteit en morbiditeit in verband met arteriële hypertensie, maar ook voor de secundaire preventie na een hartinfarct. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 19).

### **Effect op arteriële bloeddruk.**

Op lange termijn neemt de arteriële bloeddruk gemiddeld 10 tot 15 % af voor alle bètablokkers, gebruikt in gelijkmatige dosissen. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 19).

### **Effect op organen.**

De bètablokkers doen linkerventrikelhypertrofie verminderen. Ze hebben bovendien een matig effect op de arteriële therapietrouw. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 19).

### **Bijzondere vragen.**

#### Lipidenparameters:

Lipidenveranderingen worden vooral vastgesteld bij gebruik van bètablokkers zonder partiële agonistische activiteit: verhoging van de triglyceriden en verlaging van de HDL-cholesterol. De invloed van deze wijzigingen op atherosclerose en eventuele verhoging van het risico is niet gekend. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 23).

#### Invloed van de farmacologische eigenschappen:

De farmacologische verschillen hebben over het algemeen geen klinisch belang.

Niettemin heeft de cardioselectiviteit (een sterkere werking op de beta-1-hartreceptoren dan op de beta-2-bronchiënreceptoren) een klinisch belang. Bovendien interfereren de



cardioselectieve bètablokkers minder met de symptomen van hypoglycemie bij de diabeticus.

De secundaire effecten ter hoogte van het centraal zenuwstelsel zijn frequenter met lipofiele bètablokkers.

De dosis hydrofiele bètablokkers, geëlimineerd door de nieren, moet in geval van nierinsufficiëntie worden verkleind

Het effect op de contractiekracht van het hart is omgekeerd evenredig met de intrinsieke sympathicomimetische activiteit. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 20).

### **Specifieke indicaties en contra-indicaties.**

#### Specifieke indicaties:

AHT (arteriële hypertensie) in combinatie met volgende klinische situaties: angina pectoris, toestand na hartinfarct, tachy-aritmieën. Hyperkinetische AHT met hoog hartdebiet.

AHT en diabetes: de gunstige effecten in termen van mortaliteit winnen het van de eventueel ongunstige effecten op de controle van de glycemie en de symptomen van hypoglycemie. Bij een diabeticus moet de arts het nut van een behandeling met bètablokkers telkens van individu tot individu beoordelen.

AHT geassocieerd met migraine.

AHT geassocieerd met essentiële tremor. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 22).

Op het einde van een zwangerschap kunnen metoprolol en atenolol als alternatief gebruikt worden voor alfa-methyldopa. In het begin of halverwege de zwangerschap werd een groeiachterstand van de foetus beschreven. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 23).

#### Specifieke contra-indicaties

Reeds bestaande prikkelgeleidingsstoornissen: risico op atrioventriculair blok. Niet gestabiliseerde hartinsufficiëntie.

Bij niet-coronaire patiënten, die intensief aan sport doen, kan het prestatievermogen nadelig beïnvloed worden.

Bij claudicatio intermittens kunnen de bètablokkers het gevoel van koude onderste ledematen verergeren. Dit gevoel kan ook ontstaan zonder dat er sprake is van een perifere slagaderaandoening. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 22)

#### Evolutie van het begrip indicatie en contra-indicatie:

Hierbij moeten we benadrukken hoezeer de resultaten van studies over de mortaliteit en morbiditeit de begrippen 'indicatie' en 'contra-indicatie', gebaseerd op theoretische of op onmiddellijke effecten van bètablokkers, hebben doen evolueren.

Diabetes en hartinsufficiëntie vormen een voorbeeld van deze ontwikkeling.

Voor diabetes heeft de UKPDS<sup>34</sup> -studie de gunstige effecten van atenolol aangetoond net zoals die van captopril in verband met verlaging van de arteriële bloeddruk en cardiovasculaire

complicaties.

Wat hartinsufficiëntie betreft, heeft de vrees voor onmiddellijke ongunstige effecten toe te schrijven aan het wegvallen van de sympathicomimetische activiteit plaats gemaakt voor duidelijk gunstige effecten bij een voorzichtige toediening van bètablokkers aan zeer kleine getitreerde dosis, die geleidelijk worden verhoogd<sup>12, 13, 14</sup>.

### **Bijwerkingen.**

De bijwerkingen van bètablokkers houden rechtstreeks verband met hun farmacologische werking. Atrioventriculair blok vooral in geval van prikkelgeleidingsstoornissen, soms hartinsufficiëntie in het beginstadium.

Verergering van bronchospasme bij obstructieve respiratoire insufficiëntie.

### **Voorzorgsmaatregelen.**

Volgens bepaalde deskundigen zouden metoprolol en atenolol, tijdens zwangerschap, een alternatief vormen voor de behandeling met alfa-methyldopa. Maar de bètablokkers kunnen aanleiding geven tot een bradycardie en een neonatale hypoglycemie. De jury acht het nodig tot voorzichtigheid te manen en het gebruik ervan alleen aan te raden op het einde van de zwangerschap in overleg met de verloskundige.

Hartinsufficiëntie vormt geen contra-indicatie meer van bètablokkers, mits de behandeling bij gestabiliseerde patiënten uitgevoerd wordt en vanaf uiterst kleine getitreerde dosissen, die tijdens een lange periode geleidelijk worden verhoogd. Bij patiënten met hartinsufficiëntie dient de toediening van bètablokkers in nauw overleg tussen huisarts en cardioloog te gebeuren.

Een belangrijke voorzorgsmaatregel: bij stopzetting van de therapie moet dit, indien mogelijk, geleidelijk plaatsvinden, in het bijzonder bij patiënten met coronaire antecedenten. De hypersympathicotonie kan na stopzetting van een behandeling met bètablokkers de angina pectoris doen verergeren, een hartinfarct veroorzaken en aritmieën in de hand werken. (Duprez D., Consensus AHT 2 p 22).

## **10.D ACE-REMMERS KUNNEN WORDEN VOORGESCHREVEN ALS EERSTE KEUS BIJ ARTERIELE HYPERTENSIE GECOMBINEERD MET HARTINSUFFICIËNTIE, HARTFALEN NA HARTINFARCT EN NEFROPATHIE MET PROTEÏNURIE.**

De inhibitoren van het conversie-enzyme hebben in monotherapie een bloeddrukverlagend effect te vergelijken met dat van diuretica en bètablokkers. Hun effect op de mortaliteit en morbiditeit werd bij hypertensiepatiënten minder bestudeerd dan dat van diuretica en bètablokkers. Deze klasse van geneesmiddelen is, daarentegen, effectief gebleken op het vlak van morbiditeit en mortaliteit bij hartinsufficiëntie en na hartinfarct, verwikkeld met hartfalen. Hun beschermende werking op de nieren werd eveneens aangetoond bij diabetes en bij niet-diabetische nefropathie met proteïnurie<sup>64,65</sup>.

### **Mortaliteit- en morbiditeitstudies bij arteriële hypertensie.**

In de studies van Gueyffier F. ( Consensus AHT 1 p 40) wordt een ACE-remmer gebruikt als eerste keuze in de BBB-studie<sup>35</sup>, en als de tweede keuze in de HOT-studie<sup>36</sup> en de SYST EUR-studie<sup>37</sup>.

Bovendien citeerden andere deskundigen de CAPP<sup>38</sup>-studie waarin in eerste instantie captopril wordt gebruikt (Leeman M., Consensus AHT 2 p 31) en de STONE-studie<sup>39</sup>, waarin in tweede instantie captopril wordt gebruikt (Pochet J.M., Consensus AHT 2 p 40).

Deze studies werden niet weerhouden in de meta-analyse van Gueyffier vanwege het onvoldoende toevallige karakter van de randomisering.

De CAPP-studie duurde 6,1 jaar. De randomisering betrof een behandeling met captopril of een klassieke behandeling op basis van diuretica en beta-blokkers zonder onderlinge randomisering. In beide groepen kon een calciumantagonist worden toegevoegd. Er werd een diureticum aan captopril toegevoegd in geval van een diastolische bloeddruk hoger dan 90 mm Hg. Het toeval van de randomisering heeft ervoor gezorgd dat de captoprilgroep vóór de behandeling en tijdens de hele studie een hogere arteriële bloeddruk vertoonde dan de andere groep (2,3 mm Hg / 1,7 mm Hg). In deze studie werd geen verschil tussen beide groepen vastgesteld wat het eindpunt betreft (al dan niet dodelijk hartinfarct, al dan niet dodelijk cerebrovasculair accident en ander cardiovasculair overlijden). Het voorkomen van cerebrovasculaire accidenten, al dan niet dodelijk, lag hoger in de captoprilgroep (193 vs. 149,  $p = 0.044$ ), een vaststelling, die door de auteurs wordt toegeschreven aan de hogere arteriële bloeddruk in de captoprilgroep tijdens de hele studie.

### **Mortaliteit- en morbiditeitstudie bij andere indicaties dan arteriële hypertensie.**

*Hartinsufficiëntie* : de ACE-remmers hebben bij hartinsufficiëntie<sup>40</sup> het sterftcijfer doen dalen en het aantal ziekenhuisopnamen doen afnemen.

*Bij hartinfarct*: in prospectieve gerandomiseerde studies over meer dan 100 000 patiënten worden de gunstige effecten aangetoond van een ACE-remmer na hartinfarct gepaard gaande met symptomen van hartinsufficiëntie of een verslechteren van de systolische functie van het linker ventrikel<sup>41</sup>.

*Diabetes* : prospectieve gerandomiseerde studies doen veronderstellen dat een ACE-remmer de cardiovasculaire prognose van diabetici verbetert, in ieder geval in vergelijking met een

placebo of een calciumantagonist. Hier volgt een overzicht van deze studies.

- Collaborative Study Group<sup>42</sup>: captopril vermindert aanzienlijk de incidentie van de combinatie van eindpunten: overlijden, dialyse en transplantatie.
  
- ABCD<sup>43</sup> -studie:  
Deze studie vergelijkt nisoldipine en enalapril bij diabetici type 2, al dan niet hypertensiepatiënt. De verkregen bloeddrukcontrole is dezelfde. De auteurs noteren meer, al dan niet dodelijke, hartinfarcten in de nisoldipinegroep (25/235 vs. 5/235,  $p < 0,001$ ). Wij doen echter opmerken dat dit eindpunt secundair was.
  
- FACET<sup>44</sup> -studie:  
Het gaat om een open studie. Deze studie vergelijkt fosinopril met amlodipine bij diabetici type 2 met hypertensie. Ondanks een betere controle van de arteriële bloeddruk met amlodipine, noteert men minder hartinfarcten, cerebrovasculaire accidenten, ziekenhuisopnamen voor angina pectoris in de fosinoprilgroep (14/189 vs. 27/191,  $p = 0,03$ ). Het gaat eveneens om secundaire eindpunten.
  
- In de UKPDS<sup>39</sup> -studie:  
De incidentie van cardiovasculaire complicaties is vergelijkbaar bij die patiënten die met captopril en atenolol worden behandeld.
  
- In de HOPE<sup>66,67</sup> -studie:  
De ACE-remmers voorgeschreven aan patiënten met hoog, al dan niet diabetisch, cardiovasculair risico, lijken de cardiovasculaire prognose wel degelijk te verbeteren.

### Effect op bloeddruk.

De studie van MATERSON et al<sup>45</sup> vergelijkt 7 groepen, waarvan 1 behandeld met placebo en de 6 andere behandeld met veranderlijke dosissen hydrochloorthiazide, atenolol, clonidine, captopril, prazosine en diltiazem met verlengde werking.

**Tabel VII: samenvatting van de belangrijke resultaten van deze studie.**

	PLACEBO	HCT	ATENO- LLOL	CLONI- DINE	CAPTO- PRIL	PRAZO- SINE	DILTIAZEM RETARD
		12.5 – 50 mg/dag	25 – 100 mg/dag	0.2 – 0.6 mg/dag	25 – 100 mg/dag	4 – 20 mg/dag	120 – 300 mg/dag
Einde titreringsmet het oog op een diastolische bloeddruk < 90 mm Hg	33 %	57 %	65 %	65 %	54 %	56 %	75 %
Einde titreringsmet het oog op een diastolische bloeddruk < 90 mmHg en < 95 mm Hg na 1 jaar	25 %	46 %	51 %	50 %	42 %	42 %	59 %
p < 0.0001							

Voor elke groep ten opzichte van de placebogroep.

Diltiazem blijkt het doeltreffendst.

Diltiazem is het doeltreffendst bij zwarten.

Captopril is het doeltreffendst bij blanken en bij jongeren.

Atenolol is het doeltreffendst bij blanken en bejaarden.

Captopril is minder doeltreffend bij zwarten.

Hydrochloorthiazide is minder doeltreffend bij blanken en jongeren.

Prazosine is minder doeltreffend bij blanken en bejaarden.

Wat betreft de tolerantie tijdens de titreringsperiode, veroorzaken vooral prazosine en clonidine bijwerkingen.

#### TOMHS<sup>22</sup> - studie:

Deze studie vergelijkt een placebogroep met verschillende groepen patiënten, die met acebutolol, amlodipine, chloorthalidon, doxazosine en enalapril worden behandeld. De startdosissen mochten worden verdubbeld, een diureticum kon worden toegevoegd behalve in de chloorthalidongroep, waar, indien nodig, eerder enalapril moest worden toegevoegd. Aan het einde van de studie bleef 59 % onder placebo en 72 % van de patiënten bleef onder monotherapie.

#### HANE<sup>46</sup> - studie:

Hierin werden hydrochloorthiazide, atenolol, nitrendipine en enalapril met elkaar vergeleken. De doelstelling van een diastolische bloeddruk < 90 mm Hg werd bereikt bij 43 % van de met enalapril behandelde patiënten; een resultaat vergelijkbaar met de atenololgroep en beter dan de hydrochloorthiazide- en nitrendipinegroep.

#### CAPP<sup>38</sup> - studie:

In deze studie wordt captopril met een klassieke bloeddrukverlager vergeleken zoals een diureticum en/of bètablokker. De bloeddrukdaling is in beide groepen dezelfde, maar de randomisering had een captoprilgroep gevormd, waarvan de arteriële bloeddruk vóór de behandeling beduidend hoger was als die van de klassieke groep.

Deze studies wijzen ten slotte uit dat de bloeddrukdaling teweeggebracht door de ACE-remmers sterker was dan die van een placebo en vergelijkbaar was met die van andere antihypertensiva. (Leeman M., Consensus AHT 2 p 30).

### **Effect op organen.**

*Linkerventrikelhypertrofie* : volgens de studie van het Departement of Veterans Affairs<sup>47</sup> zorgen captopril en hydrochloorthiazide ervoor dat de linkerventrikelmassa vermindert. Een meta-analyse, waarin alleen prospectieve gerandomiseerde en gecontroleerde studies opgenomen zijn, onderstelt dat de ACE-remmers en de calciumantagonisten de linkerventrikelhypertrofie meer doen verminderen dan diuretica en bètablokkers<sup>48</sup>.

Er bestaan dus verschillende opvattingen die nader omschreven zouden moeten worden wat betreft de effecten van de verschillende klassen van antihypertensiva op de linkerventrikelhypertrofie.

*Nierfunctie* : de ACE-remmers verlagen de proteïnurie en vertragen de aantasting van de nierfunctie bij hypertensiepatiënten en diabetici<sup>49, 50</sup>. Een meta-analyse doet een groter nierbeschermend effect van ACE-remmers dan van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen bij niet-diabetische nefropathieën met proteïnurie vermoeden. Maar de daling van de arteriële bloeddruk was tevens sterker. Dit verschil op zich kon het resultaat<sup>50</sup> verklaren.

In de UKPDS<sup>34</sup> –studie, bij diabetici type 2, is het effect op de retinopathie, proteïnurie en de renale functie bij bevredigende controle van de arteriële bloeddruk vergelijkbaar tussen captopril en atenolol. Deze studie stelt dus niet duidelijk dat het nierbeschermend effect van de ACE-remmers groter is dan dat van de andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen (Leeman M., Consensus AHT 2 p 31).

Toch hebben twee andere studies, verschenen in 1997 en 1999, de doeltreffendheid van een ACE-remmer met andere antihypertensiva vergeleken betreffende de bescherming van de nierfunctie bij niet-diabetische nefropathieën met proteïnurie. Er werd duidelijk aangetoond dat de ACE-remmer niet alleen de proteïnurie deed dalen, maar ook de snelheid, waarmee de nierfunctie verergerde, deed afremmen, in vergelijking met de groep, die geen ACE-remmers<sup>64,65</sup> toegediend kreeg.

We moeten hieruit dus concluderen dat het uiterst waarschijnlijk is dat de toediening van ACE-remmers de renale prognose verbetert van patiënten die lijden aan diabetische en niet-diabetische nefropathie met proteïnurie.

### **Voorkeurindicaties en contra-indicaties van ACE-remmers.**

#### Specifieke indicaties:

Hypertensie gecombineerd met de volgende pathologieën, waarin de ACE-remmers hun doeltreffendheid bewezen hebben:

- Hartinsufficiëntie.
- Toestand na hartinfarct met hartinsufficiëntie of met asymptomatische linkerventrikeldysfunctie.
- Diabetes
- Nefropathie met proteïnurie, al dan niet van diabetische oorsprong (Leeman M., Consensus AHT 2 p 33)

#### Specifieke contra-indicaties:

Bilaterale vernauwing van de nierslagaders, waarvan in de praktijk patiënten lijdend aan generaliseerde atheromatose kunnen verdacht worden.

Nierinsufficiëntie kan ook optreden in andere toestanden waar de renale doorstroming is verstoord: hartinsufficiëntie, natriumdepletie (Leeman M., Consensus AHT 2 p 32).

ACE-remmers zijn gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap.

## **Bijwerkingen van de ACE-remmers.**

- *Hoest* : de frequentie bedraagt 10 %, de hoest is droog en dwingt regelmatig tot stopzetting van de behandeling.
- *Arteriële hypotensie*: frequenter in toestanden, waarin het renine-angiotensinesysteem wordt gestimuleerd (natriumarm dieet of het nemen van diuretica). Aangeraden wordt de behandeling te beginnen met kleine getitreerde dosissen die worden verhoogd.
- *Hyperkaliëmie* : neveneffect bij inhibitie van de aldosteronafscheiding. Bij normaal functioneren van de nieren komt deze bijwerking zelden voor. De kans op hyperkaliëmie neemt toe bij nierinsufficiëntie of wanneer de ACE-remmers geassocieerd worden met een kaliumsparend diureticum.
- *Nierinsufficiëntie* : deze kan zich voordoen wanneer de doorstroming van de nieren belemmerd wordt door een bilaterale vernauwing van de nierslagaders, een hartinsufficiëntie of een natriumdepletie. Associatie met een diureticum, een toestand van dehydratatie, het gelijktijdig innemen van een niet-steroidaal anti-inflammatoir geneesmiddel, kunnen deze toestand verergeren. De beschadiging is omkeerbaar.
- *Oedeem van Quincke*: een potentieel dramatische, maar zelden voorkomende, complicatie. (< 2 %).
- *Smaakstoornis* : metaalachtige smaak, omkeerbaar, bij het begin van de behandeling.

*Interacties* : het bloeddrukverlagend effect van de ACE-remmers wordt versterkt door een natriumarm dieet, diuretica en calciumantagonisten. Het wordt tegengewerkt door niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca. Bij de combinatie van een kaliumsparend diureticum met een ACE-remmer, bestaat er, bij nierinsufficiëntie, een aanzienlijk risico op hyperkaliëmie. Deze situatie komt frequenter voor bij bejaarden: aantasting van de nierfunctie is niet uitgesloten, maar kan gemakkelijk over het hoofd gezien worden.

## **Voorzorgsmaatregelen en opvolging.**

Wil men hypotensie voorkomen, dient men te beginnen met lage dosissen, in het bijzonder bij reeds onder diuretica of een natriumarm dieet staande patiënten. (Leeman M., Consensus AHT 2 p 32).

De kans op hyperkaliëmie, weliswaar zeldzaam bij normaal werkende nieren, neemt toe bij nierinsufficiëntie of in combinatie met een kaliumsparend diureticum. Bij nierinsufficiëntie doet men er goed aan bovengenoemd diureticum niet voor te schrijven in combinatie met een ACE-remmer.

Nierinsufficiëntie kan zich voordoen wanneer de renale doorstroming belemmerd wordt door een bilaterale vernauwing van de nierslagaders, een zwak hartdebiet of een natriumhoudende depletie. De beschadiging is doorgaans omkeerbaar.

Controle van de creatininemie en van het ionogram is nodig in de weken die volgen op de aanvang van de behandeling. De frequentie van deze controles hangt van elk afzonderlijk geval af. Bij inname van anti-inflammatoire farmaca en een kaliumsparend diureticum moeten de controles met kortere tussenpozen worden uitgevoerd.

Onder omstandigheden, die dehydratatie in de hand werken, zoals bijvoorbeeld, grote hitte,



diarree, koortstoestand met overvloedig zweten, dienen de hoeveelheden diuretica te worden verminderd. Het kan noodzakelijk zijn de behandeling met ACE-remmers af te bouwen of de behandeling te onderbreken.

**10.E DE ANGIOTENSINE II-RECEPTORANTAGONISTEN ZIJN RECENTE GENEESMIDDELEN EN KUNNEN WORDEN GEBRUIKT BIJ ARTERIELE HYPERTENSIE TER VERVANGING VAN DE ACE-REMMERS ALS DEZE NIET WORDEN GETOLEREERD, IN HET BIJZONDER BIJ HOEST. HUN DOELTREFFENDHEID MOET NOG WORDEN BEWEZEN OP BASIS VAN STUDIES OVER MORBIDITEIT EN MORTALITEIT.**

De ARA, angiotensinell-receptorantagonisten, werden recentelijk gecommmercialiseerd. Hun effect wordt gemeten door een rechtstreekse werking op de AT1- receptor van angiotensine en zonder rechtstreekse blokkade van de afbraak van bradykininen. Het verschil tussen de werking van de ACE-remmers en van de angiotensine-antagonisten ter hoogte van het endothelium en de weefsels geeft aanleiding tot veel fysiopathologische beschouwingen. De verwachte gunstige werking van deze mechanismen moet nog door klinische studies worden bewezen.

Het farmacodynamisch profiel is te vergelijken met dat van de ACE-remmers. Hun uitwerking op de arteriële bloeddrukwaarden is te vergelijken met die van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Ze zijn doeltreffend bij de vermindering van de linkerventrikelhypertrofie. We moeten vooral hun uitstekende tolerantie onthouden. Het enige ongewenste effect, dat vaker voorkomt dan bij een placebo, is duizeligheid.

Er worden momenteel diverse multicentrische studies op lange termijn uitgevoerd, waarin de invloed van ARA op de cardiovasculaire prognose bij arteriële hypertensie, hartdecompensatie en diabetes wordt geëvalueerd.

#### Actuele indicaties:

- Vervanging van een ACE-remmer wanneer deze hoest veroorzaakt. (Leeman M., Consensus AHT 2 p 33)

#### Bijzondere vragen.

Het effect op de weefsels én van de ACE-remmers én van de angiotensine II-receptorantagonisten werd tijdens de consensusconferentie besproken. De voorstanders van ACE-remmers leggen de nadruk op de gunstige effecten gemedieerd door de bradykininen. De voorstanders van de angiotensine II-receptorantagonisten leggen de nadruk op de voordelen van een rechtstreekse inhibitie van de AT1-receptoren van angiotensine met, misschien, gunstige effecten die verband houden met de stimulatie van de AT2-receptoren.

Eens te meer is de jury van mening dat alleen klinische studies op basis van harde eindpunten zullen toelaten de geldigheid van fysiopathologische modellen te verifiëren.

#### Voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van de angiotensine II-receptorantagonisten.

Dezelfde voorzorgsmaatregelen als die aanbevolen voor de ACE-remmers moeten worden

aanbevolen voor de angiotensine II-receptorantagonisten.

**10.F PROSPECTIEVE GERANDOMISEERDE<sup>36, 37,39,51</sup> STUDIES HEBBEN DE DOELTREFFENDHEID VAN DE BEHANDELING VAN ARTERIËLE HYPERTENSIE MET CALCIUMANTAGONISTEN UITGEWEZEN. IN GEVAL VAN GEASSOCIEERDE, GEKENDE OF VERMOEDELIJKE CORONAROPATHIE MOET, TIJDENS TOEDIENING VAN EEN CALCIUMANTAGONIST, BIJZONDERE AANDACHT UITGAAN NAAR DE HARTFREQUENTIE. INDIEN DE GUNSTIGE BLOEDDRUKRESPONS GEPAARD GAAT MET EEN, ZELFS LICHTE, STIJGING VAN DE HARTFREQUENTIE MOETEN HETZIJ EEN BRADYCARDISEREND CALCIUMANTAGONIST, HETZIJ DE ASSOCIATIE DIHYDROPIRIDINE - BETABLOKKER WORDEN AANBEVOLEN.**

### **Mortaliteit- en morbiditeitstudies.**

De SYSTEUR<sup>37</sup> - studie evalueerde de cardiovasculaire effecten van nitrendipine bij bejaarde hypertensiepatiënten. De frequentie van cerebrovasculaire complicaties daalde met 42 % en het geheel van cardiovasculaire complicaties met 43 %.

De STONE<sup>39</sup> - studie met nifedipine en de SYST CHINA<sup>51</sup> - studie met nitrendipine bevestigde deze gunstige resultaten.

De HOT<sup>36</sup> - studie met felodipine als eerste keuze had betrekking op 19 000 hypertensiepatiënten tussen 50 en 80 jaar, met een diastolische bloeddruk tussen 100 en 115 mmHg. Deze patiënten werden door randomisering ingedeeld in drie groepen, die zich drie therapeutische doelstellingen stelden: diastolische bloeddruk  $\leq 90$ ,  $\leq 85$  en  $\leq 80$  mmHg. De dosis felodipine mocht worden verhoogd, er mochten een ACE-remmer, een bètablokker en een diureticum worden toegevoegd om de nagestreefde arteriële bloeddrukwaarde te bereiken. In de subgroep diabetici, waren er wat minder ernstige – maar toch aanzienlijke – cardiovasculaire complicaties, indien als richtwaarde 80 mm in plaats van 90 mm Hg werd aangehouden.

### **Effect op bloeddruk.**

De studie van MATERSON<sup>45</sup> toont het bloeddrukverlagend effect van de calciumantagonist, in dit geval diltiazem.

De gevoeligheid voor zout lijkt gepaard te gaan met een betere bloeddrukverlagende werking voor nitrendipine. De doeltreffendheid is groter bij zwarten en bij bejaarden. Nochtans is het zo dat noch demografische aanwijzingen noch de plasmatische renine-activiteit toelaten de doeltreffendheid van de behandeling bij een bepaald individu te voorspellen. (Pochet J.M., Consensus AHT 2 p 38-39)

### **Effect op organen.**

*Linkerventrikelhypertrofie* : de vastgestelde resultaten spreken elkaar tegen. In een meta-analyse wordt het gunstigste effect op linkerventrikelhypertrofie toegeschreven aan de ACE-remmers en aan de calciumantagonisten, gevolgd door diuretica en bètablokkers<sup>52</sup>.

Wij herinneren eraan dat in de TOMHS<sup>23</sup> -studie, chloorthalidon als enige een doeltreffende uitwerking had op de linkerventrikelhypertrofie.

In de VETERANS AFFAIRS COOPERATIVE STUDY<sup>47</sup>, hebben captopril, hydrochloorthiazide en atenolol een gelijkaardige gunstige uitwerking op linkerventrikelhypertrofie en een beter effect dan clonidine, diltiazem en prazosine.

*Nierfunctie* : bij bewezen diabetische nefropathie hebben calciumantagonisten van het type dihydropyridinen minder effect op de proteïnurie en op het verergeren van nierinsufficiëntie dan een ACE-remmer voor diabetici type 1 en 2. Verapamil en diltiazem, daarentegen, hebben - bij diabetici type 2 - een antiproteïnurische en nierbeschermende uitwerking te vergelijken met die van een ACE-remmer en beter dan die van een bètablokker en een diureticum<sup>53</sup>.

- Bij diabetici type 1, voorkomt nifedipine GITS het ontstaan van diabetische nefropathie (micro-albuminurie >300 mg/24 uur) op gelijkaardige wijze als lisinopril, maar heeft minder invloed op de toename van proteïnurie.

Bij chronische, niet-diabetische nefropathieën toonde de enige studie, waarin captopril en nifedipine met verlengde werking met elkaar vergeleken worden, vergelijkbare resultaten (Pochet J.M., Consensus AHT 2 p 40).

#### Belangrijke opmerkingen van de deskundige:

In de gecontroleerde placebostudies, waarin de doeltreffendheid van ACE-remmers bij de verergering van chronische nierinsufficiëntie werd vastgesteld, heeft het vrij voorschrijven van calciumantagonisten in de controlegroep niet verhinderd dat er een duidelijk verschil werd aangetoond (Pochet J.M., Consensus AHT 2 p 40).

### **Voorkeursindicaties en contra-indicatie van calciumantagonisten.**

#### Indicaties :

De OMS-ISH Guidelines weerhouden het tegelijkertijd voorkomen van angor, arteriële hypertensie bij bejaarden en de geïsoleerde systolische hypertensie.

Zich baserend op de uiteenzetting van de deskundige en diens documentatie acht de jury het nodig, in geval van hypertensie gecombineerd met een al dan niet symptomatische coronaropathie of in geval van hypertensie gecombineerd met een globaal hoog tot zeer hoog cardiovasculair risico, de aandacht van de artsen te vestigen op de ongunstige effecten van de geringste stijging van de hartfrequentie bij een kransslagaderpatiënt. De bradycardiserende calciumantagonisten of de associatie dihydropyridine - bètablokker vormen het beste pragmatische antwoord op de door de controverse van calciumantagonisten opgeroepen vragen.

Bradycardiserende calciumantagonisten vormen een nuttig alternatief voor de bètablokkers bij patiënten, die deze niet tolereren vanwege een obstructieve respiratoire insufficiëntie.

Arteriële hypertensie secundair aan cyclosporine na orgaantransplantatie is een voorkeursindicatie van calciumantagonisten. We moeten benadrukken dat verapamil, diltiazem, nifedipine en amlodipine interfereren met de metabolisatie van cyclosporine en het bloedgehalte kunnen doen verhogen. De ACE-remmers zouden nochtans de voorkeur verdienen ingeval de nieren geleidelijk steeds slechter functioneren wegens chronische afstoting van het transplant. (Pochet J.M., Consensus AHT 2 p 41).

### Contra-indicaties :

Voor de bradycardiserende calciumantagonisten, diltiazem en verapamil, vormen prikkelgeleidingsstoornissen en bradycardie, net zoals voor de bètablokkers, contra-indicaties.

De calciumantagonisten, vooral die van de eerste generatie, in het bijzonder verapamil en diltiazem, hebben een negatieve invloed op de contractiekracht van het hart en moeten vermeden worden in geval van een linkerventrikeldysfunctie.

### Bijwerkingen van calciumantagonisten:

Hartkloppingen, erytheem van het gelaat, en hoofdpijn. De moleculen met korte werkingsduur kunnen leiden tot een plotse bloeddrukdaling gecombineerd met een tachycardie. De eventuele toxiciteit van deze adrenergische reactie doet een pro-ischemisch effect van calciumantagonisten<sup>54</sup> vrezen.

Het is dan ook om deze redenen dat de jury het nodig acht het gebruik van bradycardiserende calciumantagonisten of de associatie calciumantagonist en bètablokker aan te bevelen bij patiënten bij wie een coronaropathie wordt vermoed.

Oedemen van de onderste ledematen als gevolg van vasodilatatie kunnen door alle calciumantagonisten worden veroorzaakt. Deze oedemen kunnen hinderlijk zijn.

Verapamil en diltiazem hebben dezelfde neveneffecten als bètablokkers op atrioventriculaire geleiding vanwege hun bradycardiserende effecten.

Verapamil kan hardnekkige constipatie veroorzaken.

De twijfels omtrent een verhoogd risico op kanker en maagbloeding bij bejaarden, behandeld met calciumantagonisten, lijken te zijn opgeheven door een groep deskundigen van de Wereldgezondheidsorganisatie en van het IHS<sup>55</sup>.

### Bijzondere vragen.

Gevalstudies<sup>57,58</sup> vestigden de aandacht op de mogelijkheid van verhoogd risico op hartinfarct bij patiënten die calciumantagonisten toegediend krijgen. Dit verhoogd risico staat in verband met het nemen van dihydropyridine met korte werking. Een verklaring hiervoor zou de enorme bias kunnen zijn tengevolge het preferentieel voorschrijven van calciumantagonisten bij patiënten met angor en met een verhoogd risico op hartinfarct.

Zoals de deskundige zei (Pochet J.M., Consensus AHT 2 p 40), is het nog niet gedaan met de controverse vanwege de resultaten vastgesteld in de secundaire deelaspecten van de studies FACET<sup>44</sup> en ABCD<sup>43</sup>. Wij dienen op te merken dat in geen enkele van deze studies het aan het licht gebrachte verschil een primair eindpunt vormde. De morbiditeit onder dihydropyridine lag niet abnormaal hoog. Het zou dus gewoon kunnen gaan om een bijkomend goedaardig effect van de ACE-remmers in plaats van een schadelijk effect van de calciumantagonisten.

### Voorzorgsmaatregelen en opvolging.

Wanneer voor patiënten, bij wie een coronaire aandoening wordt vermoed, een niet-bradycardiserend calciumantagonist wordt voorgeschreven en dit gepaard gaat met een, zelfs

lichte, stijging van de hartfrequentie, moet associatie met een bètablokker worden aanbevolen<sup>15</sup>.

**10.G DE - THEORETISCH GESPROKEN - GUNSTIGE EFFECTEN VAN ALFABLOKKERS (PRAZOSINE, TERAZOSINE EN DOXAZOSINE) OP DE RESISTENTIE TEGEN INSULINE EN LIPIDEN WERDEN NIET BEVESTIGD DOOR DE STUDIES OVER DE MORTALITEIT EN MORBIDITEIT OP LANGE TERMIJN (Pochet J.M., Consensus AHT, 2 p 42). ZEER RECENTE GEGEVENS<sup>16</sup> DOEN ALLEEN MAAR DE TERUGHOUDENDHEID VERHOGEN INZAKE HET GEBRUIK VAN DEZE KLASSE ALS EERSTE KEUS. HET EVENTUELE VOORDEEL VAN EEN ALFABLOKKER, IN GEVAL ARTERIËLE HYPERTENSIE GEPAARD GAAT MET EEN GOEDAARDIGE PROSTAATHYPERTROFIE, KAN ALLEEN IN ELK AFZONDERLIJK GEVAL IN AANMERKING WORDEN GENOMEN. BIJ REFRACTAIRE ARTERIËLE HYPERTENSIE KAN EEN PRAGMATISCHE THERAPEUTISCH AANPAK, IN BIJZONDERE GEVALLEN, EEN BEROEP DOEN DOEN OP DEZE PRODUCTEN.**

**10.H CENTRAALWERKENDE ANTIHYPERTENSIVA, DE ALFA 2 CENTRAAL STIMULERENDE (ALFA-METHYLDOPA, CLONIDINE, GUANFACINE) EN DE AGONISTEN VAN DE RECEPTOR I1 VAN IMIDAZOLINEN (RILMENIDINE, MOXONIDINE), ZIJN DOELTREFFENDE GENEESMIDDELEN, OOK BIJ REFRACTAIRE HYPERTENSIE. CLONIDINE BLEEK DE MEEST DOELTREFFENDE UITWERKING TE HEBBEN OP DE DIASTOLISCHE ARTERIËLE BLOEDDRUK IN DE VERGELIJKENDE STUDIE VAN MATERSON<sup>45</sup>. BIJWERKINGEN VORMEN HET VOORNAAMSTE BELETSEL VOOR HET GEBRUIK VAN CENTRAALWERKENDE ANTIHYPERTENSIVA. BIJ GEBREK AAN GEGEVENS OVER DE MORTALITEIT EN MORBIDITEIT OP LANGE TERMIJN MOET DE ROL VAN DEZE GENEESMIDDELEN NOG WORDEN GEDEFINIEERD. ALFA-METHYLDOPA IS DE VOORKEURSBEHANDELING VAN ARTERIËLE HYPERTENSIE TIJDENS ZWANGERSCHAP (Pochet JM, Consensus AHT 2 p 42-43).**

***STELLING 11: DE JURY NEEMT VOLGEND STANDPUNT IN OVER DE BEWIJZEN VAN DOELTREFFENDHEID VAN DE VERSCHILLENDE KLASSEN VAN ANTIHYPERTENSIVA.***

Diuretica en bètablokkers werden, meer dan de andere klassen, onderworpen aan morbiditeit- en mortaliteitstudies. Deze studies wezen op het heilzame effect van de arteriële bloeddruk daling, in het bijzonder op de preventie van cerebrovasculaire complicaties. Telkens wanneer deze studies diuretica en bètablokkers met elkaar vergeleken, werden er wisselende en tegenstrijdige resultaten opgetekend. Dit staat deels in verband met de noodzaak andere antihypertensiva te associëren en gekruiste behandelingen tussen groepen uit te voeren met retrospectieve analyses per subgroep patiënten, van medicaties en van dosissen. Al degenen die, zoals Gueyffier hoopt, de resultaten van deze studies trachten samen te vatten, komen slechts tot de algemene conclusie dat het volstaat de arteriële bloeddrukwaarden te doen dalen met goed getolereerde medicaties. Wat dit betreft, herinnert de jury eraan dat de objectieve bijwerkingen van diuretica en de subjectieve bijwerkingen van bètablokkers een niet te onderschatten rol hebben gespeeld bij het grijpen naar andere klassen van geneesmiddelen.

De jury stelt vast dat de bewering, volgens welke alleen diuretica en bètablokkers bestudeerd werden in morbiditeit- en mortaliteit studies, fout is.

Van de 26 studies geciteerd door Gueyffier, gaan er 8 over een behandeling met antihypertensiva andere dan diuretica, bètablokkers, alfa-methyldopa, clonidine, cerebrale antihypertensiva en reserpine.

Van calciumantagonisten is sprake in 4 studies, waarschijnlijk zelfs in 5, waarvan 2 als eerste keus, de ACE-remmers in 2 studies, waarschijnlijk in 3. We moeten hieraan toevoegen dat de CAPP-studies (captopril), STONE-studies (nifedipine) en SYST CHINA-studies (nitrendipine) niet werden weerhouden in de meta-analyse vanwege het onvoldoende toevallige karakter van de randomisering.

Anderzijds stelt de jury het bestaan van mortaliteit- en morbiditeitstudies vast, waarin het gunstige effect van bètablokkers wordt aangetoond bij secundaire preventie van hartinfarct, van ACE-remmers bij hartinsufficiëntie en na hartinfarct, gepaard gaande met hartinsufficiëntie of met vermindering van de globale systolische functie van het linkerventrikel en van het behoud van de nierfunctie bij de al dan niet diabetische, hypertensiepatiënt met proteïnurie.

Er, anderzijds, aan herinnerend dat dit een « kritischer en creatiever » onderzoek (Robertson JIS, Clinical Trials in Cardiology)<sup>18</sup> vereist, is de jury van mening dat deze studies het gebruik van ACE-remmers bij de behandeling van arteriële hypertensie volgens bovengenoemde specifieke indicaties ruimschoots rechtvaardigen. De andere klassen antihypertensiva, ten slotte, die een gelijkaardig bloeddrukverlagend effect vertoonden, kunnen eveneens worden gebruikt in hun voorkeursindicaties, telkens wanneer de arts dit in functie van de bijzondere eigenschappen van de patiënt kan rechtvaardigen.



**11.A HET KLINISCH ONDERZOEK DIENT TE EVOLUEREN IN FUNCTIE VAN DE VERWORVEN KENNIS EN HET BEHEER VAN CARDIOVASCULAIR RISICO's, WAT PER PATIENT MEERDERE TIENTALLEN JAREN IN BESLAG KAN NEMEN.**

De verworven kennis maakt dat het studieveld met placebo steeds kleiner wordt. De open behandelingen, toegevoegd aan de controlegroepen en de in de meeste studies behandelde groepen, tonen dit aan. Gerandomiseerde studies, waarin medicaties onderling worden vergeleken, worden momenteel uitgevoerd. Deze vereisen een groot aantal patiënten en duren lang.

De jury is van mening dat door een betere integratie van de medische praktijk in het klinisch onderzoek, op lange termijn, nuttige informatie zou kunnen verschaffen over de doeltreffendheid van de behandelingen en de eventuele bijwerkingen. Deze creativiteit in het klinisch onderzoek, ter sprake gebracht door Robertson in *Clinical Trials in Cardiology*<sup>18</sup>, is vooral een uitdaging voor zorgverleners, in samenwerking met de universiteiten, beroepsverenigingen en de verantwoordelijken voor de budgetten voor volksgezondheid. De plaatselijke groepen voor medische evaluatie zouden systematisch gegevens op lange termijn kunnen verzamelen, teneinde follow-ups van een voldoende aantal hypertensiepatiënten gedurende langere perioden te verwezenlijken.

**STELLING 12: KOSTEN-EFFICACITEITSTUDIES, UITGEVOERD IN HET BUITENLAND, STELLEN DAT ER BESPARINGEN GEDAAN KUNNEN WORDEN BIJ PERSONEN MET HOOG EN ZEER HOOG RISICO. IN GEVAL VAN MATIG RISICO ZOULDEN DE BEHANDELINGSKOSTEN PER GEWONNEN LEVENSJAAR BINNEN WAARDEN LIGGEN, AANVAARDBAAR VOOR ONTWIKKELDE MAATSCHAPPIJEN. DEZE BEWERINGEN ZOULDEN GELDEN VOOR EENDER WELKE KLASSE GENEESMIDDELEN, MITS UITERAARD TOEGEPAST VOLGENS DE VOORGESCHREVEN INDICATIES. IN DE PRAKTIJK HEBBEN DE BETROKKEN PATIENTEN HETZIJ EEN BETREKKELIJK GEVORDERDE LEEFTIJD, EEN MATIGE TOT ERNSTIGE ARTERIËLE HYPERTENSIE OF ORGAANSCHADE<sup>61</sup>. DE SYSTEMATISCHE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN DE LAAG RISICO POPULATIE MET DE DUURSTE PRODUCTEN KAN DE FINANCIËLE LAST VOOR DE « VERZEKERAAR » AANZIENLIJK LATEN VARIËREN. WAARSCHIJNLIJK ZORGT DEZE POPULATIE VOOR WAT MANOEUVREERRUIMTE OM HET SPANNINGSVELD TUSSEN HET BELANG VAN DE PATIËNT, ENERZIJD, EN DAT VAN DE VERZEKERAAR, ANDERZIJD, WAT TE VERKLEINEN. DEZE MANOEUVREERRUIMTE MAG ECHTER NIET OP AUTORITAIRE WIJZE INGEVULD WORDEN, MAAR MOET BEÏNVLOED WORDEN DOOR EEN BETERE INFORMATIE VAN DE ARTSEN OMTRENT DE EPIDEMIOLOGISCHE EN FINANCIËLE GEVOLGEN VAN HUN BESLISSINGEN.**

De analyse inzake kosten-efficaciteit (of kosten-baten, indien de levenskwaliteit in aanmerking wordt genomen) blijkt gunstig uit te vallen, wanneer de diastolische druk meer dan 90 mmHg bedraagt bij bejaarde personen; nog beter bij mannen dan bij vrouwen, tenzij boven de 70 jaar (Lins R.L., Consensus AHT 3 p 4).

De behandelingskosten hangen af van de geneesmiddelenprijs, de raadplegingen, controleonderzoeken en verplaatsingen. Volgens een Zweedse studie<sup>62</sup> betekent een daling van 40 % van de geneesmiddelenkosten een daling van 23 % op de totale behandelingskosten. Het gebruik van duurdere geneesmiddelen betekent een stijging met 13 % van de totale kosten. Bij gebruik van calciumantagonisten, voor dezelfde studie, blijft de behandeling kostenbesparend vanaf een diastolische bloeddruk van 105 mmHg en een leeftijd < 45 jaar en, voor een diastolische bloeddruk tussen 100 en 104 mmHg, wanneer men ouder is dan 70 jaar.

**Tabel VIII toont de dagelijkse kosten, in België, van de verschillende klassen van geneesmiddelen**(Lins R.L., Consensus AHT 3 p 6).

KLASSE	KOSTEN PER DAG (BEF)
Diuretica	6
Bètablokkers	18
Calciumantagonisten	25
ACE-remmers	38
Angiotensine II-receptorantagonisten	33

De balans van de analyse kosten-efficaciteit hangt af van de ziekenhuiskosten en van de speciale onderzoeken, waarop dankzij de behandeling bezuinigd kan worden (Lins R.L., Consensus AHT 3 p 6).

Naast deze factoren, zijn er nog andere die in de analyses kosten-efficaciteit zeer moeilijk na te trekken zijn.

De therapietrouw kan variëren naar gelang de klasse van geneesmiddelen. Enquêtes tonen variaties in therapietrouw van patiënten voor één bepaalde klasse van geneesmiddelen tussen 5 tot 88 %. De klasse, waarmee de behandeling werd begonnen, heeft eveneens invloed op de therapietrouw. In een omvangrijke studie (Lins R.L., Consensus AHT 3 p 7) werd een betere therapietrouw waargenomen voor ACE-remmers dan voor andere klassen

Een ander probleem is de termijn tussen het moment, waarop het 'verzekeringsstelsel-gezondheidszorg' de behandelingen financiert en dat waarop, jaren later, besparingen worden gerealiseerd op de kosten tengevolge ernstige accidenten. Dit verklaart dat een vermindering van een paar percent (vaak 5 %) opgenomen wordt in de economische analyses (Lins R.L., Consensus AHT 3 p 7).

Vooraf studies bij jongeren dienen over een lange termijn aangepast te worden. Langere observatietijden zijn nodig om een gunstig resultaat van de behandeling te kunnen aantonen. Men dient zich af te vragen of actuariële methoden niet geschikter zouden zijn voor de economische analyse<sup>63</sup>.

Andere financiële stromen komen tussen tijdens de extra gewonnen levensjaren: andere gezondheidsuitgaven en het rekening houden met de levenskwaliteit. Deze aanpassingen zouden geen storende invloed op de resultaten van de analyses hebben.

De jury stelt ten slotte vast dat de farmaco-economische analyses meestal uitgevoerd zijn in functie van de kosten voor de verzekeraar. De meer globale integratie van het probleem in het geheel van de economische uitwisselingen binnen de hele maatschappij brengt andere aspecten ten voordele van de behandeling aan het licht. Bejaarden, die in een goede gezondheid gehouden worden, dragen ertoe bij de beroepsbevolking te laten leven door als actoren op te treden op het gebied van cultuur, vrijetijdsbesteding en de huishoudelijke consumptie. De economen zouden moeten kunnen bestuderen op welke wijze deze wisselwerkingen tussen behandelde patiënten met een goede levenskwaliteit en gezonde mensen, de tolerantiedrempel van de gezondheidsuitgaven in een land kunnen beïnvloeden.

Tenslotte beïnvloeden de onder behandeling bereikte bloeddrukwaarden de economische studies, vooral als men rekening houdt met het percentage daadwerkelijk behandelde patiënten. De HOT<sup>36</sup> studie toont aan dat de bijkomende kosten om een lagere arteriële bloeddrukwaarde te krijgen, betrekkelijk beperkt zijn: 15 \$ per mmHg/jaar<sup>62</sup>.

De kosten in verband met de in aanmerking genomen chronische ziekten beperken zich vaak tot coronaire en cerebrale accidenten. Door ook met nierinsufficiëntie rekening te houden, zouden in België de jaarlijkse uitgaven aan terminale nierinsufficiëntie in relatie tot arteriële hypertensie met 2 miljard kunnen worden gereduceerd (Lins R.L., Consensus AHT 3 p 10).

De jury doet opmerken dat de door de deskundige genoemde farmaco-economische studies uitsluitend in het buitenland werden verwezenlijkt en dat transpositie naar de Belgische medisch-sociale context momenteel slechts een te staven hypothese is.

***STELLING 13: DE JURY HERNEEMT DE CONCLUSIES VAN DE DESKUNDIGE: DE AANBEVELING OM DE GOEDKOOPSTE FARMACA TE GEBRUIKEN IS DAN OOK LOGISCH, DOCH INDIEN GEEN OF ONVOLDOENDE SUCCES WORDT BEREIKT OF INDIEN ER ONVOLDOENDE TERAPIETROUW IS DOOR GEBREK AAN TOLERANTIE, DAN IS NOG STEEDS MEER KOSTEN-EFFECTIEF OM DUURDERE FARMACA TE GEBRUIKEN DAN OM DE BEHANDELING OP TE GEVEN.***

***DE ROL VAN VERSCHILLEN IN TERAPIETROUW MET DE MEDICATIE, DE INVLOED VAN KOSTEN VOOR ANDERE DAN DE KLASSIEKE EINDPUNTEN, VOORAL NIERFALEN VERGEN BIJKOMENDE STUDIES. OOK DE KOSTENEFFECTIVITEIT VOOR VERSCHILLENDE STREEFWAARDEN VAN BLOEDDRUK IS NOG ONVOLDOENDE BESTUDEERD.***

***INDIEN EEN BEPAALDE KLASSE EEN KLINISCH VOORDEEL BIEDT HETZIJ IN GROOTTE VAN DE BLOEDDRUKDALING, HETZIJ IN DE VERMINDERING VAN DE CARDIOVASCULAIRE EINDPUNTEN, EVENTUEEL VIA EEN BETERE THERAPIETROUW, DAN ZULLEN DE DUURDERE KLASSEN OOK KOSTENEFFECTIEF ZIJN. (Lins R.L., Consensus AHT 3 p 10-11).***

***STELLING 14: DE JURY STELT VAST DAT EEN GROOT AANTAL GEGEVENS OVER UITGAVEN VOOR GENEESMIDDELEN BIJ DE RIZIV BESCHIKBAAR ZIJN. DEZE GEGEVENS VERZAMELEN MET DE BEDOELING HET VOORSCHRIJVEN POSITIEF TE REGULEREN IMPLICEERT NIEUWE METHODOLOGISCHE INSPANNINGEN. HET AAN MEKAAR KOPPELEN VAN GEGEVENS BETREFFENDE UITGAVEN, INDICATIES EN ERNSTIGE ACCIDENTEN MOET EEN EPIDEMIOLOGISCHE OPVOLGING OP LANGE TERMIJN MOGELIJK MAKEN. DE SAMENSTELLING VAN DERGELIJKE GEGEVENS BANKEN STELT EEN AANTAL PROBLEMEN I.V.M. VERTROUWELIJKHEID, I.V.M. SUBJECTIEVE BEÏNVLOEDING DOOR DE VERSCHILLENDE PARTIJEN: POLITIEKE VERANTWOORDELIJKEN, ZIEKENFONDSEN, VOORSCHRIJVENDE GENEESHEREN, APOTHEKERS EN INDUSTRIE. DE JURY WIL NIET VERDER GAAN DAN DE VASTSTELLING DAT EEN METHODE VAN REGULEREN VAN DE 'VERZEKERING-GEZONDHEIDSZORG' ZICH MOET KUNNEN ONTWIKKELEN UIT DE LANGE TRADITIE VAN OVERLEG, DIE ONS LAND KENMERKT.***

**STELLING 15: DE VEREISTE DE VOORAFGAANDELIJKE TOESTEMMING VAN DE ADVISEREND GENEESHEER TE BEKOMEN VOOR HET TERUGBETALEN VAN ACE-REMMERS EN ANGIOTENSINE II – RECEPTORANTAGONISTEN STAAT IN SCHRIL CONTRAST MET HET VRIJ VOORSCHRIJVEN VAN ANDERE ANTIHYPERTENSIVA, ZOALS DE CALCIUMANTAGONISTEN, DIE NAGENOEG NET ZO DUUR UITVALLEN. DEZE TOESTAND HEEFT MOGELIJK EEN PRESCRIPTIE-BIAS TOT GEVOLG, DIE SCHADELIJK KAN ZIJN VOOR DE GEZONDHEID VAN DE PATIËNTEN. ACE-REMMERS, WAARVAN BEPAALDE GUNSTIGE EFFECTEN MOMENTEEL DUIDELIJK BEWEZEN ZIJN, WORDEN ONVOLDENDE VOORGESCHREVEN. ANDERE DAARENTEGEN, ZOALS CALCIUMANTAGONISTEN, WAARVAN DE GUNSTIGE EFFECTEN NIET OP DEZELFDE WIJZE WERDEN AANGETOOND, WORDEN RUIMER VOORGESCHREVEN.**

## **METHODOLOGISCHE EN TECHNISCHE BIJLAGEN**

### **AMBULANTE MONITORING-METHODEN VAN ARTERIËLE BLOEDDRUK.**

#### **DE AMBULANTE METING VAN DE ARTERIËLE BLOEDDRUK DIENT ONDER TWEE VORMEN TE WORDEN AANGEMOEDIGD: 24 UURS-MONITORING EN ZELFMETING VOLGENS NOG NADER TE OMSCHRIJVEN INDICATIES EN DOELSTELLINGEN**

De toestellen voor zelfmeting, die momenteel worden weerhouden, bestaan uit een armband en werken volgens de oscillometrische methode.

De toestellen moeten:

- erkend zijn en deze erkenning dient door een label gewaarborgd te zijn
- de resultaten afdrukken
- worden gebruikt volgens systematische meetschema's
- een gebruiksaanwijzing bevatten opgesteld in de taal van de gebruiker
- worden verkocht door personen in staat de werking ervan uit te leggen en de kalibrering ervan te verifiëren
- een naverkoopservice te verzekeren

Aan de hand van deze toestellen voor zelfmeting kan de patiënt zich een juist idee vormen over de pathologie en over de behandeling met dus een betere therapietrouw. Bovendien kunnen zij de bloeddrukwaarde precies aflezen en zo de arts toelaten de behandeling beter aan te passen.

De voor- en nadelen, de optimale gebruiksmodaliteiten moeten echter nog nader uitgewerkt worden.

De ambulante monitoring van arteriële bloeddruk heeft, onder aangepaste gebruiksomstandigheden, zijn reproduceerbaarheid en grotere nauwkeurigheid in de beoordeling van het risico en zijn klinisch gebruik in bepaalde indicaties, uitgewezen.

#### **De actuele indicaties van 24-uurs monitoring van arteriële bloeddruk zijn:**

- een abnormale variatie van de klassieke metingen
- klassieke hoge metingen bij personen met gering cardiovasculair risico
- suggestieve malaises van hypotensie.
- een refractaire arteriële hypertensie bij de behandeling.
- een arteriële hypertensie bij de zwangere vrouw.
- intolerantie voor geneesmiddelen, bepaalde geruststellende resultaten van monitoring laten echter toe de medicaties af te bouwen of zelfs volledig af te schaffen.

**Gradatie van de arteriële bloeddrukwaarden op basis van herhaalde zelfmetingen.**

<b>GRADATIE VAN ARTERIELE HYPERTENSIE</b>	<b>SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (mmHg)</b>	<b>DIASTOLISCHE BLOEDDRUK (mmHg)</b>
Normale arteriële bloeddruk	< 135	< 85
Arteriële hypertensie	≥ 140	≥ 90

**Gradatie van de arteriële bloeddrukwaarden op basis van ambulante 24-uurs monitoring.**

<b>GRADATIE VAN ARTERIELE HYPERTENSIE</b>	<b>SYSTOLISCH / DIASTOLISCH</b>		
	<b>24 u.</b>	<b>Dag</b>	<b>Nacht</b>
Normale arteriële bloeddruk	< 130/80	< 135/85	< 120/70
Arteriële hypertensie	≥ 135/85	≥ 140/90	≥ 125/75

Volgens Staessens J.A., Consensus AHT (1 p 25)



## **CONSENSUS OVER DE BEWIJZEN VAN DOELTREFFENDHEID BETREFFENDE DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN ARTERIELE HYPERTENSIE.**

### **VOORRANG MOET GAAN NAAR STUDIES GEBASEERD OP HARDE EINDPUNTEN: MORBIDITEIT EN MORTALITEIT.**

Elke klasse van geneesmiddelen dient te worden beoordeeld op basis van morbiditeit- en mortaliteitstudies, van effect op de arteriële bloeddruk, van orgaanschade, vooral op die schade die indirect een daling van de mortaliteit en morbiditeit kunnen beïnvloeden, zoals linkerventrikelhypertrofie en proteïnurie en tenslotte, van de specifieke indicaties en contra-indicaties aangetoond in studies over morbiditeit en mortaliteit in bepaalde groepen patiënten.

- De prioritaire beoordelingscriteria zijn die, die het lot van de patiënten beschrijven op basis van de meest controleerbare en minst dubbelzinnige morbiditeit- en mortaliteitsgegevens. Deze criteria zijn: het totale sterftecijfer, het cardiovasculair sterftecijfer, de cerebrovasculaire complicaties met uitsluiting van voorbijgaande aanvallen van ischemie, de coronaire accidenten (hartinfarcten en plotse dood), hartinsufficiëntie. De evolutie van een manometrisch ernstige hypertensie wordt door de jury weerhouden als een interessant criterium, maar door de deskundigen te weinig verduidelijkt. NB volgens NM KAPLAN<sup>68</sup>, gaat het om een stijging van de bloeddrukwaarden tot meer dan 200/110 mm Hg.
- De jury legt de nadruk op de ontoereikendheid van de beoordelingscriteria op basis van fysio-pathologische of farmacologische modellen. Het belang van deze modellen is vooral theoretisch, in die zin dat ze de weg openen voor onderzoek en therapeutische ontwikkelingen. Maar in een laatste analyse berust de geldigheid van deze modellen op de resultaten van klinische studies, waarvan de beoordelingscriteria, onafhankelijk van de theorie, de voornaamste eindpunten moeten blijven, namelijk de ziekte- en sterftecijfers. Dit standpunt sluit niet uit dat, wanneer er een duidelijke correlatie tussen een hard eindpunt en een indirect eindpunt blijkt te bestaan, deze als een beoordelingscriterium gebruikt kan worden.
- In de huidige stand van zaken kan de daling van de arteriële bloeddruk misschien worden beschouwd als een geldig indirect criterium.
- Hetzelfde geldt voor de daling van de snelheid, waarmee het functioneren van de nieren afneemt bij nefropathieën met proteïnurie.
- De vermindering van linkerventrikelhypertrofie is een vaak geciteerd indirect beoordelingscriterium, waarvan de geldigheid nog nader omschreven moet worden.
- De methodologie van de weerhouden klinische studies om een geneesmiddel te evalueren, moet aan de volgende strenge vereisten voldoen:
  - Parallelvergelijking van de groepen
  - Referentiegroepen die ofwel placebo krijgen ofwel geen behandeling met antihypertensiva: dit was Gueyffiers vereiste bij de selectie van studies voor diens meta-analyse. Voor nieuwe studies bleek dit echter vanuit ethisch oogpunt niet meer te verantwoorden.
  - Een echte van het toeval afhankende toewijzing.

- Analyse op basis van de intentie tot behandelen voor zover er niet te veel wordt afgeweken van of veranderd aan de therapeutische schema's.
- Beschikbaarheid van gedetailleerde resultaten teneinde de daadwerkelijk toegepaste behandelingen, de uit de studie gestapte/verwijderde patiënten, de groepsoverdrachten, het open gebruik zowel van de studiemedicatie als van andere medicaties te kennen.
- De jury vraagt zich af of naast analyses op basis van de intentie tot behandelen, er niet ook analyses op basis van daadwerkelijke behandelingen moeten worden uitgevoerd, zoals dat het geval was in de EWPHE<sup>19</sup> -studie.

De toepasbaarheid van deze vereisten op ethisch vlak evolueert naargelang de verworven kennis zowel betreffende de behandelingen als betreffende de geanalyseerde populaties.

- Eventuele neveneffecten dienen vanwege de potentiële behandelingsduur het voorwerp van een grondige analyse uit te maken, niet alleen tijdens de studies voorafgaand aan het in de handel brengen van een product, maar ook dankzij aangepaste systemen van farmacovigilantie.
- De resultaten dienen te worden uitgedrukt zowel in termen van relatieve als van absolute voordelen, teneinde de meest correcte interpretaties van de studies toe te laten, zowel vanuit het standpunt van de individuele patiënt als vanuit collectief oogpunt.

Het relatieve voordeel geeft het gedeelte voorkomen risico weer.

Het absolute voordeel geeft de verhouding weer tussen de bevoordeelde patiënten en het geheel van te behandelen patiënten.

Het absolute voordeel hangt van het aanvankelijke risico binnen de behandelde populatie af.

**PRAKTISCHE SAMENVATTING VOOR VOORSCHRIJVERS**

## 1. CLASSIFICATIE: vanaf welke waarde is er HYPERTENSIE?

GRADATIE VAN HYPERTENSIE	SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (mmHg)	DIASTOLISCHE BLOEDDRUK (mmHg)
Optimale bloeddruk	< 120	< 80
Normale bloeddruk	< 130	< 85
Hoognormale bloeddruk	130 – 139	85 – 89
Lichte hypertensie (graad 1)	140 – 159	90 – 99
<b>Borderline hypertensie</b>	<b>140 – 149</b>	<b>90 – 94</b>
Matige hypertensie (graad 2)	160 – 179	100 – 109
Ernstige hypertensie (graad 3)	≥ 180	≥ 110
Geïsoleerde systolische hypertensie	≥ 140	< 90
<b>Borderline systolische hypertensie</b>	140 – 149	< 90

## 2. Naar welke bloeddrukwaarden dient uiteindelijk gestreefd te worden?

**< 140/90 mmHg**

bij diabetes: <130/85 mmHg  
bij proteïnurie < 1 gr/dag: < 130/80 mmHg  
bij proteïnurie > 1 gr/dag: < 125/75 mmHg

## 3. Hoe wordt een bloeddruk CORRECT GEMETEN?

- Zittend, na vijf minuten rust.
- Liggend en daarna rechtstaand bij vermoeden van labiele BD of orthostatisme.
- Beiderzijds, minstens bij een eerste meting.
- Manchet aangepast aan diameter van bovenarm.
- Manchet ter hoogte van het hart.
- SBD bij eerste toon, DBD bij laatste toon.
- Bij verschil tussen links en rechts, steeds meten aan de arm met hoogste waarde.
- Meestal zijn meerdere metingen tijdens meer dan één raadpleging nodig.

#### **4. Welke vragen zijn belangrijk tijdens de ANAMNESE?**

Familiaal :

- Hypertensie
- ischemische hartaandoeningen
- diabetes
- hyperlipidemie
- belangrijk is ook te vragen op welke leeftijd deze aandoeningen optraden

Persoonlijk :

- voorgaande ziekten, symptomatologie, technische onderzoeken, behandelingen
- levenswijze: rookgewoonte, alcoholgebruik, voedingsgewoonten, lichamelijke activiteit, psychosociale, familiale en professionele context

#### **5. Waar moet op gelet worden tijdens het KLINISCH ONDERZOEK?**

- bloeddruk
- gewicht, lengte, BMI
- onderzoek van hart, longen, abdomen en bloedvaten
- neurologisch onderzoek

#### **6. Welke TECHNISCHE ONDERZOEKEN dienen aangevraagd te worden?**

Altijd:

- bloed: kalium, creatinine, glucose en cholesterol
- urine: bloed, eiwit en glucose
- electrocardiogram
- oogfundus

In functie van eerste bilan en klinische evolutie:

- lipidenbilan: cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden
- urinezuur

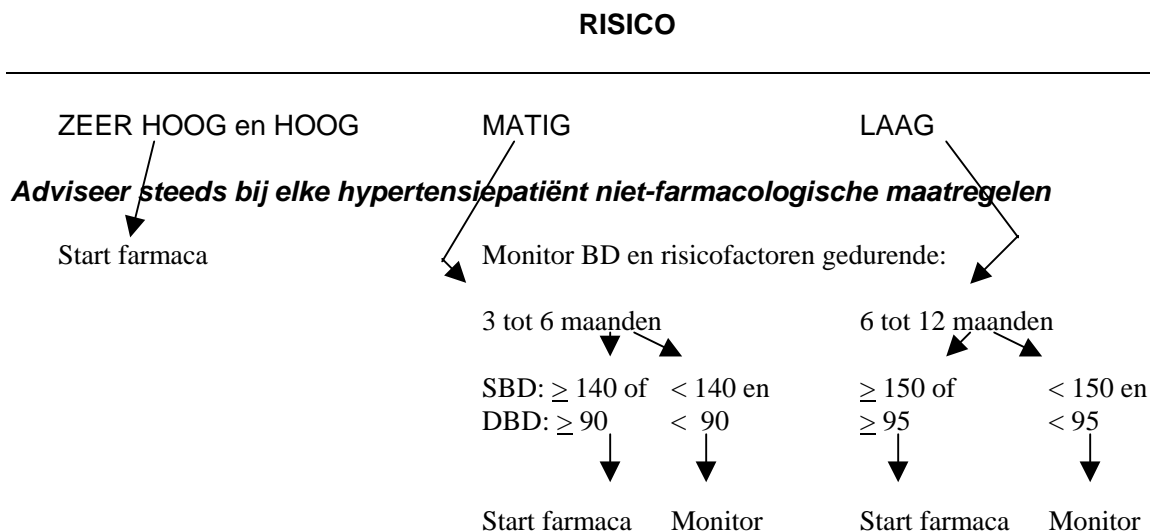
## 7. PROGNOTISCHE RISICOSTRATIFICATIE:

Of hoe concreet bepalen of deze patiënt een laag, een matig, een hoog of een zeer hoog risico op cardiovasculaire complicaties binnen de 10 jaar vertoont?

<b>VOLGENS GRADATIE van BLOEDDRUK:</b>	<b>GRAAD 1</b>	<b>GRAAD 2</b>	<b>GRAAD 3</b>
Systolische bloeddruk: Diastolische bloeddruk:	<b>Lichte hypertensie</b>  <b>140 – 159 of 90 – 99</b>	<b>Matige hypertensie</b>  <b>160 – 179 of 100 – 109</b>	<b>Ernstige hypertensie</b>  <b>≥ 180 mm Hg of ≥ 110 mm Hg</b>
<i>Risicofactoren: leeftijd &gt; 55 (man) &gt; 65 (vrouw) – Roken – cholesterolemie &gt; 250 mg/dl – diabetes – vroegtijdige cardiovasculaire aandoening in de familiale voorgeschiedenis.</i>			
<b>RISICOSTRATIFICATIE VAN I TOT IV</b>			
I. Bij afwezigheid van risicofactoren (man ≤ 55 jaar, vrouw ≤ 65 jaar)	<b>Laag risico</b> <b>&lt; 15 %</b>	<b>Matig risico</b> <b>15 – 20 %</b>	<b>Hoog risico</b> <b>20 – 30 %</b>
II. Bij aanwezigheid van 1 of 2 risicofactoren	<b>Matig risico</b> <b>15 – 20 %</b>	<b>Matig risico</b> <b>15 – 20 %</b>	<b>Zeer hoog risico</b> <b>&gt; 30 %</b>
<i>Orgaanschade : linker ventrikelhypertrofie – proteïnurie en/of licht verhoogde creatininemie (1.2 – 2.0 mg/dl) – atheromateuse plaques – vernauwing netvliesarteriën</i>			
III. Bij aanwezigheid van 3 of meer risicofactoren of orgaanschade of diabetes	<b>Hoog risico</b> <b>20 – 30 %</b>	<b>Hoog risico</b> <b>20 – 30 %</b>	<b>Zeer hoog risico</b> <b>≥ 30 %</b>
<i>Geassocieerde pathologie: cérébro-vasculaire aandoeningen – coronaire aandoeningen – hartfalen – nefropathie (creatininemie &gt; 2.0 mg/dl) – perifere arteriosclerose – ernstige hypertensieve rétinopathie</i>			
IV. Bij aanwezigheid van één geassocieerde aandoening	<b>Zeer hoog risico</b> <b>&gt; 30 %</b>	<b>Zeer hoog risico</b> <b>&gt; 30 %</b>	<b>Zeer hoog risico</b> <b>≥ 30 %</b>

**BD ≥ 180/110 = > 20% risico op cardiovasculair voorval binnen de 10 jaar**  
**Orgaanschade of diabetes = > 20% risico**  
**Geassocieerde aandoening = > 30% risico**

**8. Welke strategie dient gevolgd te worden na stellen van de diagnose hypertensie en inschatten van het risico volgens deze prognostische risicostratificatie? Wanneer starten met farmaca?**



**9. Welke NIET-FARMACOLOGISCHE MAATREGELLEN zijn belangrijk? Zij moeten bij elke hypertensielijder aanbevolen worden.**

- |                                       |
|---------------------------------------|
| - ROOKSTOP                            |
| - VERMAGEREN IN GEVAL VAN OVERGEWICHT |
| - ALCOHOL BEPERKEN                    |
| - ZOUT EN VET BEPERKEN                |
| - MEER GROENTEN EN FRUIT              |
| - MEER LICHAAMSBEWEGING               |

## 10. Welk geneesmiddel? Wanneer?

### DIURETICA

- 1° keus tenzij contra-indicaties of tenzij specifieke indicatie andere klasse
- 1° keus bij 60-plussers
- 1° keus bij geïsoleerde systolische hypertensie
- 1° keus bij hartfalen

### BETA-BLOKKERS

- 1° keus tenzij contra-indicaties of tenzij specifieke indicatie andere klasse
- 1° keus na myocardinfarct
- 1° keus bij angor pectoris
- 1° keus bij tachy-arythmieën
- ook bij diabetes preventief effect op cardiovasculaire complicaties
- 1° keus bij migraine

### ACE-REMMERS

- 1° keus bij diabetes
- 1° keus bij hartfalen
- 1° keus bij nierlijden met proteïnurie
- na myocardinfarct met hartfalen en/of linkerventrikeldysfunctie

### ANGIOTENSINE II-ANTAGONISTEN

- enkel in vervanging van ACEI bij 'hoesten door ACEI'

### CALCIUMANTAGONISTEN

- 2° keus bij angor pectoris; cave reflEXTachycardie bij dihydropyridines (DHP):  
→ ofwel niet-DHP ofwel associatie DHP-betablokker
- 2° keus bij ouderen
- 2° keus bij geïsoleerde systolische hypertensie

### ALFA-BLOKKERS

- vooral bij prostaat hypertrofie

**STEEDS STARTEN MET EEN LAGE DOSIS**



## **11. Follow-up bij stabiele behandelde bloeddruk?**

om drie (tot zes) maanden:

- bloeddruk
- gewicht
- bevragen naar algemene gezondheidstoestand
- bevragen naar neveneffecten
- niet farmacologische adviezen herhalen: roken, voeding, beweging, ...
- therapietrouw bevragen

jaarlijks

- herevaluatie risicofactoren
- glycemie, cholesterol, creatinine
- urine: proteïnurie

- bij associatie van ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten en kaliumsparende diuretica  
creatininemie en ionogram van nabij opvolgen

- bij (hoge dosissen) diuretica  
ionogram regelmatig controleren

## **12. Therapietrouw dient met alle mogelijke middelen bevorderd te worden. Hoe?**

- door effectieve communicatiestrategieën te ontwikkelen
- door ervoor te zorgen dat patiënten goed begrijpen wat ze moeten doen
- door duidelijke mondelinge én schriftelijke instructies te geven
- door uit te leggen waarom een behandeling noodzakelijk is
- door telkens weer de therapietrouw te bevragen
- door hulpmiddelen voor te stellen: bvb pillendoos, medicatiekalender, geheugensteuntjes

### 13. Hoe de 'TE VERWACHTEN WINST' voor elke individuele patiënt inschatten?

1.

GROEP WAARTOE PATIENT BEHOORT	ABSOLUUT RISICO (CARDIOVASCULAIRE AANDOENING BINNEN DE 10 JAAR)	ABSOLUTE WINST (AANTAL VOORKOMEN CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN PER 10000 PATIENTEN IN FUNCTIE VAN HET DALEN VAN DE SYSTOLISCHE / DIASTOLISCHE BLOEDDRUK)	
		10 / 5 mmHg	20 / 10 mmHg
Laag risico	< 15 %	< 5	< 9
Matig risico	15 – 20 %	5 – 7	8 – 11
Hoog risico	20 – 30 %	7 – 10	11 – 17
Zeer hoog risico	> 30 %	> 10	> 17

Deze cijfers zijn gebaseerd op vijf jaar durende studies. Langere behandelingsduur kan meer voordeel/winst betekenen.

Ook werd enkel rekening gehouden met het verminderen van cardiale en cerebro-vasculaire insulten. Het verminderen van voorkomen van hartfalen en nierlijden betekent nog een bijkomend voordeel, dat niet becijferd werd.

2. Risicovermindering in functie van vermindering van DBD blijkt ook uit volgende tabel:

Daling van de diastolische bloeddruk (mm Hg)	Daling van het coronaire risico CHD, %		Daling van het cérébro-vasculaire Risico Stroke %	
	<i>Observationele studies *</i>	<i>Klinische studies +</i>	<i>Observationele studies *</i>	<i>Klinische studies +</i>
7.5	29	21 //	46	46 //
5.6	20 – 25	16	35 – 40	38
2	9	6 //	15	15 //

\* volgens Mac Mahon et al<sup>6</sup>.

+ volgens Cook et al<sup>7</sup>.

// estimates

3. Ook volgende tabel kan gebruikt worden om aan een individuele patiënt uit te leggen welke winst hij/zij van behandeling te verwachten heeft. (meta-analyse van Gueyffier)

<b>BEOORDELINGS-CRITERIA</b> ↓	<b>META- ANALYSE</b>	<b>RRR Percent van voorkomen accidenten</b>	<b>CI 95 %</b>	<b>P</b>
Cérébro-Vasculaire accidenten	18 studies 47 891 patiënten 1598 gevallen	33 %	26 – 39	< 0.001
Ernstige coronaire accidenten	17 studies 47 792 patiënten 1 514 gevallen	13 %	2 – 20	= 0.04
Hartfalen	13 studies 17 991 patiënten 410 gevallen	42 %	30 – 53	< 0.001
Cardiovasculaire mortaliteit	19 studies 48 731 patiënten 1 665 gevallen	17 %	9 – 24	= 0.001
Totale mortaliteit	20 studies 4 885 patiënten 3 091 gevallen	7 %	0 – 12	0.003
Evolutie naar manometrisch ernstige hypertensie	6 studies 25 618 patiënten 1 417 gevallen	> 90 %	(CI 90 %) onderlimiet > 90 %	

RRR: relatieve risico reductie  
Volgens Gueyffier F., Consensus HTA 1, p44-45.

4. Zijn er verschillen te verwachten voor verschillende categorieën patiënten?

Mannen < -- > vrouwen:  
- CVA: geen verschil  
- Coronaire insulten: meer winst voor mannen (oorspronkelijk risico is ook groter)

< 65 jaar  
- minder CVA's en hartfalen  
- niet minder coronaire insulten en totale mortaliteit (mogelijks treden deze vooral later op)

> 60 jaar  
- minder CVA's, coronaire insulten, hartfalen en totale mortaliteit

> 80 jaar  
- minder CVA's, hartfalen en niet-fatale coronaire insulten  
- geen vermindering van mortaliteit of winst in levensjaren

## **BIBLIOGRAFIE**

1. LEER EM VAN, SEIDELL JC, KROMHOUT D. Level and trends in blood pressure, prevalence and treatment of hypertension in 36.273 men and women in the Netherlands from 1987-1991. *Am J Prev* 1994 ; 10 : 194-99.
2. MENNEN LJ, WITTEMAN JCM, GELIJNSE JM, STOLK RP, VISSER MC, GROBBEE De. Risicofactoren voor hart en vaatziekten bij ouderen. Het ERGO onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995 ; 15 : 967-78.
3. IBES. Compendium de statistiques de la Santé 1999, page 24.\*
4. IBES. Compendium de statistiques de la Santé 1999, page 31.\*
5. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke : 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995 ; 346 : 1647-53.
6. MacMAHON S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I, prolonged difference in blood pressure : Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 ; 335 : 765-74.
7. COOK NR et al. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Int Med* 1995 ; 155 : 701-709.
8. De HENAUW S et al. Trends in the prevalence, detection, treatment and control of arterial hypertension in the Belgian adult population. *J hypertens* 1998 ; 16 : 277-284.\*
9. STAESSEN JA, et al : Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999 ; 282 : 539-546.
10. Guidelines Subcommittee : 1999 World Health Organisation – International Society of hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J hypert* 1999 ; 17 : 151-183.
11. The treatment of heart failure : The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 1997 ; 18 : 736-753.\*
12. CIBIS-II Investigators and Committees : The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 9-13.\*
13. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. 3-year follow-up of patients randomised in the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1180-81.\*
14. PACKER M et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-55.\*
15. MANGONI AA, MIRCOLI L, GIANNATTASIO C, FERRARI AU, MANCIA G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens*. 1996 ; 14 : 897-901.
16. MESSERLI FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Commentary Lancet* 2000 ; 335 : 863-864.\*

17. PSATY BM et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997 ; 277 : 739-745.
18. ROBERTSON J Ian S, in *Clinical Trials in Cardiology* 115-160, Pitt, Julian, Pocock Editors. Saunders 1997.\*
19. AMERY A. et al. Mortality and morbidity results from the european working party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet*, 1985 ; 1349-1354.
20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA*, 1991 ; 265 : 3255-3264.
21. MRC working party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults : principal results. *BMJ*, 1992 ; 304 : 405-412.
22. NEATON JD et al. Treatment of mid hypertension study. Final results (TOMHS). *JAMA*, 1993 ; 270 : 713-724.
23. LIEBSON PR et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation*, 1995 ; 91 : 698-706.
24. DAHLOF B. Regression of left ventricular hypertrophy – Are there differences between antihypertensive agents ? *Cardiology*, 1992 ; 81 : 307-315.
25. SISCOVICK D.S. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Engl. J. Med*, 1994 ; 330 : 1852-1857.
26. WARRAN J et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch. Inter. Med*. 1991 ; 151 : 1350-1352.
27. CURB JD et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease. Risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA*, 1996 ; 276 : 1886-1892.
28. COOPE J, WARRENDER TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J*, 1986 ; 293 : 1145-1151.
29. DAHLÖF B, LINDHOLM LH, HANSSON L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. (STOP – Hypertension). *Lancet* 1991 ; 338 : 1281-1285.
30. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults : principal results. *Br med J* 1992 ; 304 : 405-412.
31. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol : The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertension* 1985 ; 3 : 379-392.
32. WILHELMSEN L et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men : main results from the HAPPY Trial. *J Hypertension* 1987 ; 5 : 561-572.
33. WILKSTRAND J et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality Results from the MAPHY Study. *JAMA* 1988 ; 259 : 1976-1982.

34. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ* 1998 ; 317 : 713-720.
35. HANSSON L, for the BBB study groups. The effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side effects, morbidity and mortality in « well treated » hypertensive patients. *Blood Press* 1994 ; 39 : 248-254.
36. HANSSON L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-1762.
37. STAESSEN J A et al. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997 ; 350 : 757-764.
38. HANSSON et al. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 611-616.
39. GONG L et al. Shanghai Trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996 ; 14 : 1237-1245.
40. GARG et al for the Collaborative Group on ACE Inhibitors Trials. Overview of randomized trials on angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995 ; 273 : 1450-1456.
41. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998 ; 97 : 2202-2212.
42. LEWI EJ et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-1462.
43. ESTACIO RO et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 645-652.
44. TATTI P et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 597-603.
45. MATERSON BJ et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 914-921.
46. PHILIPP T et al. Double-blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment : results of the HANE study. *BMJ* 1997 ; 315 : 154-159.
47. GOOTDIENER JS et al. Effects of drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. *Circulation* 1997 ; 95 : 2007-2014.
48. SCHLAICH MP et al. Hypertrophy and its regression : pathophysiology and therapeutic approach. Focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1998 ; 11 : 1394-1404.

49. MOORE MA, EPSTEIN M. Current strategies for management of hypertensive renal disease. *Arch Intern Med* 159 :23-28, 1999.
50. GIATRAS I, IAU J, LEVEY AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 127 :337-345, 1997.
51. LIU L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 1823-1829.
52. SCHMIEDER RF, SCHLAICH MP, LINGBEIL AU et al : Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double blind studies until december 1996) – *Nephrol. Dial. Transplant* 1998 ; 13 : 564-569.
53. SALVETTI A, MATTEI P, SUDANO I : Renal protection and antihypertensive drugs Current status – *Drugs* 1999 ; 57 : 665-693.
54. GROSSMAN E, MESSERLI FH. Effects of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate and blood pressure. *Am J. Cardiol.* 1997 ; 80 : 1453-1458.
55. AD HOC SUBCOMMITTEE OF THE LIAISON COMMITTEE OF THE WORLD HEALTH ORGANISATION AND THERE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J. Hypertens.* 1997 ; 15 : 105-115.
56. PSATY BM et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive therapies. *JAMA* 1995 ; 274 : 620-625.
57. ALDERMAN MH et al. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997 ; 349 : 594-598.
58. MICHELS KB et al. Prospective study of calcium channel blocker use, cardiovascular disease, and total mortality among hypertensive women. The Nurses' Health Study. *Circulation* 1998 ; 97 : 1540-1548.
59. PICKERING Th, White-coat hypertension : time for action. *Circulation* 1998 ; 1997 : 1834-1436.\*
60. PICKERING TH, COATS A., MAILLON JM, MANCIA G, VERDECCHIA P. Blood pressure monitoring. Task Force V : White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999 Dec ; 4 (6) : 333-341.\*
61. FURBERG CD et al in *Evidence Based Cardiology*. Yusuf et al Editors BMJ books 1998
62. JÖNSSON B, JOHANNESSON M. Cost benefit of treating hypertension. *Clin. Exper. Hypertension* 1999 ; 21 : 987-997.
63. ZANCHETTI A, MANCIA G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996 ; 14 : 809-811.\*

64. The GISEN Group Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997 ; 349 : 1857-63.
65. Piero Ruggenenti et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. Lancet 1999 ; 354 : 359.
66. The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N. Engl. J. Med. 2000 ; 342 : 145.
67. The HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000 ; 355 : 253.
68. Kaplan NM. Clinical Hypertension ( Seventh Ed.) WILLIAMS & WILKINS

\* Referenties aangebracht door de Jury.