

Consensusvergadering

6 mei 2004

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Doelmatige behandeling van gecompliceerde hypertensie

Promotor

De Heer R. DEMOTTE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: P. BAEYENS, M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, L. VAN BORTEL, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: P. VAN DE BORNE en P. VAN DER NIEPEN

Leden: P. CHEVALIER, M. KORNITZER, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED en J. VOISEY

RIZIV: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Bibliografiegroep

Vakgroep Huisartsgeneeskunde
Universiteit Antwerpen

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

6 mei 2004

Doelmatige behandeling van gecompliceerde hypertensie

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Vakgroep Huisartsgeneeskunde - Universiteit Antwerpen), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen").

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Peter Dieleman (huisarts)
Marcel Kornitzer (specialist) Voorzitter
Ivan Leunckens (huisarts) Vice-voorzitter
Fabienne Mestrez (specialist)
Philip Thibaut (huisarts)
Sylva Van Imschoot (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Heidi Goethals
Christine Petit

Vertegenwoordigers apothekers

Marleen Haems
Pascal Peeters

Vertegenwoordiger verpleegkundigen

An Van Wesenbeeck
Carine Verbelen

Vertegenwoordiger publiek

Jean-Pierre Willaert

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen van 6 en 7 mei 2004

Johan De Haes
André De Swaef

Voorwoord

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

De huidige consensusvergadering, de elfde in de reeks, is gewijd aan de behandeling van gecompliceerde hypertensie. In 1999 vond reeds een eerste vergadering plaats rond het thema hypertensie. De bedoeling van de huidige vergadering is niet alleen een actualisering te brengen van de besluiten van de toenmalige consensus, maar heeft tevens een andere focus. Het organisatiecomité heeft verkozen om gespecialiseerde onderwerpen, zoals hypertensie tijdens de zwangerschap, niet te bespreken. De nadruk tijdens deze consensusvergadering zal gelegd worden op de op dit ogenblik belangrijke ziektebeelden die gepaard gaan met hypertensie, zoals diabetes, metabool syndroom, nierfalen, hartfalen, ischemisch hartlijden en cerebrovasculaire aandoeningen.

Een tweede reden voor de keuze van hypertensie tot onderwerp van deze consensusvergadering is de hoge kost van de antihypertensieve therapie. In het jaar 2003 besteedde de verzekering voor geneeskundige verzorging meer dan 330 miljoen euro aan de aflevering van antihypertensiva in de ambulante sector. De vergadering moet trachten een antwoord te formuleren op de vraag of deze uitgaven op een doelmatige wijze aangewend worden.

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op bepaalde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds is er een voorstelling door de deskundigen die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. Tenslotte vindt er een debat plaats waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid heeft om zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om zoveel mogelijk beschikbare evidentie terug te vinden in de consensusbesluiten door de jury opgesteld. Anderzijds garanderen de multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury conclusies die relevant zijn voor de klinische praktijk. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Inleiding

Op 6 mei 2003 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte-en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was "Doelmatige behandeling van gecompliceerde hypertensie".

In zijn voorbereidende vergadering heeft de jury gemeend dat de pathologieën, waaraan patiënten lijden samen met arteriële hypertensie en/of er vaak het gevolg van zijn, afzonderlijk dienden beschouwd te worden. Men moet uiteraard toegeven dat er een verstrengeling bestaat tussen deze verschillende aandoeningen. Men kan zich inderdaad een patiënt voorstellen met tegelijkertijd hypertensie, diabetes, coronair lijden en hartinsufficiëntie. De vraag naar "doelmatige behandeling van gecompliceerde hypertensie in de bevolking" betreft diabetes en metabool syndroom, nieraandoeningen, hartaandoeningen (met een onderscheid linkerventrikelhypertrofie, coronaire insufficiëntie en hartinsufficiëntie) en tenslotte ook cerebrovasculaire aandoeningen.

De jury heeft niettemin gemeend dat het afzonderlijk behandelen van de verschillende 'complicaties' logischer is. Het verslag geeft dus een antwoord op de 5 gestelde vragen, afzonderlijk voor diabetes, voor het metabool syndroom, voor nieraandoeningen, voor hartaandoeningen (linkerventrikelhypertrofie, coronaire insufficiëntie en hartinsufficiëntie) en voor cerebrovasculaire aandoeningen.

1. Is het mogelijk om voor met "... " gecompliceerde hypertensie een raming te maken zowel van de epidemiologische als van de medische en sociale impact in de Belgische bevolking?
2. Wat zijn de prioritare doelstellingen bij de behandeling van een patiënt met "... " gecompliceerde hypertensie?
3. Wat zijn de aanbevolen behandelingen (farmacologisch en niet-farmacologisch) voor een patiënt met "... " hypertensie?
4. Welke combinaties van therapeutische klassen kunnen gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met "... " gecompliceerde hypertensie?
5. Wat zijn de belangrijkste nevenwerkingen en contra-indicaties van elke behandeling?

De jury besliste tevens vraag 1 en 2 afzonderlijk te beantwoorden en de antwoorden op vraag 3, 4 en 5 per pathologie te combineren.

Uit de belangrijke bibliografiestudie, die vooraf door een groep deskundigen gerealiseerd werd, blijkt dat er - ondanks het bestaan van talrijke gerandomiseerde klinische studies - slechts weinig studies zijn die zich specifiek richten tot de subgroep patiënten met arteriële hypertensie gecompliceerd met of nierinsufficiëntie, of hartinsufficiëntie, of stabiele angor, enz.

Waarschijnlijk kan men in post hoc analyses, uitgevoerd om de homogeniteit van de resultaten te bestuderen, subgroepen hypertensieven evalueren. Dit werd blijkbaar door de groep deskundigen niet nagekeken. Alleszins ligt het niveau van dergelijk post hoc wetenschappelijke bewijs wellicht iets onder het niveau II.

Bij het herbekijken van sommige klinische studies, aangebracht door de bibliografiegroep, heeft de jury kunnen vaststellen dat men in een aantal ervan een ad hoc subgroep kon terugvinden die voorwerp is van deze consensusconferentie.

Enkele voorbeelden:

1. "Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients"
The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (New Engl J of Med, januari 2000).
Bij de start hebben de auteurs 9.297 hoog risico patiënten (ofwel met vaatziekte, ofwel met diabetes én een andere cardiovasculaire risicofactor, maar zonder hartinsufficiëntie) gerandomiseerd. Het primaire eindpunt was heterogeen: myocardiinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculaire mortaliteit.
80% van de gerandomiseerde patiënten hebben een voorgeschiedenis van ischemische cardiopathie (tabel 1 in het artikel). Figuur 2 van datzelfde artikel toont een analyse per subgroep: al dan niet hypertensie bij de start. Zoals de figuur aantoont, is er geen heterogeniteit tussen beide groepen met een daling aan events van bijna 20% in de ramiprilgroep. Men kan ervan uit gaan dat het in de meeste gevallen gaat over patiënten met coronaire problemen én hypertensie.
2. "Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both"
Pfeffer et al. (New Engl J of Med, 13 november 2003).
Hier gaat het om een klinische studie waarin patiënten gerandomiseerd werden in een valsartan groep, een valsartan + captopril groep en een captopril groep met als primair eindpunt de totale mortaliteit.
Het betreft een populatie die een myocardiinfarct vertoonde, gecompliceerd met systolische linker ventrikel dysfunctie en/of hartinsufficiëntie. Eens te meer vindt men in figuur 3A en 3B van het artikel een subgroep die de homogeniteit test aan de hand van een systolische arteriële bloeddruk boven of onder de mediaan. De p-waarde van 0,26 toont aan dat er geen heterogeniteit is en dat in beide groepen er geen statistisch significant verschil is tussen valsartan en captopril (figuur 3A). Figuur 3B geeft ons een gecombineerd cardiovasculair eindpunt. Door de bloeddrukmediaan onderscheidt men subgroepen. Eens te meer merkt men dat de p-waarde van 0,71 geen heterogeniteit van respons aantoont.
3. "Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial".
Poole-Wilson P.A. et al. (The Lancet, 5 juli 2003)
Men randomiseerde 1.511 patiënten met chronisch hartfalen: de ene helft kreeg carvedilol, de andere metoprolol. Voor de totale groep observeert men een significante reductie van de totale mortaliteit in de carvedilol groep die standvastig is voor alle omschreven subgroepen.
Figuur 3 in dit artikel toont 3 groepen hypertensie: systolische arteriële bloeddruk <110 mmHg, 110-139 mmHg, ≥ 140 mmHg. Men stelt vast dat de Hazard Ratio in de 3 groepen respectievelijk 0,89, 0,89 en 0,71 bedraagt. Het is zelfs interessant te constateren dat in de groep 'hypertensie' de Hazard Ratio significant is, maar dat er geen heterogeniteit blijkt.
Men heeft dus te doen met een groep hypertensielijders met hartinsufficiëntie waarin carvedilol effectiever lijkt dan metoprolol.
4. "Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind placebo-controlled, multicentre trial (The EUROPA study). The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (The Lancet, 6 september 2003).
Men randomiseerde 12.218 patiënten met coronaire aandoening (ischemische cardiopathie). Men vergeleek perindopril (ACE-remmer) met placebo. De majeure events waren cardiovasculaire mortaliteit, myocardiinfarct of hartstilstand. Bij patiënten met 'stabiele ischemische cardiopathie zonder hartinsufficiëntie' verbetert perindopril significant de evolutie.
Figuur 3 in het artikel toont een homogeniteitstudie tussen de subgroep met hypertensie en de subgroep zonder hypertensie. Zoals men kan vaststellen is er in beide gevallen een sterke risicodaling in de perindoprilgroep versus de placebogroep: er is dus geen heterogeniteit.
We vinden hier dus een groep hypertensielijders met ischemische cardiopathie.

De jury beweert niet volledig geweest te zijn, maar deze voorbeelden tonen duidelijk aan dat men doorheen analyses van subgroepen, vooraf voorzien om de homogeniteit van de resultaten uit te testen, patiënten kan vinden die voor deze consensusconferentie interessant zijn.

Toch kan de jury, voor bepaalde aandoeningen, een niveau van evidentie I b tot II weerhouden.

Tenslotte wil de jury, in deze inleiding, doen opmerken dat sommige deskundigen zich, binnen het kader van hun onderwerp en expertise, niet gebogen hebben over vraag 1: "een raming te maken zowel van de epidemiologie als van de medische en sociale impact in de Belgische bevolking". In het verslag zullen dus, naargelang de besproken pathologie, verschillen zijn in de antwoorden op deze vraag. Dit in functie van de Belgische gegevens die de expert al dan niet aangaf over prevalentie, incidentie, eventueel over sterftcijfer en in fine over de medische impact en de sociale kost van de pathologie die arteriële hypertensie compliceerde.

Het leek evident dat het de jury niet toekwam zich te substitueren aan de expert en een eventuele bibliografiestudie uit te voeren betreffende het antwoord op de vraag waar deze gegevens ontbraken (vaststelling van ontbreken).

Na vaststellen van dit tekort lijkt het de jury wenselijk, bij het voorbereiden van volgende consensusconferenties - naast clinici - epidemiologen en gezondheidseconomen te betrekken. Zij kunnen Belgische of buitenlandse descriptieve en analytische gegevens voorstellen en nakijken. Eventueel kan dit leiden tot een schatting van de financiële en de sociale kost van betrokken pathologie.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie ¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 6 mei 2004. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgend rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

2. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

Niveau van bewijskracht I a: 1 of verschillende meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT's (Randomised Controlled Trials) van voldoende kwaliteit.

Niveau van bewijskracht I b: 1 RCT van voldoende kwaliteit.

Niveau van bewijskracht II: Meta-analyses of RCT's van onvoldoende kwaliteit of met tegenstrijdige resultaten, andere studies dan RCT's (cohorten, case-studies, casussen) op basis van de evaluatie van de kwaliteit van de gegevens door de jury of de deskundigen.

Niveau van bewijskracht III: Opnies van deskundigen gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van deskundigen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

3. Overzicht van de vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

Vraag 1

Is het mogelijk om voor gecompliceerde hypertensie een raming te maken zowel van de epidemiologie als van de medische en sociale impact in de Belgische bevolking? Deze vraag wordt gesteld voor:

- diabetes
- nieraandoeningen
- cardiovasculaire aandoeningen (linkerventrikelhypertrofie, hartinsufficiëntie en coronaire insufficiëntie)
- cerebrovasculaire aandoeningen

Vraag 2

Wat zijn de prioritaire doelstellingen bij de behandeling van een patiënt met gecompliceerde hypertensie? Deze vraag wordt gesteld voor:

- diabetes
- nieraandoeningen
- cardiovasculaire aandoeningen (linkerventrikelhypertrofie, hartinsufficiëntie en coronaire insufficiëntie)
- cerebrovasculaire aandoeningen

Vraag 3

Wat zijn de aanbevolen behandelingen (farmacologisch en niet-farmacologisch) voor een patiënt met gecompliceerde hypertensie. Deze vraag wordt gesteld voor:

- diabetes
- nieraandoeningen
- cardiovasculaire aandoeningen (linkerventrikelhypertrofie, hartinsufficiëntie en coronaire insufficiëntie)
- cerebrovasculaire aandoeningen

Vraag 4

Welke combinaties van therapeutische klassen kunnen gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met gecompliceerde hypertensie. Deze vraag wordt gesteld voor:

- diabetes
- nieraandoeningen
- cardiovasculaire aandoeningen (linkerventrikelhypertrofie, hartinsufficiëntie en coronaire insufficiëntie)
- cerebrovasculaire aandoeningen

Vraag 5

- Wat zijn de belangrijkste nevenwerkingen en contra-indicaties van elke behandeling?

Besluiten

1. De kostprijs van antihypertensieve geneesmiddelen

Deskundige: A. De Swaef (RIZIV)

De expert toont ons de evolutie van antihypertensieve medicatie in de ambulante sector in België.

De jury doet opmerken dat deze 'antihypertensieve medicatie' andere gunstige effecten heeft, die hun voorschrijven rechtvaardigt voor andere redenen: ischemische cardiopathie, acuut myocardinfarct, hartinsufficiëntie, ritmestoornissen.

Dit geldt zowel voor bètablokkers, voor diuretica, voor ACE-remmers als voor calciumantagonisten.

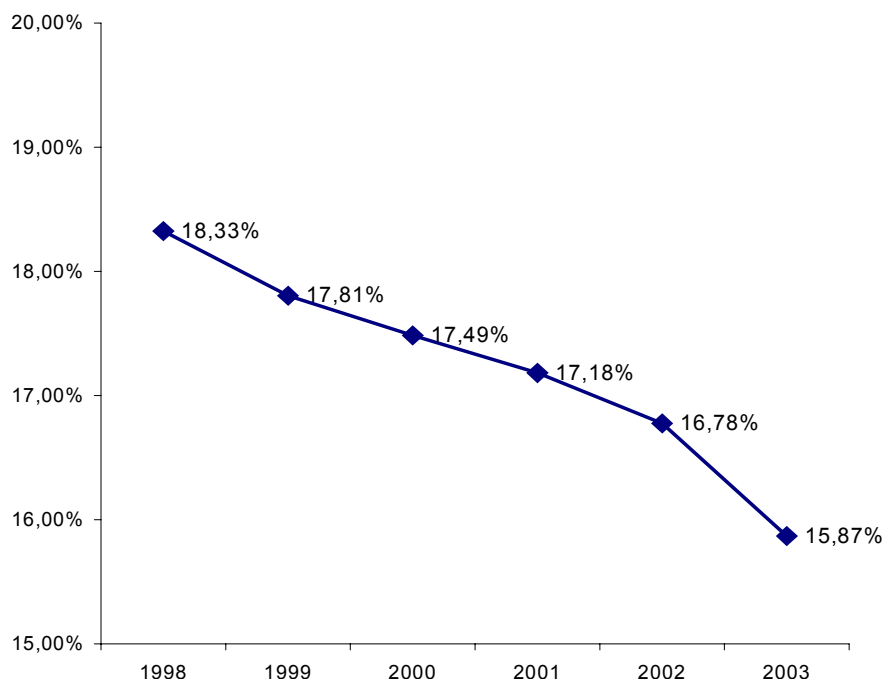
Deze antihypertensieve medicatie valt onder categorie C (cardiovasculair systeem; omvat antihypertensiva en hypolipemiërende producten). Zij vertegenwoordigt 27,3 % van de netto-uitgaven voor geneesmiddelen. Binnen de terugbetaalbare geneesmiddelen vormt deze ATC klasse C medicatie de hoogste uitgavenpost.

Anderzijds toont hij aan dat er tussen 1998 en 2003 een onkostenstijging is voor deze 'antihypertensiva' van 267.222.000 naar 333.256.000 euro.

Daarentegen betekent dit een proportionele onkostendaling van 18,33 naar 15,87 %.

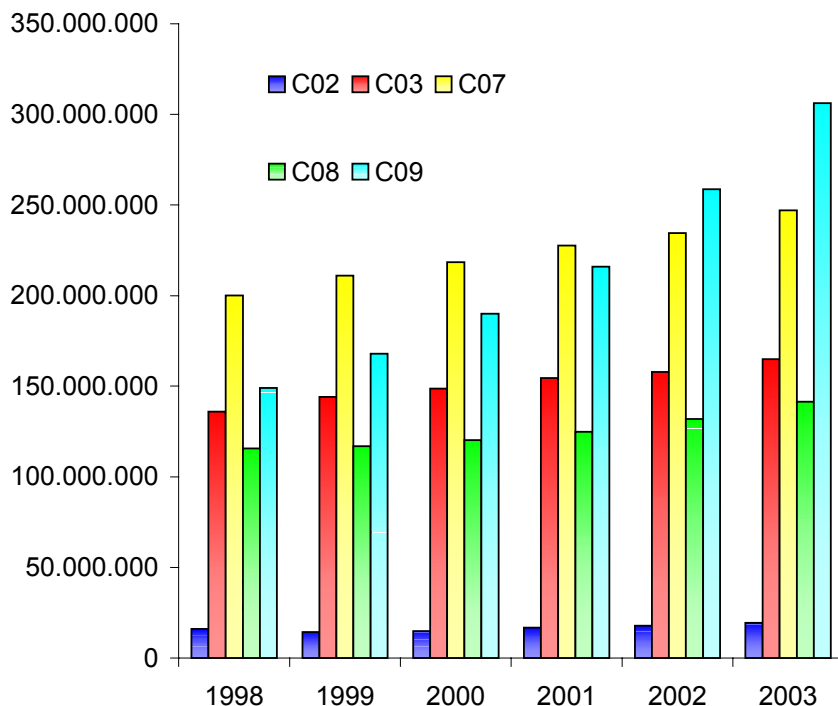
In nominale waarde is er een stijging met 25% (te vergelijken met een nominale toename met 44% voor de totale terugbetaling van ambulante geneesmiddelen tussen 1998 en 2003) (figuur 1).

Figuur 1: aandeel van middelen gebruikt bij hypertensie in de totale uitgaven.



Deze vermindering in procenten kan slechts gedeeltelijk uitgelegd worden doordat de hypolipemiërende stoffen eveneens opgenomen werden in categorie C (cardiovasculair systeem) (figuur 2). Ook de opkomst aan de generieken en het invoeren van de referentiet terugbetaling spelen hierbij een rol.

Figuur 2: evolutie van het aantal DDD binnen de ATC-klasse C



In 1998 werden de bètablokkers het meest gebruikt, gevolgd door ACE-remmers, diuretica en minst gebruikt de calciumantagonisten.

In 2003 wordt deze volgorde omgedraaid met ACE-remmers (+ sartanen, die in dezelfde ATC klasse C09 'zitten') op kop, gevolgd door bètablokkers, diuretica en onderaan de calciumantagonisten (de evolutie wordt uitgedrukt in DDD)

Meer informatie over deze cijfers kan de lezer vinden op de RIZV website: <http://www.riziv.fgov.be>

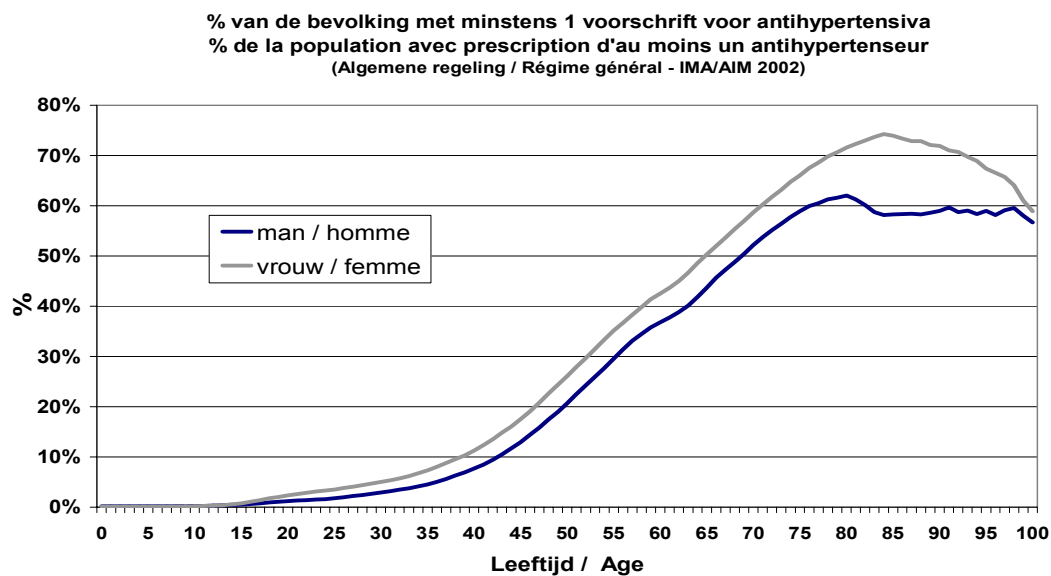
2. Geneesmiddelencombinaties gebruikt bij hypertensie

Deskundigen: M. Boutsen, J. Diels (IMA)

Uit de Farmanet gegevens (over voorgeschreven terugbetaalde geneesmiddelen, afgeleverd door extramurale officina's) verzameld door de mutualiteiten, en gegroepeerd door het IMA (Inter Mutualistisch Agentschap) kunnen heel wat cijfers bekomen worden die ook de individuele arts kunnen interesseren.

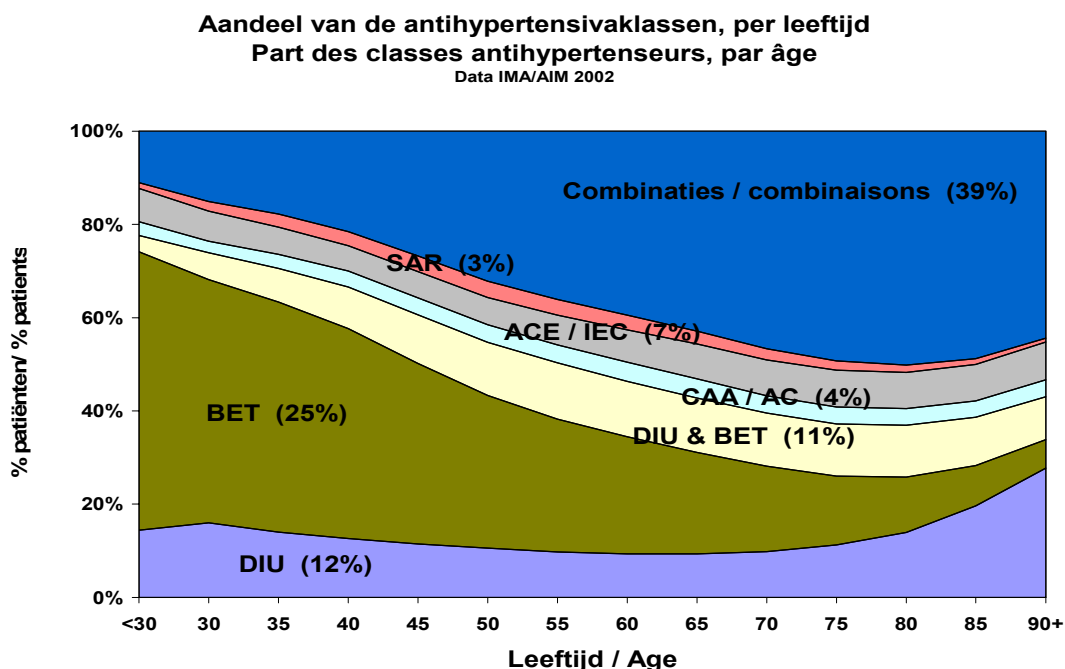
In eerste instantie dat een groot aantal verzekerden zich 'antihypertensiva' aanschaffen. In het jaar 2002 waren er 9.100.000 verzekerden in het stelsel van de verplichte verzekering. Hiervan kregen 1.825.000 personen (of 20%) een 'antihypertensivum'. Het gaat hier om een volume van 720.700.000 DDD en een kostprijs van 384.260.000 euro. De afgeleverde voorschriften nemen toe met de leeftijd: tussen 30 en 40 jaar 10%, boven 75 jaar 70% van de verzekerden.

Figuur 3



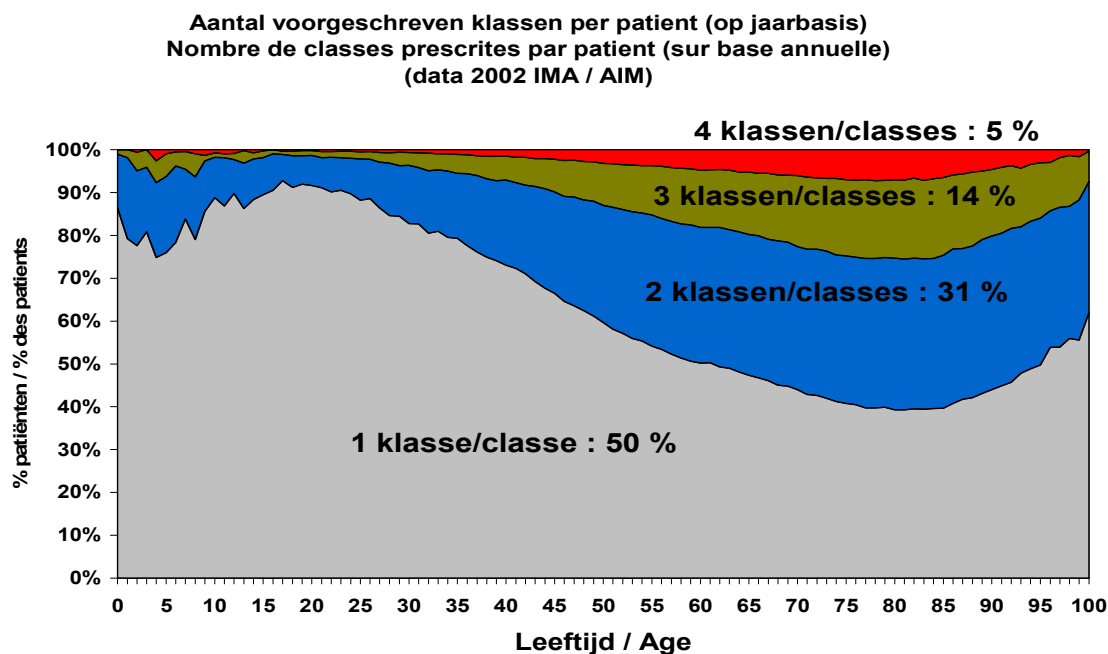
Ten tweede zijn deze gegevens ook interessant over de verdeling tussen de verschillende klassen antihypertensiva.

Figuur 4



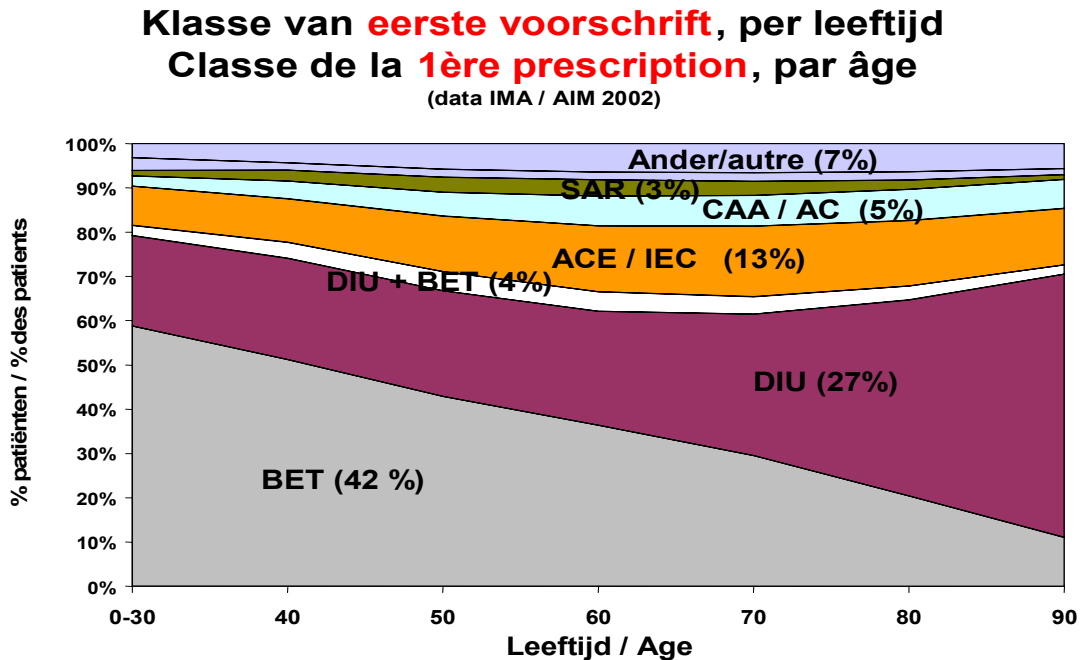
Ongeveer 47% kreeg enkel een diureticum en/of een bètablokker, 26% kreeg een ACE-remmer, waarvan 7% in monotherapie, 13% een sartaan (3% in monotherapie) en 20% een calciumantagonist (4% in monotherapie). De combinatie van verschillende antihypertensiva neemt toe tot 80 jaar en vermindert na deze leeftijd. Dit blijkt eveneens uit onderstaande tabel.

Figuur 5



Ook blijkt een grote variatie in het gebruik van deze geneesmiddelen, zelfs bij een 'eerste voorschrift'.

Figuur 6



Na standaardisatie volgens leeftijd en geslacht van patiënten vindt men een grote interartsvariabiliteit zowel betreffende het aantal behandelde patiënten als de keuze van preparaten.

Gezien diagnoses en indicaties niet gekend zijn, is het onduidelijk in hoeverre deze variatie te maken heeft met de morbiditeit van de behandelde patiënten: ongecompliceerde hypertensie, gecompliceerde hypertensie, andere cardiovasculaire aandoening, niet cardiovasculaire aandoening. Ook praktischelementen en patiëntelevens spelen een rol bij deze interartsvariabiliteit.

Pluspunt voor het bestaan van deze gegevens is dat, dank zij het gebruik ervan in de feedback, georganiseerd door de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie en uitgewerkt door het Kwaliteitsplatform, de individuele arts zijn gegevens kan vernemen. Hij kan ze vergelijken met deze van zijn LOK, van zijn arrondissement en nationaal. Vooral de bespreking ervan met zijn 'peers' in de LOK's kan nuttig zijn.

Om ten volle deze gegevens te kunnen benutten en de aanpak van hypertensie bij zijn patiënten te kunnen optimaliseren, heeft de individuele arts (en de LOK) nood aan eenvoudige richtlijnen. In sommige materies bestaat duidelijk aangetoonde evidentie. In andere niet en dan is een brede consensus noodzakelijk. Het is deze consensus die dit juryverslag wil brengen in het voordeel van patiënt en maatschappij.

3. Hypertensie en metabool syndroom, type 1 en type 2 diabetes

Deskundigen: A. Scheen, R. Lins

3.1. *Is het mogelijk om voor 'met diabetes gecompliceerde' hypertensie een raming te maken zowel van de epidemiologie als van de medische en sociale impact in de Belgische bevolking?*

Volgens schattingen, aangehaald tijdens de consensusconferentie, zou ongeveer 4% van de Belgische bevolking lijden aan type 2 diabetes en 0,4% aan type 1 diabetes.

3.1.1. Hypertensie is een frequent probleem bij diabetespatiënten.

- Type 1 diabetes:
 - Na 10 jaar vertonen 1,5%, na 20 jaar 33% en na 40 jaar 70% hypertensie.
 - Er bestaat een directe relatie tussen hypertensie – diabetische nefropathie:
 - Hypertensie blijft relatief zeldzaam zolang er geen nierlijden ontstaat.
 - De bloeddruk begint meestal te stijgen 3 jaar na het optreden van microalbuminurie.
 - Uiteindelijk is hypertensie aanwezig
 - bij 15 tot 25% van alle patiënten met microalbuminurie
 - en 75 tot 85% van deze met diabetische nefropathie.
- Type 2 diabetes:
 - > 1/3 is hypertensief op het ogenblik van de diagnose, 1/2 voor het verschijnen van microalbuminurie.
 - De hypertensie is sterk geassocieerd met overgewicht.
- De hypertensiepopulatie vertoont een sterk verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.
- Diabetische nefropathie begint met microalbuminurie. Nefropathie komt het meest voor in geval van slechte metabole controle of bij combinatie diabetes / hypertensie.
- In de groep patiënten met diabetische nefropathie en hypertensie is het cardiovasculaire risico opvallend hoger.

3.1.2. Hypertensie komt frequent voor in het kader van het metabool syndroom

- **Definities 'Metabool syndroom'**
 - Andere benamingen: syndroom X (Reaven, 1988), insulinoresistentie, cardiovasculair metabool syndroom
- 1. Definitie **WHO**: verminderde glucosetolerantie (evt. diabetes) en hyperinsulinisme (nuchter bepaald) met daarbij minstens twee van de volgende kenmerken:
 1. Centrale obesitas
 - of overgewicht ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
 - of een verhouding buikomtrek / heupomtrek
 - > 0,90 voor mannen
 - en > 0,85 voor vrouwen
 2. Arteriële hypertensie
 - of onder antihypertensieve behandeling zijn
 - of een verhoogde bloeddruk van $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ vertonen
 3. Dyslipidemie,
 - een verhoogde triglyceridemie: $> 150 \text{ mg/dL}$ ($1,7 \text{ mmol/L}$) (nuchter)
 - een verlaagd HDL:
 - < 35 mg/dL ($0,9 \text{ mmol/L}$) voor mannen
 - < 40 mg/dL (1 mmol/L) voor vrouwen
 4. Microalbuminurie excretie: $\geq 20\mu\text{g/min}$

Bezwaren bij deze definitie:

- verhouding buikomtrek /heupomtrek te vervangen door buikomtrek
- nuchtere insulinebepaling is geen eerstelijns onderzoek waarvoor standaardisatie ontbreekt
- betekenis van microalbuminurie in dit syndroom wordt betwist

2. Definitie **NCEP-ATP III**: minstens 3 van de 5 volgende risicofactoren:

1. Abdominale obesitas:
buikomtrek > 102 cm bij mannen
en > 88 cm bij vrouwen
2. Nuchtere hypertriglyceridemie ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
2. HDL cholesterol
< 40 mg/dL (1 mmol/L) bij mannen
en < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) bij vrouwen
4. Een bloeddruk ≥ 130 / ≥ 85 mmHg
5. Een nuchtere glycemie ≥ 110 mg/dL

Opmerkingen bij deze definitie:

- houdt geen rekening met insulinemie of gevoeligheid aan insuline
- is praktisch bruikbaar in de dagelijkse praktijk
- momenteel is het 'relatief gewicht' van deze 5 risicofactoren als cardiovasculair risico niet duidelijk bepaald
- werd door de European Task Force voor preventie van cardiovasculaire aandoeningen weerhouden.

- **Oorsprong 'metabool syndroom': genetische en omgevingsgebonden factoren:**

Genetische factoren: 25% van de bevolking vertoont verminderde gevoeligheid voor insuline, wellicht polygenetisch.

Omgevingsgebonden factoren zijn:

- Tekort aan fysieke inspanningen
- Voeding
Te calorierijk
Te hoog vetgehalte, vooral verzadigd vet
- Overgewicht, te veel abdominaal vet
- Roken
- Stress (verhoogde insulineresistentie)
- (matig alcoholgebruik (2 tot 3 glazen per dag) lijkt gunstig)

- **Prevalentie van het metabool syndroom**

- Volwassen Amerikaanse populatie

Volgens de NCEP-ATP III criteria:

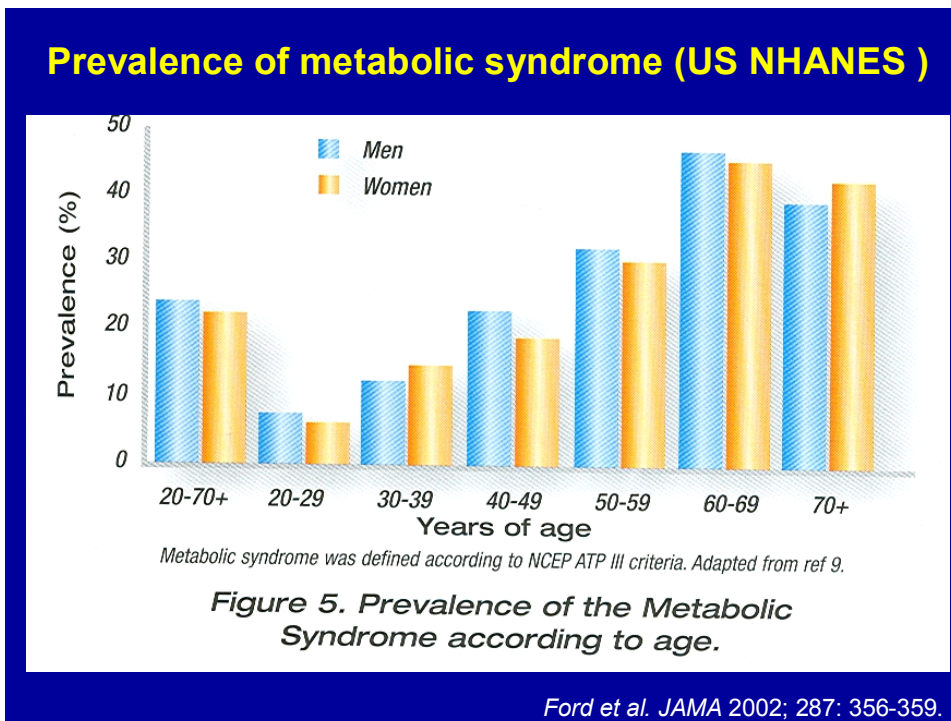
- 21.8% van de volwassen populatie
- neemt toe met de leeftijd,
van 6,7% tussen 20 en 29 jaar
naar 43,5% tussen 60 en 69 jaar
- mannen: 24,0%
- vrouwen: 23,4 %

Volgens WHO criteria:

- mannen: 23,9%
- vrouwen: 25,1%

(86,2% concordantie tussen beide definities)

Figuur 7: Prevalentie van het metabool syndroom



- Franse studie (DESIR)
Volgens NCEP-ATP III criteria
 - 10% van de mannen
 - 7% van de vrouwen
 - per leeftijdsklasse is de frequentie in Frankrijk 2,5 maal kleiner dan in de Verenigde Staten; daarenboven wordt het verschil groter met de leeftijd
- Cohortstudie in 8 Europese landen (niet in België) (The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR))
Volgens WHO criteria
 - Mannen:
 - 14% onder 40 jaar,
 - 23% tussen 40 en 55 jaar,
 - 41% boven 55 jaar
 - Vrouwen:
 - 4% onder 40 jaar,
 - 13% tussen 40 en 55 jaar,
 - 26% boven 55 jaar
 - Naargelang het land, in de leeftijdsklasse tussen 40 en 55 jaar
 - bij 7 tot 36% van de mannen,
 - tussen 5 en 22% van de vrouwen

- **Obesitas neemt toe in alle landen, ook in België**

BELSTRESS studie (16.307 mannen en 5.049 vrouwen tussen 35 en 59 jaar)

Overgewicht (BMI tussen 25 en 29,9 kg/m²) bij

49% van de mannen

28% van de vrouwen

Obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) bij

14% van de mannen

13% van de vrouwen

Buikomtrek (> 94 cm bij mannen of 80 cm bij vrouwen) bij

49% van de mannen

47% van de vrouwen

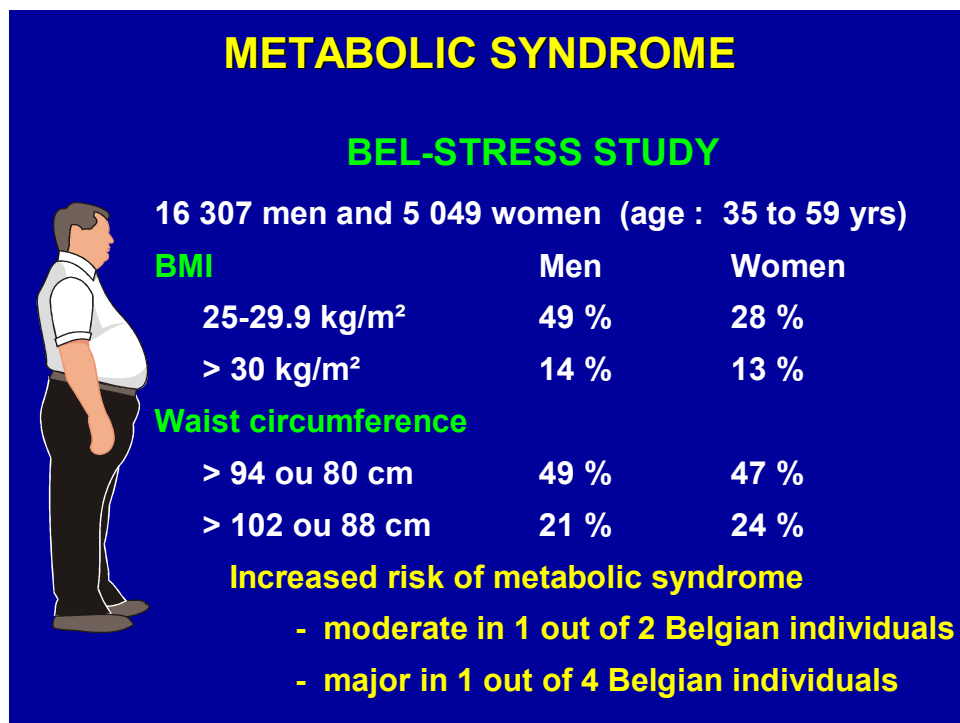
Buikomtrek (> 102 cm bij mannen en > 88 cm bij vrouwen) bij

21% van de mannen

24% van de vrouwen

Conclusie:

- verhoogd risico bij > 50% van de volwassen Belgen wegens overgewicht of obesitas of een verhoogde buikomtrek
- verhoogd risico op ontwikkelen van metabool syndroom wellicht bij 25% van de individuen.



OCAPI (1000 type 2 diabetes patiënten door specialisten gevolgd)

Bij 63% metabool syndroom volgens NCEP-ATP III criteria

< 10% bereiken de streefwaarden voor bloeddruk en lipiden volgens NCEP-ATP III criteria

Euroaspire II (Belgische patiënten opgenomen voor ernstige cardiale ischemische aandoeningen)

52% vertonen overgewicht, > 27% obesitas

samen vertonen bijna 80% van de patiënten een verhoogd gewicht

80% buikomtrek > 94 cm (mannen) of > 80 cm (vrouwen)

Een erg onrustwekkende vaststelling is dat, aanvankelijk in de Verenigde Staten, nu ook meer en meer in Europa, **de frequentie van metabool syndroom**, vroeger zeldzaam bij kinderen en adolescenten, toeneemt in deze groep. De gevolgen hiervan op de volksgezondheid kan men zich voorstellen. Preventieve maatregelen dienen dan ook dringend genomen te worden, vooral bij jongeren.

Vanuit epidemiologisch standpunt bestaat er een nauw verband tussen insulineresistentie en arteriële hypertensie.

- Personen met metabool syndroom, zonder overgewicht vertonen tegelijkertijd arteriële hypertensie en insulineresistentie.
- Hypertensiepatiënten hebben, in vergelijking met normotensieven, een sterk verhoogd risico op type 2 diabetes, waarin insulineresistentie een grote rol speelt, te ontwikkelen
- Microalbuminurie wordt vaak gezien bij hypertensieven, kan het ontstaan van type 2 diabetes voorafgaan en is alleszins een risicomarker om later diabetes te ontwikkelen.
- Bij 91% van de behandelde hypertensieve personen komt een andere marker voor het metabool syndroom voor.
- Sommige studies tonen aan dat hypertensie optreedt na de eerste tekenen van het metabool syndroom (en dus van hyperinsulinisme). Andere studie tonen aan dat hypertensie optreedt voor andere tekenen van metabool syndroom, o.a. diabetes. Het blijft een punt van discussie welk van beiden het *primum movens* is.

Alle afwijkingen die voorkomen binnen het metabool syndroom vormen afzonderlijke risicofactoren

- waardoor het globale cardiovasculaire risico sterk stijgt

Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk factor Study (Finland)

Bij mannen met metabool syndroom (volgens WHO én NCEP-ATP III criteria) is het relatieve risico op overlijden door coronaire aandoeningen 2,9 in vergelijking met mannen zonder metabool syndroom, na correctie voor conventionele cardiovasculaire risicofactoren.

Relatief risico op cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit: 2,6 en 1,9 volgens WHO criteria en iets minder hoog volgens NCEP-ATP III criteria.

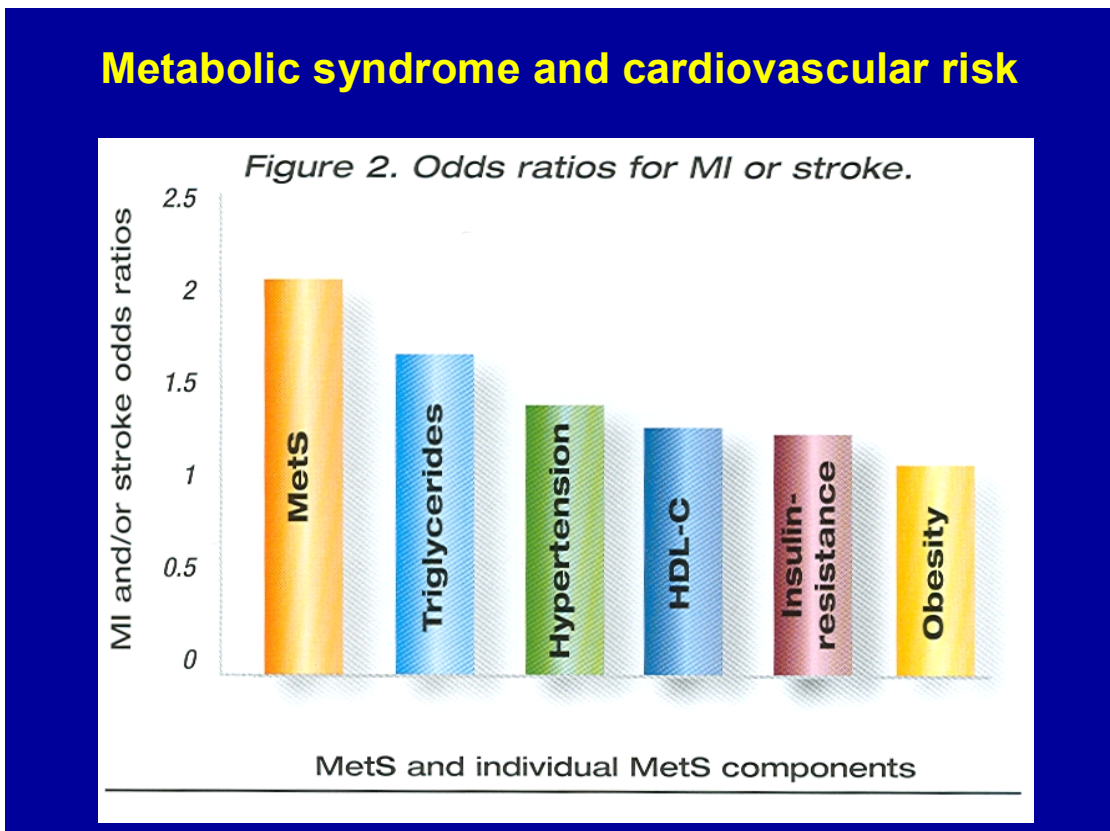
Botnia Study (Finland)

Bij mannen en vrouwen wordt het risico van ischemische hartaandoening en cerebrale trombose met 3 vermenigvuldigd in aanwezigheid van het metabool syndroom.

Bij personen met metabool syndroom bedroeg de cardiovasculaire mortaliteit 12%. Bij personen zonder metabool syndroom 2,2% ($p < 0,001$)

Microalbuminurie gaf het hoogste relatieve risico op cardiovasculaire mortaliteit: RR: 2,8 ($p = 0,002$) (NB: microalbuminurie als criterium komt enkel voor in de WHO criteria, niet in de NCEP-ATP III criteria)

- De vraag welke van de verschillende factoren binnen het metabool syndroom het meest de cardiovasculaire morbi-mortaliteit beïnvloedt is nog steeds niet beantwoord. Het gewicht van arteriële hypertensie is onvoldoende gekend en zou kunnen variëren van de ene bevolkingsgroep tot een andere: ras, geslacht, leeftijd, al dan niet diabetes,



Uit deze grafiek blijkt dat het metabool syndroom een belangrijke cardiovasculaire risicofactor is. Ook de verschillende risicofactoren binnen het metabool syndroom houden elk afzonderlijk een groot risico in.

Tevens blijkt dat het cardiovasculaire risico van het metabool syndroom in feite kleiner blijft dan de optelsom van het risico van zijn verschillende componenten zou doen vermoeden.

3.2. Wat zijn de prioritaire doelstellingen bij de behandeling van een patiënt met 'met diabetes gecompliceerde' hypertensie?

Vroegtijdige behandeling van hypertensie is bijzonder belangrijk bij diabetespatiënten om welbepaalde aandoeningen te voorkomen:

- cardiovasculaire aandoeningen
- progressie van nierlijden
- progressie van diabetes retinopathie
- cardiovasculaire en totale mortaliteit

Zowel uit de literatuurstudie als uit de voordrachten van de deskundigen blijkt dat hiertoe duidelijk lagere streefwaarden nodig zijn dan bij de behandeling van ongecompliceerde hypertensie (**niveau Ia**) namelijk:

130/80 mmHg

- < 130/80 mmHg bij alle diabetespatiënten, dus ook bij patiënten die nog niet hypertensief zijn (bloeddruk 130-139/80-89 mmHg).
- beste preventie (volgens UKPDS en HOT) bij systolische bloeddrukken < 120 mmHg.
- bij nierinsufficiëntie en proteïnurie > 1g/24 uur streefbloeddruk 125/75 mmHg.

Uit UKPDS blijkt dat elke 10 mmHg daling van de systolische BD een reductie geeft van:

- 12% van alle diabetescomplicaties,
- 15% voor diabetes gerelateerde mortaliteit,
- 11% voor myocardinfarct en
- 13% voor microvasculaire complicaties.

3.3. Wat zijn de aanbevolen behandeling (farmacologisch en niet-farmacologisch) voor een patiënt met 'met diabetes gecompliceerde hypertensie?

Welke combinaties van therapeutische klassen kunnen gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met 'met diabetes gecompliceerde' hypertensie?

Wat zijn de belangrijkste nevenwerkingen en contra-indicaties van elke behandeling?

3.3.1. Niet-farmacologische behandeling

De literatuurstudie leert ons niets op dit punt.

Alle deskundigen zijn het er over eens dat, bij diabetes, de behandeling van AHT alleszins ook dient te starten met aanpassingen in de levensstijl zoals:

- gewichtsreductie bij overgewicht
- regelmatige fysieke inspanningen
- natriumbeperking
- rookstop
- en beperking van alcoholgebruik

Toch dienen alle diabetespatiënten met bloeddrukken boven 130/80 mmHg als hoogrisico patiënten aanzien te worden. Daarom dient bij hen van bij het begin ook antihypertensieve medicatie gestart te worden.

Bij metabool syndroom

- is de basis van de behandeling het verbeteren van de levensstijl door
regelmatige lichaamsactiviteit
een gezonde voeding
rookstop
- zijn vooral bij jongeren deze hygiëno-diëtische maatregelen uiterst belangrijk.

- is bij overgewicht of obesitas gewichtsverlies essentieel, vooral een reductie van de abdominale vetmassa; uit verschillende studies blijkt dat 5 tot 10% gewichtsverlies reeds een significante verbetering van de risicomarkers van het metabool syndroom tot gevolg heeft.
- blijkt vermagering het minst van al effect te hebben op de bloeddruk; hoewel de bloeddruk flink daalt bij de beginfase van de vermagering, blijkt hij terug op te klimmen in de stabilisatiefase van het gewicht.

Figuur 9: overzicht van het effect van wijzigingen aan de levensstijl

<u>Intervention</u>	<u>Blood Pressure Effect</u>
Exercise	5-10 mm Hg (≥ 30 min ≥ 3 x/wk)
Weight reduction	1-2 mm Hg/Kg ↓
Alcohol intake reduction	1 mm Hg/drink/d ↓
Sodium intake reduction	1-3 mm Hg/40 mmol/d ↓
DASH diet	3-10 mm Hg ↓

Adapted from Cushman et al. Endocrine Practice 1997;3:106 & Sacks, et al. NEJM 2001;334:3

Uit deze figuur blijkt dat al deze niet-farmacologische interventies slechts een beperkt effect hebben op de bloeddruk. Het cumulatieve effect kan toch wel aanzienlijk zijn.

3.3.2. Farmacologische behandeling

3.3.2.1. Harde evidentie (niveau I a)

De literatuurstudie leert ons dat, wat betreft medicamenteuze behandeling van hypertensie bij diabetes, volgende evidentie terug te vinden is:

- Bloeddrukverlagend effect is ongeveer gelijk voor de verschillende klassen van geneesmiddelen.
- Bewijs van verminderen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bestaat voor:
 - ACE-remmers: ramipril, captopril, enalapril, fosinopril
 - Angiotensine II - antagonisten: losartan, irbesartan
 - Calciumantagonisten: nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine
 - β -blokkers: atenolol
 - Diuretica: co-amiloride, chloortalidon (**niveau I b**)
- Bij diabetespatiënten met nefropathie gaat de voorkeur naar een
 - ACE-remmer
captopril (type 1 diabetes)
ramipril (type 2 diabetes)
 - Of een angiotensine II - antagonist losartan of irbesartan (type 2 diabetes) omdat hiervoor bewezen is dat zij de progressie van nefropathie afremmen (**niveau I b**)
- Monotherapie is vaak onvoldoende waardoor combinatie vaak nodig is.

Voor de behandeling van hypertensie bij metabool syndroom heeft de bibliografiegroep geen enkele evidentie in de literatuur kunnen terugvinden.

3.3.2.2. Mening van de deskundigen

3.3.2.2.1. Aanpak van arteriële hypertensie bij diabetes zonder nierlijden

Uit de uiteenzettingen van de deskundigen onthoudt de jury dat farmacologische therapie efficiënt is om micro- en macrovasculaire complicaties af te remmen. Verschillende klassen van geneesmiddelen, ACE-remmers, angiotensine II - antagonisten, calciumantagonisten, diuretica en bètablokkers zijn uitgetest als eerste lijntherapie. Qua bloeddrukverlagend effect zijn ze gelijkwaardig. Welk, als initiële therapie, de voorkeur geniet hangt af van het profiel van de patiënt. Voor een stuk gaat het om een academische discussie gezien de meeste patiënten meerdere geneesmiddelen nodig hebben om de streefwaarden te bereiken.

Diuretica

- Zoutbeperking en diuretica zijn effectieve middelen ter behandeling van hypertensie bij diabetespatiënten, gedeeltelijk te verklaren door de neiging tot vochtretentie bij diabetes.
- Daarenboven versterkt de lichte volumecontractie het effect van ACE-remmers, doordat de renine en angiotensineproductie gestegen is.
- Ook zal de associatie met ACE-remmers de mogelijke ongunstige metabole effecten van diuretica beperken. In de ALLHAT studie vond men dat diuretica even goede bescherming gaven tegen coronair lijden en niet-fataal myocardinfarct zowel bij diabetici als bij niet-diabetici.
- Diuretica scoorden zelfs beter voor sommige cardiovasculaire aandoeningen dan amlodipine en lisinopril.
- Een lage dosis diuretica geeft een minimale stijging van de glycemie en leidt niet tot een verhoging in de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

β-blokkers

- Bètablokkers zijn effectief bij diabetici. Hun effect op verminderen van mortaliteit is duidelijk aangetoond post-infarct.
- Zij hebben metabole (neven)effecten. Zij kunnen de glucosetolerantie verminderen en de lipiden negatief beïnvloeden. Zij kunnen hypoglycemische symptomen maskeren.
- Zij kunnen ook een gewichtstoename veroorzaken
- In de UKPDS studie bleek atenolol evenwaardig aan captopril op bloeddruk en micro- en macrovasculaire complicaties. Wel was de drop-out in de atenololgroep groter wegens bijwerkingen zoals moeheid, impotentie, e.a.
- In de LIFE studie, waarin enkel patiënten met linkerventrikelhypertrofie opgenomen werden, was losartan superieur aan atenolol.
- Wel werd in de ARIC studie, bij niet-diabetici, een hoger risico op het ontwikkelen van diabetes vastgesteld met bètablokkers dan met andere middelen. Of deze klasse dan ook ongunstige effecten heeft op het glucosemetabolisme bij diabetespatiënten is echter onduidelijk.
- Op dit ogenblik dienen ze een belangrijke rol te spelen in de behandeling van deze groep patiënten.

ACE-remmers

Deze hebben in deze populatie heel wat voordelen:

- Zij verlagen de bloeddruk, doch zijn meestal onvoldoende als monotherapie.
- Behalve hoest en hyperkaliëmie bij nierinsufficiëntie zijn er weinig bijwerkingen.
- Zij zijn metabool neutraal (geen effecten op de lipiden).
- Zij verhogen de insulinegevoeligheid.
- Zij beschermen tegen de ontwikkeling van progressieve nefropathie bij type 1 diabetes en waarschijnlijk ook bij type 2, doch hiervoor ontbreken formele bewijzen.
- Zij vertragen waarschijnlijk de evolutie van diabetische nefropathie.

- Zij verminderen de incidentie van cardiovasculaire ziekten en mortaliteit bij diabetespatiënten met verhoogd cardiovasculair risico (=diabetes met één bijkomende risicofactor: hypertensie, totaal cholesterol > 200 mg/dL (5 mmol/L), laag HDL cholesterol, microalbuminurie, roken) zoals aangetoond in de micro-HOPE studie. Hoewel aanvankelijk gesuggereerd werd dat dit gunstige effect onafhankelijk is van de bloeddruk blijkt dit toch niet volledig bewezen.

Angiotensine II - antagonisten

- Het is waarschijnlijk dat de voordelen van de ACE-remmers ook toepasselijk zijn voor de klasse van de angiotensine II - antagonisten.
- In de LIFE studie kon aangetoond worden dat losartan t.o.v. atenolol een significante vermindering gaf in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in een hoogrisicogroep met diabetes (én linkerventrikelhypertrofie) zowel wat betreft de samengestelde eindpunten als wat betreft de cardiovasculaire mortaliteit.
- In IDNT en RENAAL kon dit voordeel alleen voor hospitalisatie voor hartfalen aangetoond worden, doch die studies hadden onvoldoende power om cardiovasculaire mortaliteitsgegevens op te brengen. Een recente meta-analyse van deze studies kon geen effect op de totale mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit aantonen.

Calciumantagonisten

- Calciumantagonisten zijn veilig en verminderen effectief de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met diabetes en hypertensie.
- Geen bijwerkingen op lipiden en koolhydratenmetabolisme.
- Voor niet-dihydropiridines stelt zich zeker geen probleem.
- Wat de dihydropiridines betreft toonden de initiële trials een verhoogd risico op cardiale incidenten in vergelijking met ACE-remmers. De HOT en de syst-EUR konden dit nadeel niet bevestigen. In de ALLHAT studie was er wel een verhoogde frequentie van hartfalen.
- Zij zijn geen eerste keus maar kunnen 'toegevoegd' worden.

Alfablokkers

- Omwille van de bijwerkingen als orthostatisme en ongunstige resultaten op het vlak van hartfalen in de ALLHAT studie, zijn deze middelen geen eerste keuze.
- Toch zijn ze even efficiënt op de bloeddruk als de andere klassen en nuttig in combinatietherapie.

3.3.2.2.2. Aanpak van arteriële hypertensie bij diabetes met nierlijden

Type 1 diabetes

- Het nut van ACE-remmers is aangetoond zowel bij beginnend nierlijden met alleen microalbuminurie als bij manifeste nefropathie.
- De grootste studie is de CAPTOPRIL-DIABETES studie, waarin 409 patiënten met manifest proteïnurie en een creatinine concentratie van maximaal 2,5 mg/dL op gerandomiseerde wijze behandeld werden met captopril of placebo. Na ongeveer 4 jaar hadden de patiënten in de captoprilgroep bij gelijke bloeddrukcontrole een tragere stijging van serumcreatinine en een kleinere kans op progressie tot eindstadium nierlijden of dood.
- In andere studies trad bij sommige patiënten, door agressieve controle van de bloeddruk in het bijzonder met ACE-remmers, vermindering van de proteïnurie op.
- Indien enkel microalbuminurie aanwezig is (=beginnend nierlijden) is zelfs remissie mogelijk.

Type 2 diabetes

Strikte bloeddrukcontrole is ongetwijfeld de bijzonderste factor.

Er zijn minder gegevens bekend over het nut van ACE-remmers bij patiënten met type 2 diabetes, doch het effect kan gelijkaardig zijn als bij type 1.

Er zijn meer gegevens bekend over angiotensine II - antagonisten.

- ACE-remmers
Verminderen de proteïnurie zowel bij normotensieve als bij hypertensieve diabetespatiënten. Er zijn slechts beperkte gegevens over de bescherming van de nierfunctie.

In de UKPDS en ABCD studie was er geen voordeel van ACE-remmers ten opzichte van een bètablokker of een calciumantagonist wat betreft progressie van nierlijden.

- Angiotensine II - antagonisten

Hebben duidelijk hun voordeel bewezen op het vlak van renoprotectie in twee grote studies bij type 2 diabetespatiënten met nefropathie: de Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) en de RENAAL studie.

Jammer genoeg werd in beide studies geen vergelijking gemaakt met ACE-remmers.

In de IDNT studie werden 1715 patiënten met nefropathie te wijten aan type 2 diabetes gerandomiseerd voor de behandeling met irbesartan (300 mg/dag), amlodipine (10 mg/dag) of placebo.

In de RENAAL studie werden 1513 patiënten met type 2 diabetes en nefropathie gerandomiseerd voor behandeling met losartan (start 50 mg, titratie tot 100 mg) of placebo, beide in associatie met conventionele antihypertensieve behandeling (zonder ACE-remmers)

In deze twee studies was er een significant verschil op het bereiken van gecombineerde eindpunten (verdubbeling van serumcreatinine, eindstadium nierlijden of dood door elke oorzaak). Deze verschillen konden niet verklaard worden door verschillen in bloeddruk tussen beide groepen.

In geen van beide studies kon echter een significante daling van de cardiovasculaire mortaliteit of de gecombineerde cardiovasculaire eindpunten aangetoond worden. Beide studies bevatten echter te weinig patiënten en zijn van te korte duur om deze effecten te kunnen aantonen.

- Calciumantagonisten van het dihydropiridine type

Hebben geen duidelijk voordeel bij type 2 diabetespatiënten.

Er was geen hogere frequentie van hartfalen in ALLHAT, doch geen nadelig effect op cardiale mortaliteit.

Deze groep, vooral de dihydropiridines zijn dan ook geen eerste keuze bij type 2 diabetes en nefropathie.

- De niet-dihydropiridines hebben dit effect op hartfalen niet en uit beperkte gegevens blijkt een gunstig effect op proteïnurie.

3.3.2.2.3. Aanpak van hypertensie bij metabool syndroom

Evidentie ontbreekt hier

In het kader van de behandeling van hypertensie bij metabool syndroom heeft de deskundige een interessante tabel voorgesteld waarin voordelen en nadelen van de verschillende antihypertensieve klassen aangehaald worden.

Tabel 1: Voor en nadelen van de verschillende klassen van antihypertensiva

Klasse	PRO	CONTRA
Diuretica	Vochtexcretie Doeltreffendheid (EBM) Lage kostprijs	Insulineresistentie Glucose-intolerantie Lipidenstoornissen
Bètablokkers	Myocardbescherming Doeltreffendheid (EBM)	Gewichtstoename Glucose-intolerantie Lipidenstoornissen
Calcium Antagonisten	Metabool neutraal	Sympathische reactie Oedeem
ACE-remmers/sartanen	Insulinegevoeligheid Preventie diabetes Bescherming nier/hart	Hoge kost
Alfablokkers	Insulinegevoeligheid Verbeterd lipidenprofiel	Hartfalen Geen EBM argumenten
Centraal Werkende	Verminderde sympathische activiteit	Geen EBM argumenten

Ook bij metabool syndroom is wellicht een combinatie van verschillende antihypertensiva noodzakelijk om de beoogde bloeddrukdaling te bereiken (of zo goed mogelijk te benaderen). De discussie, welke klasse in eerste instantie dient gebruikt te worden, heeft daarom wellicht weinig zin. Deze associatie dient alleszins best een thiazide diureticum te bevatten (liefst in lage dosis, om de metabole stoornissen, die gepaard gaan met insulineresistentie te vermijden). Een combinatie met een ACE-remmer (of een sartan) is wellicht interessant omwille van een synergistisch antihypertensief effect en omwille van de metabool gunstige en weefselbeschermende effecten van deze klasse.

3.3.2.2.4. Keuze van antihypertensiva

Algemeen

- De keuze van een antihypertensivum bij diabetespatiënten dient gebaseerd te zijn op preventie van cardiovasculaire aandoeningen en vertraging van de evolutie van nierlijden.
 - In ALLHAT, HOPE, EUROPA en LIFE hebben zowel de thiazide diuretica, als ACE-remmers en angiotensine II – antagonist bij diabetespatiënten met verhoogd risico hun nut in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen bewezen.
 - Het is echter niet duidelijk of dit effect onafhankelijk is van de bloeddrukcontrole.
 - De keuze tussen deze klassen is echter klinisch weinig relevant, gezien een combinatie van een thiazide diureticum met een ACE-remmer of een angiotensine II - antagonist toch bij bijna alle patiënten noodzakelijk is om de streefcijfers te bereiken.
- Het is logisch, als men met één geneesmiddel begint, met een laag gedoseerd thiazide diureticum te beginnen en daaraan een ACE-remmer of, bij intolerantie, een angiotensine II - antagonist toe te voegen.

In het kader van het voorkomen van progressie van nierlijden

- Het is belangrijk er op te wijzen dat behandeling met ACE-remmers en angiotensine II - antagonist de progressie kunnen afremmen maar niet volledig kunnen stoppen.
- Dus zijn er ook andere behandelingen nodig
- De voornaamste factoren die men tracht te beïnvloeden zijn:
 - strikte controle van de bloeddruk door medicatie en zoutbeperking,
 - de glycemie,
 - het gewicht,
 - de eiwitname,
 - en de lipiden.

Bij type 1 diabetes:

- Jaarlijkse screening van microalbuminurie vanaf 5 jaar na de diagnose
- Indien er microalbuminurie is, dan is een behandeling met een ACE-remmer of een angiotensine II - antagonist aangewezen onafhankelijk van de gemeten bloeddruk, dus ook bij normotensieven.
- Indien de microalbuminurie pas na vele jaren optreedt (meer dan 15 – 20 jaar), dan is de voorspellende waarde voor progressief nierlijden heel wat minder overtuigend. In die situatie en voor patiënten met normotensie en normoalbuminurie is er, volgens de deskundige, onvoldoende evidentie om preventieve therapie met ACE-remmers of angiotensine II - antagonist aan te bevelen. (**niveau III**)

Bij type 2 diabetes:

- Screening voor microalbuminurie bij type 2 diabetes is niet zo voorspellend voor nierlijden als bij type 1. Vele patiënten vertonen ook reeds microalbuminurie op het ogenblik van de diagnose, te wijten aan atherosclerose.
- Gezien microalbuminurie toch gepaard gaat met een verhoogd risico op cardiovasculair lijden zijn er meestal meerdere redenen voor het gebruik van een ACE-remmer of een angiotensine II - antagonist.
- Bij manifeste nefropathie is de evolutie vergelijkbaar met type 1 en wordt terminaal nierlijden bereikt na gemiddeld 6 tot 7 jaar. Agressieve behandeling is hierbij noodzakelijk zoals bij type 1.

- De beste keuze van medicatie blijft nog onzeker.
Vanuit renoprotectief standpunt hebben angiotensine II - antagonist overtuigend hun nut aangetoond.
Terwijl slechts beperkte gegevens voorhanden zijn met ACE-remmers
Beide klassen hebben echter hun nut aangetoond op vlak van mortaliteit in de HOPE (ramipril) en de LIFE studie (losartan)
Zolang echter geen definitief bewijs is geleverd, hebben angiotensine II - antagonist een lichte voorkeur.
Het is echter overbodig om een patiënt over te schakelen van een ACE-remmer naar een angiotensine II - antagonist als er een goede tolerantie is.
Gezien bijna alle patiënten combinatietherapie nodig hebben, is het zeker na de resultaten van ALLHAT logisch om een kleine dosis thiazide diuretica aan deze medicatie toe te voegen.
Bij patiënten met nierinsufficiëntie (vanaf creatinineklaring < 40 mL/min) of oedeem zullen dikwijls lisdiuretica moeten gebruikt worden. Hiervoor is geen cardiovasculaire protectie aangetoond.
Combinatie van ACE-remmer en angiotensine II - antagonist is zeker te overwegen indien de proteïnurie onvoldoende daalt. Volgens sommige aanbevelingen is het streefdoel voor proteïnurie minder dan 0,5 gram per 24 uur.
- Intensieve behandeling van de bloeddruk kan leiden tot een initiële daling van de glomerulaire filtratie. Deze is hemodynamisch gemedieerd, omkeerbaar en volgens sommige rapporten zelfs gunstig op lange termijn. Zolang de stijging van het creatinine minder dan 30% bedraagt, dient de behandeling hiervoor dan ook niet gewijzigd te worden.

Conclusies van de deskundige

- Een vroegtijdige, intensieve aanpak met een gecombineerde behandeling vermindert de kans op cardiovasculaire en renale complicaties bij diabetes type 1 en 2 en kan de verdere evolutie van nierlijden sterk afremmen.
- Lagere streefwaarden voor bloeddruk dan bij de algemene populatie dienen daarvoor bereikt te worden.
- In de combinatietherapie is er een bijzondere plaats voor ACE-remmers en angiotensine II - antagonist samen met thiazidediuretica.

3.3.2.3. De bestaande guidelines?

Tabel 2: guidelines voor diabetes zonder nefropathie

Antihypertensivum	ESH	JNC7	CBO	ANAES	RCT
Diuretica	●	●	●	●	ALLHAT
Bètablokkers	●	●	●	●	UKPDS
Ca DHP	●	●	●	●	FACET, HOT, Syst-EUR, ALLHAT
Non-DHP	●	●	●	●	
ACE-remmers	●	●	●	●	HOPE, ABCD, CAPPP
Sartanen / AA	● microalb.	●			LIFE

Tabel 3: guidelines voor diabetes met nefropathie

AntiHTA	ESH	JNC7	WHO	WVH	CBO	ANAES	BHS	Can	RCT
Diuretica	●				●				
Bètablokkers									
Ca-DHP									
Non-DHP									
ACE-remmers	●	●	●	●	●	●	●	●	Lewis
Sartanen / AA	●	●	●	●			●	●	RENAAL, IDNT

De verschillende guidelines bevatten ook interessante gegevens over indicaties en contra-indicaties voor de verschillende klassen. De deskundige heeft een nuttige tabel opgemaakt waaruit hieronder enkel de elementen in verband met de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij diabetes aangehaald worden.

Tabel 4: Indicaties en contra-indicaties van de verschillende antihypertensiva

	Indicaties	Contra-indicaties
Thiazidediuretica	Diabetes (JNC7, CBO, ANAES)	
Bètablokkers	Diabetes (JNC7, CBO, ANAES)	Glucose-intolerantie (ESH, WVH, ANAES)
Dihydropyridinecalcium-antagonisten (DHP)	Diabetes (JNC7, CBO)	
ACE remmers	Diabetes (JNC7, CBO, ANAES)	
Sartanen	Diabetes (ESH, JNC7, WVH)	

3.3.2.4. Besluit van de jury rond de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij diabetes en metabool syndroom

1. Monotherapie is vaak onvoldoende. Meerdere (2, 3 en zelfs meer geneesmiddelen) gelijktijdig zijn vaak nodig om de streefwaarde van 130/80 mmHg zoveel mogelijk te bereiken (**niveau I a**).
2. Naar gelang de situatie geeft de jury de voorkeur aan volgende volgorde van producten

Diabetes type 1	
zonder microalbuminurie	<ol style="list-style-type: none"> 1. thiazidediureticum (niveau I a: co-amilozide, chloorthalidon) 2. en/of ACE-remmer (niveau I a: ramipril, captopril, enalapril, fosinopril) 3. of sartanen (niveau I a: losartan, irbesartan) bij intolerantie voor ACE-remmer 4. en/of bètablokkers (niveau I a: atenolol) 5. en/of calciumantagonisten (niveau I a: nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine)
met microalbuminurie of nierfalen	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACE-remmer (niveau I a: captopril) 2. of sartanen (niveau III: losartan) zeker bij intolerantie voor ACE-remmer 3. + diuretica indien creatinineklaring > 40 mL/min: thiazide indien creatinineklaring < 40 mL/min: lisdiureticum 4. + bètablokkers 5. en/of calciumantagonisten

Diabetes type 2	
zonder nierfalen	<ol style="list-style-type: none"> 1. thiazidediureticum (niveau I a: co-amilozide, chloorthalidon) 2. en/of ACE-remmer (niveau I a: ramipril, captopril, enalapril, fosinopril) 3. of sartanen (niveau I a: losartan, irbesartan) bij intolerantie voor ACE-remmer 4. en/of bètablokkers (niveau I a: atenolol) 5. en/of calciumantagonisten (niveau I a: nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine)
met nierfalen	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACE -remmer (niveau I a: ramipril) zeker indien reeds genomen tevoren 2. en/of sartanen (niveau I a: losartan) 3. + diuretica: indien creatinineklaring > 40 mL/min: thiazide indien creatinineklaring < 40 mL/min: lisdiureticum 4. + bètablokkers 5. en/of calciumantagonisten

Metabool syndroom	
	(geen uitspraak mogelijk over het niveau van evidentie; volgens mening van de deskundige en naar analogie van diabetes type 2; niveau III)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. thiazidediureticum 2. en/of ACE-remmer 3. of sartanen bij intolerantie voor ACE-remmer 4. en/of bètablokkers 5. en/of calciumantagonisten

3.4. Bibliografie

Referenties R. Lins

1. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997
2. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253 -259.
3. Lindholm LH, Ibsen H et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2000; 359: 1004-1010.
4. Lewis, EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
6. Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Bergholdt A, Sutton AJ, Sommer R, Pieber TR. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med* 2004; 21: 18-25
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
8. Tuomilehto J, Rastenyte D et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340(9): 677-84.
9. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med* 2004; 116: 44-49
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713
11. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Community Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912
12. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. 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.
13. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462
15. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011-1053

Referenties A.Scheen

1. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-423.
2. Ferrari P, Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity, and hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 491-500.
3. Donahue RP, Skyler JS, Schneiderman B, Prineas RJ. Hyperinsulinemia and elevated blood pressure: cause, confounder, or coincidence? *Am J Epidemiol* 1990; 132: 827-836.
4. Scheen AJ. Insulin resistance syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 65-69.
5. Groop L, Ohro-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250: 105-120.
6. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 1-24.
7. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al for Conference Participants. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.

8. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al for Conference Participants. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-556.
9. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 885-894.
10. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin N Am* 2004; 88: 63-82.
11. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
12. Meigs JB. Insulin resistance syndrome ? Syndrome X ? Multiple metabolic syndrome ? A syndrome at all ? Factor analysis reveals pattern in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 908-911.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131.
14. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-553.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
16. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1600-1609.
17. Wajchenberg BJ. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
18. Wong SL, Janssen I, Ross R. Abdominal adipose tissue distribution and metabolic risk. *Sports Med* 2003; 33: 709-726.
19. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ. Tabagisme, insulinerésistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2002; 57: 575-581.
20. Hjemdahl P. Stress and the metabolic syndrome. An interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002; 106: 2634-2636.
21. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ. Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège* 2003; 58: 501-507.
22. Paquot N, Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Contribution hémodynamique à l'insulinerésistance: du concept physiopathologique aux perspectives thérapeutiques. *Med Hyg* 1995; 53: 1633-1637.
23. Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique: définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liège* 2003; 58: 479-484.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
25. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
26. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 526-532.
27. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376.
28. Belgian Association for the Study of Obesity (BASO). Le consensus du BASO. Un guide pratique pour l'évaluation et le traitement de l'excès de poids. 2002.
29. Scheen AJ, Van Gaal L, au nom des membres du groupe OCAP. Risque cardio-vasculaire absolu et objectifs thérapeutiques chez les patients diabétiques de type 2: étude multicentrique belge OCAP (Résumé). *Diabetes Metab* 2002; 28: 1S26.
30. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
31. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 53-62.
32. Scheen AJ. Le syndrome X à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège* 1998; 53: 29-32.
33. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.

34. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
35. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453-458.
36. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
37. Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003; 63: 1165-1184.
38. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720.
39. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 1992; 16: 397-415.
40. Busetto L. Visceral obesity and the metabolic syndrome: effects of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 195-204.
41. Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, et al. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab* 1998; 24: 355-361.
42. Laaksonen DE, Laitinen T, Schonberg J, et al. Weight loss and weight maintenance, ambulatory blood pressure and cardiac autonomic tone in obese persons with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003; 21: 371-378.
43. Sjöström CD, Peltonen MS, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 20-25.
44. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
45. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
46. Haffner SM. Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *J Hypertens* 1997; 15 (Suppl 1): S25-S30.
47. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
48. Shen DC, Shieh SM, Wu DA, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 66: 580-583.
49. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, et al. Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects: the San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1993; 42: 154-161.
50. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications (no authors listed). *J Hypertens* 1993; 11: 309-317.
51. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 552-557.
52. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1994-2000.
53. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med* 1999; 245: 163-174.
54. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, et al. The haemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 983-986.
55. Baron AD, Bretchel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow: a possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1992; 21: 129-135.
56. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-633.
57. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
58. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29: 691-699.
59. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113S-120S.
60. Katovich MJ, Pachori A. Effects of inhibition of the renin-angiotensin system on the cardiovascular actions of insulin. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 3-14.
61. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 139-147.
62. Mark A, Correia M, Morgan D, et al. Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33 (part II): 537-541.
63. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 167-177.
64. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1270-1277.
65. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 965-993.

66. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnoea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067-1074.
67. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J* 1999; 138: 205-210.
68. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data from one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
69. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001; 37: 1053-1059.
70. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
71. Psaty BM, Smith NL, Siscivick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
72. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2000, 355, 1955-1964.
73. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427-1431.
74. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure ? The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
75. Chamontin B, Marre M. Insulinorésistance, hypertension artérielle et prévention cardiovasculaire. Implications thérapeutiques. *Presse Med* 1997; 26: 671-677.
76. Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complic* 2000; 14: 154-174.
77. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-1083.
78. Black HR. The coronary artery disease paradox: the role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: S26-S37.
79. Schäfers RF. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin ? *Diab Metab* 2003; 29: 6S62-6S70.
80. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62: 1463-1480.
81. Baba T, Neugebauer S. The link between insulin resistance and hypertension. Effects of antihypertensive and antihyperlipidaemic drugs on insulin sensitivity. *Drugs* 1994; 47: 383-404.
82. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 969-970.
83. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.
84. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group - Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
85. Scheen AJ. Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège* 2002; 57: 449-452.
86. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004; in press.
87. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S29-S35.

4. Arteriële hypertensie en niet-diabetische nierziekten

Deskundige: J.M. Krzesinski

4.1. Definitie van chronische nierinsufficiëntie (AJKD 2002)

Gedurende drie maanden één of twee van de volgende criteria vertonen:

- GFR (Glomerular Filtration Rate) < 60 mL/min/1,73 m² (klaring volgens MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study) formule: $186 \times \text{Scr}^{-1,154} \times \text{leeftijd}^{-0,203} \times (1,212 \text{ voor zwarten}) \times (0,742 \text{ voor vrouwen})$)
- Nieraantasting: verhoogd serumcreatinine, afwijkend urineonderzoek (proteïnurie of hematurie); afwijkingen renale beeldvorming.

4.2. *Is het mogelijk om voor met nierziekten gecompliceerde hypertensie een raming te maken zowel van de epidemiologische als van de medische en de sociale impact in de Belgische bevolking?*

Er bestaan weinig Belgische epidemiologische gegevens. De ERICABELL studie zal ons misschien lokale epidemiologische gegevens bezorgen. Door extrapolatie uit gegevens van een Amerikaanse studie [KI 2002, 61], kan men vermoeden dat ongeveer 6% van de Belgische 40-plussers hypertensie zou vertonen, gecompliceerd met een GFR < 60 mL/min/1.73 m². In 2000 bedroeg het aantal nieuwe dialysepatiënten in België ongeveer 280 per miljoen inwoners (GNFB en NBVN)

Arteriële hypertensie heeft in 9% van de gevallen een nieraandoening en in 14% van de gevallen vasculaire aandoeningen tot gevolg.

Men beschikt niet over gegevens omtrent de medico-sociale impact van AHT, gecompliceerd met nierziekte. AHT en nierinsufficiëntie zijn uiteraard beide onafhankelijke risicofactoren voor cardiovasculaire complicaties. Dat het samen voorkomen van beide pathologieën wellicht het cardiovasculaire risico van deze patiënten aanzienlijk zal doen toenemen, is dan ook een logische gevolgtrekking.

Ook de totale kost van de zorg voor deze patiënten is omvangrijk. Voor patiënten met deze pathologiecombinaties betekent dit daarenboven een zware tijdsinvestering, een aanpassing van levensstijl (raadplegingen, bloedonderzoeken, belangrijke en regelmatige medicatie-inname) en wellicht ook een grote psychologische belasting. Het is evident dat deze medico-sociale aspecten bij gedialyseerde of getransplanteerde patiënten nog sterk toenemen.

4.3. *Wat zijn de prioritaire doelstellingen bij de behandeling van een patiënt met 'met nierziekten' gecompliceerde hypertensie?*

Enerzijds zijn AHT én nierinsufficiëntie onafhankelijke cardiovasculaire risicofactoren. Anderzijds bestaat er een vicieuze cirkel: AHT kan een nieraandoening veroorzaken, die op haar beurt oorzaak kan zijn van AHT.

Om een nierziekte te kunnen tot gevolg hebben dient AHT ernstig te zijn en/of dienen predisponerende factoren (genetische factoren, leeftijd, laag geboortegewicht, zwarten, roken) of geassocieerde pathologie (hyperlipidemie, nieraandoening met proteïnurie) aanwezig te zijn. AHT induceert glomerulaire hypertensie met verandering van glomerulaire permeabiliteit tot gevolg, waardoor proteïnurie zal optreden. Gevolg: glomerulaire en tubulaire sclerose die de nierletsels veroorzaken.

Daarenboven betekent proteïnurie een bijkomende onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor bij deze hypertensieve en nierinsufficiënte patiënten. Door water- en zoutretentie, door activatie van het renine-angiotensinesysteem, door prikkeling van het sympathische zenuwstelsel, door secundaire hyperparathyroïdie, door endotheliale dysfunctie zal de bloeddruk nog gaan verhogen.

Meer dan de diastolische AHT is de systolische AHT verantwoordelijk voor de achteruitgang van de nierfunctie (Ruggenenti et al KI 2000).

Des te ernstiger de nierinsufficiëntie, des te meer zullen een verhoging van de 'gepulseerde bloeddruk' (differentieel tussen systolische en diastolische bloeddruk) en het ontbreken van nachtelijke bloeddrukdaling een belangrijke rol spelen in het ontstaan van cardiovasculaire complicaties.

De vooropgestelde bloeddrukstreefwaarden zijn:

Zonder proteïnurie: < 130/80 mmHg (K/DOQI 2003, ESH, Can, JNC7, BHS)
Met proteïnurie > 1g/24h: < 125/75 mmHg (MDRD-studie)

Aanbevolen proteïnurie drempel: < 0,5g/24h (Brenner. KI 2003)

Een doelmatige behandeling dient dus in te werken op de etiopathologische factoren uiteindelijk het cardiovasculaire risico te verminderen, de progressie van nierinsufficiëntie te vertragen en zowel de cardiovasculaire als de totale morbiditeit en mortaliteit te verminderen.

De opvolging van hypertensie met nierziekte dient te omvatten:

- Labo: serumcreatinine, berekening klaring met behulp van de MDRD formule, ionogram met kaliëmie en urinezuur, bepaling van andere risicofactoren: nuchtere glycemie, cholesterol.
Bij klaring > 50 mL/min → 2x/jaar
Bij klaring 50 – 30 mL/min → 3x/jaar
Bij klaring 30 – 20 mL/min → 4x/jaar
Bij klaring < 20 mL/min → 6x/jaar
- Urine (2x per jaar): microalbuminurie, proteïnurie en op 24 uur gemiddelde klaring, proteïnurie en natriurese.
- Berekening van het cardiovasculaire risico (jaarlijks)
- ECG
- Echo doppler arteriën?

4.4. Wat zijn de aanbevolen behandelingen (farmacologisch en niet-farmacologisch) voor een patiënt met 'met nierziekten' gecompliceerde hypertensie?

Welke combinaties van therapeutische klassen kunnen gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met 'met nierziekten' gecompliceerde hypertensie?

4.4.1. Niet-farmacologische behandeling

- Natriumbeperking (< 5g zout /24h)
- Eiwitarmdieet proteïne (0,8 tot 1 g/kg/dag)
- Verbruik van fruit en groenten opdrijven
- Verbruik van verzadigde vetten beperken
- Verminderen van overgewicht
- Aanmoedigen van lichamelijke activiteit
- Rookstop
- Alcoholinname beperken

4.4.2. Farmacologische behandeling

Nooit een antihypertensieve behandeling stoppen bij gecompliceerde AHT (risico op rebound effect).

Antihypertensiva altijd progressief en traag opdrijven om nadelige orthostatische hypotensie te voorkomen.

ACE-remmers

Door hun hemodynamisch effect (op de glomerulaire hypertensie door preferentiële dilatatie van efferente glomerulaire arteriolen), door een doelmatige bloeddruk daling en hun effect op de proteïnurie (**niveau I**) (verbetering van de glomerulaire permselectiviteit) hebben zij een gunstig effect op het vertragen van de progressie van nierinsufficiëntie. (AIPRI: benazepril 10mg/d versus placebo: vanaf 1g/24h en vooral bij proteïnurie > 3g/24h; REIN ramipril 1.25-5 mg/d versus placebo; AASK (ramipril versus amlodipine).

Contra-indicaties: zwangerschap, bilaterale stenose van de arteria renalis of stenose bij unieke nier, hyperkaliëmie.

Voorzorgsmaatregelen:

- Dosisaanpassing voor ACE-remmers met een renale excretie vanaf een GFR < 60 mL/min/1,73m² (cilazapril, lisinopril, perindopril, ramipril).
- Risico op toename nierinsufficiëntie bij dehydratatie, sepsis, hypovolemie, polycystische nieren, gelijktijdig NSAID, cyclosporine of tacrolimus gebruik.
- Toename van het risico van hyperkaliëmie bij gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica of NSAID.

Diuretica

In associatie met ACE-remmers hebben zij een synergistisch effect op de proteïnurie.

Thiaziden bij GFR > 40 mL/min/1,73m².

Lisdiuretica bij GRF < 40 mL/min/1,73m².

Aldosteronantagonisten zijn tegenaangewezen bij nierinsufficiëntie GFR < 40 mL/min/1,73m².

Bètablokkers

Doelmatige bloeddrukverlagers.

Een van de eerste keuzes bij niercomplicaties zonder proteïnurie.

Voorzorgsmaatregelen: Vanaf een GFR < 50 mL/min/1,73m² dient de dosis van wateroplosbare middelen veiligheidshalve aangepast te worden (acebutolol, atenolol, celiprolol, nadolol, nebivolol et satolol)

Calciumantagonisten

Zijn doelmatige bloeddrukverlagers

Niet-dihydropyridines verminderen volgens sommige studies eveneens de proteïnurie (NDT, 1995).

Dihydropyridines hebben een controversieel effect op de proteïnurie.

Natriuretische eigenschappen

Geen dosisaanpassing nodig.

Centraalwerkende antihypertensiva

Zijn doelmatige bloeddrukverlagers

Dosisaanpassing indien GFR < 50 mL/min/1,73m².

Oorzaak van orthostatische hypotensie

Alfablokkers

Zijn doelmatige bloeddrukverlagers, vooral in aanwezigheid van prostaathypertrofie.

Sartanen

Zijn niet doelmatiger dan ACE-remmers

Indicaties:

In associatie met een ACE-remmer volledige dosis zo proteïnurie niet onder controle (Lancet 2003) (**niveau I**)

Bij neveneffect op ACE-remmers

Dezelfde contra-indicaties en te nemen voorzorgsmaatregelen als voor de ACE-remmers

Geen dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie.

Arteriële hypertensie en nieraandoening zonder proteïnurie:

- Alle antihypertensiva zijn doeltreffend
- Best beginnen met een diureticum

Arteriële hypertensie en nieraandoening met proteïnurie:

- 1^{ste} keuze: volledige dosis ACE-remmer toevoegen aan een diureticum (**niveau I**)
- Bij persisterende proteïnurie > 1g/24h sartaan of niet-dihydropyridine calciumantagonist toevoegen.

Combinaties die nuttig zijn bij arteriële hypertensie gecompliceerd met nieraandoeningen:

- Gezien de aanbeveling strikte streefwaarden na te streven zullen associaties van geneesmiddelen vaak nodig zijn en dit met een centrale plaats voor een ACE-remmer in associatie met een natriumarm dieet en een diureticum.
- Het toevoegen van andere klassen van antihypertensiva wordt overgelaten aan de appreciatie van de arts in functie van de kenmerken van de patiënt.

Andere geneesmiddelen:

- Statines
- ASA, ticlopidine, clopidogrel
- Stoppen van NSAID en andere nefrotoxische middelen
- Jodiumhoudende contrastmiddelen vermijden (voorbereiding nodig: hydratatie, calciumantagonisten en N-acetylcysteïne)

4.5. Wat zijn de belangrijkste nevenwerkingen en contra-indicaties van elke behandeling?

Zie verder.

4.6. Bibliografie

1. Zoccali C: Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl 11); 50-54.
2. Klag M, Whelton P, Randall B, et al: blood pressure and end-stage renal disease in men (MRFIT). *N Engl J Med* 1996; 334; 13-18.
3. Ruggenti P, Perna A, Lesti M et al. Pretreatment blood pressure reliably predicts progression of chronic nephropathies. *Kidney Int* 2000; 58; 2093-2101.
4. Jafar T, Stark P, Schmid C et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 2003; 139 (4); 244-252.
5. Marcantoni C, Jafar T, Oldrizzi L et al. The role of systemic hypertension in the progression of nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 2000; 57; supl 75; S44-S48.
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease study group. *N Engl J Med* 1994; 330; 877-884.
7. Peterson J, Adler S, Burkart J, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) *Ann Intern Med* 1995; 123; 754-762.
8. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *Br Med J* 1994; 309; 833-837.
9. Giatras I, Lau J, Levey A et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127; 337-345.
10. Ruggenti P, Perna A and Remuzzi G, on behalf of the Investigators of the GISEN Group. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63; 2254-2261.
11. Agodoa L, Appel L, Bakris G, et al from The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial *JAMA* 2001; 285; 2719-2728.
12. Praga M, Andrade CF, Luño J et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol dial Transplant* 2003; 18; 1806-1813.
13. Brazy P and Fitzwilliam J. Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int* 1990; 37; 1113-1119.
14. Derwa A, Peeters P, Vanholder R. Calcium channel blockers in the prevention of end stage renal disease: a review. *Acta Clinica Belgica* 2004; 59; 44-56.
15. Laverman G, Remuzzi G and Ruggenti P. ACE inhibition versus angiotensin receptor blockade: which is better for renal and cardiovascular protection? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15; S40-S70.
16. Remuzzi G and Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339; 20; 1448-1456.
17. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder SH et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10; 1963-1974.
18. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361; 117-124.
19. GuidelinesCommittee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21; 1011-1053.
20. Brenner, BM: The history and future of renoprotection. *Kidney Int* 2003; 64; 1163-1168.

5. Arteriële hypertensie gecompliceerd met hartziekten

5.1. Arteriële hypertensie en linkerventrikelhypertrofie

Deskundige: R. Fagard

5.1.1. *Is het mogelijk om voor met linkerventrikelhypertrofie gecompliceerde hypertensie een raming te maken zowel van de epidemiologische als van de medische en sociale impact in de Belgische bevolking?*

De deskundige vermeldt geen specifieke Belgische gegevens. Toch meent de jury dat een aantal epidemiologische gegevens bestaan in ons land. Volgens de deskundige is het standaardiseren van echocardiografische technieken om LVH te meten, moeilijk. Hij neemt aan dat er perfect gestandaardiseerde electrocardiografische indicatoren zijn. Voor de jury lijkt het belangrijk dat – bijv. op vraag van het RIZIV- epidemiologen en klinici pogingen de prevalentie van LVH in te schatten.

Nog moeilijker lijkt het medisch en sociaal impact van de combinatie AHT – LVH te berekenen. Mogelijk kan, voor zover de prevalentiegegevens in functie van leeftijd en geslacht beschikbaar zijn, het medicatiegebruik en de kost ervan in deze populatiegroep aanwijzingen geven.

Tevens neemt de jury aan dat AHT gecompliceerd met LVH niet altijd geïsoleerd voorkomt. Andere complicaties zoals coronaire insufficiëntie, hartinsufficiëntie, nierziekten en/of cerebrovasculaire aandoeningen kunnen eveneens geassocieerd zijn.

Alleszins heeft de expert een aantal belangrijke analytische en experimentele epidemiologische gegevens weergegeven.

5.1.1.1. *Prognostische betekenis van linkerventrikelhypertrofie*

Dat de aanwezigheid van linkerventrikelhypertrofie (LVH) op het electrocardiogram een ongunstige invloed heeft op de prognose werd reeds 35 jaar geleden aangetoond in het Framingham-onderzoek (1). Deze bevinding werd sindsdien in meerdere studies bevestigd en dit zowel wanneer de diagnose van LVH gesteld werd bij middel van electrocardiografie als via echocardiografie. In een recente meta-analyse van 20 studies met in totaal 48.545 deelnemers werd besloten dat het relatieve risico van de aanwezigheid van LVH, na aanpassing voor majeure risicofactoren, gemiddeld 2,3 bedroeg voor cardiovasculaire morbiditeit en 2,5 voor totale mortaliteit (2). (tabel 5).

*Tabel 5: prognostische betekenis van linkerventrikelhypertrofie: relatief risico van linkerventrikelhypertrofie**

Cardiovasculaire morbiditeit: 2,3 (CI: 1,5-3,5)
Totale mortaliteit: 2,5 (CI: 1,5 – 8,0)

* Aangepast voor de risicofactoren en gewogen naar het aantal patiënten in elke studie (Vakili et al., Am Heart J 2001; 141: 334-341).

Tevens herneemt de deskundige de gegevens van zijn SYST-EUR studie die de gegevens van deze meta-analyse bevestigen (tabel 6).

Tabel 6: de prognostische betekenis van linkerventrikelhypertrofie: resultaten van de SYST-EUR studie

	RHR*	95% CI	p
Totale mortaliteit	1,10	1,02 – 1,18	< 0,01
Cardiovasculaire mortaliteit	1,15	1,04 – 1,27	< 0,01
<u>Cardiovasculaire verwickelingen</u>			
Ischemisch hartlijden	1,17	1,05 – 1,30	< 0,01
Hartfalen	1,26	1,11 – 1,43	< 0,01
CVA	1,21	1,08 – 1,36	< 0,01
* “Adjusted Relative Hazard Ratio” voor 1mV hogere som van de spanningen RaVL + SV1+RV5			

5.1.1.2. Prognostische betekenis van regressie van linkerventrikelhypertrofie

Er is minder zekerheid over de onafhankelijke prognostische waarde van de regressie van LVH onder invloed van antihypertensieve behandeling; m.a.w. hebben patiënten met een meer uitgesproken regressie een betere prognose dan patiënten zonder of met minder uitgesproken regressie? In een recente meta-analyse van 4 echocardiografische studies (3), waarin in totaal 1.064 hypertensiepatiënten waren betrokken, werd besloten:

1. dat regressie van LVH geassocieerd was met een risico op cardiovasculaire verwickelingen van 0,41 ($p = 0,007$) in vergelijking met de afwezigheid van regressie van LVH of nieuw ontwikkelde LVH
2. dat patiënten mét regressie van LVH tijdens de behandeling een relatief risico hadden dat niet significant verschilde van dat van patiënten zonder LVH vóór en tijdens de behandeling ($p = 0,21$).

Hierbij moet wel worden opgemerkt dat het gaat om observationele, meestal retrospectieve studies, met telkens een beperkt aantal subjecten en/of eindpunten, zonder standaardisatie van de antihypertensieve behandeling of de follow-up raadplegingen.

In bepaalde onderzoeken werd het follow-up echocardiogram pas geregistreerd aan het einde van de observatieperiode, zodat het mogelijk beïnvloed was door een eventueel voorafgaand cardiaal eindpunt.

Ook multivariaatanalyse, vooral om na te gaan of de bevindingen onafhankelijk waren van de veranderingen in bloeddruk, werd niet systematisch doorgevoerd. Verder moet worden opgemerkt dat LVH steeds als een categorische variabele werd beschouwd.

In het SYST-EUR onderzoek (Systolic Hypertension in Europe trial) werd bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie nagegaan in hoever de door behandeling geïnduceerde kwantitatieve veranderingen van ECG voltages, met name de som van SV1 + RV5 + RaVL, de prognose van de patiënten beïnvloedde (4). Er kon worden besloten dat een afname van de potentialen met 1 mV geassocieerd was met een 14% lagere incidentie van latere cardiale verwickelingen ($p < 0,05$), en dit onafhankelijk van geslacht, leeftijd, bloeddruk en andere risicofactoren (tabel 5).

De invloed van regressie van elektrocardiografische LVH werd ook nagegaan in twee andere studies in niet-hypertensieve populaties. In het Framingham-bevolkingsonderzoek werd aangetoond dat regressie van elektrocardiografische LVH geassocieerd was met een daling van de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen doch de oorzaak van de regressie werd niet gerapporteerd (5).

In de HOPE-trial werd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico besloten dat regressie van LVH onder behandeling met een ACE-remmer geassocieerd was met een lagere incidentie van cardiovasculaire verwickelingen (6). In de twee laatste onderzoeken werd LVH categorisch geanalyseerd.

Tabel 7: prognostische betekenis van regressie van linkerventrikelhypertrofie: resultaten van SYST-EUR studie

	RHR*	95% CI	p
Totale mortaliteit	0,95	0,85 – 1,05	NS
Cardiovasculaire mortaliteit	0,93	0,80 – 1,09	NS
<u>Cardiovasculaire verwickelingen</u>			
Ischemisch hartlijden	0,84	0,71 – 0,99	< 0,05
Hartfalen	0,91	0,76 – 1,10	NS
CVA	0,97	0,81 – 1,17	NS
* “Adjusted Relative Hazard Ratio” voor 1mV hogere som van de spanningen RaVL + SV1+RV5			

5.1.2. **Wat zijn de prioritare doelstellingen bij de behandeling van een patiënt met ‘met linkerventrikelhypertrofie’ gecompliceerde hypertensie?**

Voor zover arteriële hypertensie, gecompliceerd met linkerventrikelhypertrofie, niet geassocieerd is met een aandoening die bijzondere aanbevelingen over de bloeddrukwaarden meebrengt, stellen de bestaande guidelines een waarde < 140/90 mmHg voorop als streefwaarde. Deze verschilt niet van de algemeen vooropgestelde streefwaarde.

5.1.3. **Wat zijn de aanbevolen behandelingen (farmacologisch en niet-farmacologisch) voor een patiënt met ‘met linkerventrikelhypertrofie’ gecompliceerde hypertensie?**

Welke combinaties van therapeutische klassen kunnen gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met ‘met linkerventrikelhypertrofie’ gecompliceerde hypertensie?

Wat zijn de belangrijkste nevenwerkingen en contra-indicaties van elke behandeling?

5.1.3.1. **Niet-farmacologische aanpak**

De deskundige heeft de niet-farmacologische aanpak van hypertensie met linkerventrikelhypertrofie niet aangesneden. De jury meent dat er voldoende elementen zijn om de niet-farmacologische maatregelen, die aanbevolen worden bij niet gecompliceerde hypertensie, ook hier voor te stellen: natriumbepanking en andere dieet aanpassingen, een vermeerdering van fysieke activiteit, zo nodig een gewichtsvermindering door een hypocalorisch dieet, een beperking van het alcoholgebruik (maximum 3 glazen per dag voor mannen en 1,5 glazen per dag voor vrouwen) evenals rookstop (tabel 8).

Tabel 8: Diëto-hygiënische maatregelen

Verminderde alcoholinname (ESH, JNC7, WHO, CBO, BHS, Can)
Hypocalorisch dieet, fysieke inspanningen (ESH, JNC7, WHO, BHS, Can)
Natriumbepanking + aanpassen van de voeding (ESH, JNC7, WHO, CBO, BHS)
Rookstop (ESH, WHO, CBO)

De ‘therapietrouw’ bij deze hygiëno-diëtetische maatregelen lijkt meestal niet zeer groot. Daarom stelt de jury voor dat de politieke overheden multidisciplinair en eventueel multicentrisch onderzoek/actie aanmoedigt met de bedoeling dat de Belgische bevolking zich meer bewust wordt van het belang van een niet-farmacologische aanpak van AHT. Het gunstige effect van deze maatregelen gaat een stuk verder dan enkel bloeddrukdaling.

5.1.3.2. Invloed van antihypertensieve behandeling op de prognose bij patiënten met linkerventrikelhypertrofie.

Er is geen enkele gerandomiseerde placebo-gecontroleerde 'outcome' studie bij hypertensieve patiënten met LVH. De enige gerandomiseerde gecontroleerde 'outcome' studie die specifiek werd uitgevoerd bij patiënten met hypertensie en (elektrocardiografische) LVH is de LIFE-studie (7). Hierin werden 9.193 patiënten, 55-80 jaar oud, in eerste lijn behandeld met hetzij losartan, hetzij atenolol, met toevoeging van hydrochloorthiazide en eventueel andere medicaties voor betere bloeddrukcontrole. Het primaire eindpunt (combinatie van CVA, myocardinfarct en cardiovasculair overlijden) deed zich minder frequent voor in de losartan-groep dan in de atenolol-groep (relatief risico (RR): 0,87; $p = 0,02$). Van de afzonderlijke eindpunten was enkel het verschil in de incidentie van CVA significant (RR: 0,75; $p = 0,001$). De totale mortaliteit was niet significant verschillend tussen de 2 groepen.

5.1.3.3. Invloed van antihypertensieve behandeling op de linkerventrikelmassa.

In meerdere prospectieve, gerandomiseerde onderzoeken werd de invloed van verschillende klassen van antihypertensiva op de regressie van LVH onderling vergeleken. In een eerste meta-analyse van dergelijke onderzoeken konden we geen significante verschillen aantonen tussen de invloed van diuretica, bèta-blokkers, calciumantagonisten en angiotensine II – antagonist, de meest frequent onderzochte klassen (8). Deze meta-analyse werd aangevuld met nieuwere studies voor een lezing op het 23e Congres van de Europese Vereniging voor Cardiologie (9). Selectiecriteria voor het opnemen van studies in de meta-analyse waren:

1. hypertensiepatiënten zonder cardiovasculaire of andere ernstige aandoeningen;
2. vergelijking van geneesmiddelen die behoorden tot verschillende klassen;
3. randomisering;
4. initiatie van de behandeling in monotherapie, met eventueel dezelfde aanvullende medicatie in de verschillende groepen;
5. geen andere interventies;
6. een minimale duur van de behandeling van 8 weken.

Tabel 9: antihypertensiva en linkerkamerhypertrofie Δ LVM (%) in vergelijkende studies van antihypertensieve klassen

	Klasse 1	Klasse 2	P [§]	
DIU	-10,8 \pm 2,5**	BB	-7,9 \pm 0,7***	0,29
DIU	-11,4 \pm 2,5**	CA	-7,9 \pm 1,7**	0,20
DIU	-4,9 \pm 1,6*	ACE-remmer	-6,5 \pm 4,1°	0,75
BB	-6,3 \pm 2,5 ⁺	CA	-12,4 \pm 2,0**	0,23
BB	-4,6 \pm 2,4 ⁺	ACE-remmer	-5,2 \pm 2,5 ⁺	0,81
CA	-15,9 \pm 1,7***	ACE-remmer	-17,5 \pm 1,5***	0,10

De gegevens zijn gemiddelde procentuele veranderingen \pm SEM binnen elke klasse, gewogen voor het aantal patiënten per studie

Significantie van de procentuele veranderingen binnen de groep:

$p > 0,10$; ⁺ $p \leq 0,10$; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

P[§] significantie van de vergelijking van de verandering tussen de twee klassen

Tabel 9 geeft de verschillende analyses voor de vergelijking van telkens twee klassen van medicamenten, met respect voor de vergelijkende design van de originele studies. De procentuele veranderingen van bloeddruk en van de linkerventrikelmassa (LVM) verschilden voor geen enkele vergelijking ($P \geq 0,10$). Dat de procentuele verandering van de LVM voor eenzelfde klasse erg kan verschillen in de verschillende analyses, kan te wijten zijn aan de verschillende duur van de onderzoeken, of patiënten al dan niet geselecteerd werden op basis van aanwezigheid van LVH en/of de eventuele toevoeging van andere geneesmiddelen bij onvoldoende bloeddrukcontrole. Dat een dihydropyridinecalciumantagonist en een ACE-remmer aanleiding geven tot een vergelijkbare regressie van de LVM werd nadien bevestigd in de PRESERVE trial, waarin 303 hypertensieve patiënten met LVH gerandomiseerd werden naar behandeling met nifedipine of enalapril (10).

Angiotensine II - antagonisten vormen de meest recente klasse van antihypertensiva. Wanneer rekening wordt gehouden met hogergenoemde kwaliteitscriteria konden we 5 studies identificeren waarin de regressie van de LVM vergeleken werd tussen een angiotensine-II-antagonist en een antihypertensivum van een andere klasse (11-15).

Tabel 10: antihypertensiva en linkerkamerhypertrofie Δ LVMi (g/m^2) in vergelijkende studies met een AT II antagonist

AT II antagonist		Andere		Vergelijking van de klassen
Valsartan	-21*	Atenolol	-10*	RR = 0,91 (95% CI: 0,85 – 0,97)
Irbesartan	-26*	Atenolol	-14*	p = 0,02
Losartan	-6,6*	Atenolol	-3,7°	Δ = -2,5 (95% CI: -7,4 – +2,4)
Candesartan	-15*	Enalapril	-13*	NS

Nota: in de LIFE-studie gaf losartan een significant betere regressie van ECG-LVH dan atenolol

Tabel 10 geeft de gegevens i.v.m. bloeddruk en LVM van de echocardiografische studies. De verandering in LVM was significant beter met de angiotensine-II-antagonist dan met de beta-blokker atenolol in 2 studies (11,12), doch dezelfde tendens was niet significant in een derde onderzoek (13). De angiotensine-II-antagonist candesartan en de ACE-remmer enalapril gaven een vergelijkbare regressie van de LVM (14). Tenslotte werd in de LIFE-studie aangetoond dat losartan een significant betere regressie van de elektrocardiografische LVH gaf dan atenolol (15).

5.1.4. Besluit

Volgens de jury is,

1. LVH is een onafhankelijke risicofactor;
2. Regressie van LVH heeft waarschijnlijk een individueel prognostische waarde;
3. Regressie van LVH is vergelijkbaar voor diuretica, bètablokkers, calciumantagonisten en ACE-remmers; regressie van LVH lijkt belangrijker met een sartaan dan met een bètablokker. De resultaten van de vier geciteerde studies zijn evenwel niet coherent (**niveau II**);
4. In vergelijking met een ACE-remmer veroorzaakt een sartaan geen grotere regressie van LVH;
5. Bij patiënten met LVH beïnvloedt losartan de prognose gunstiger dan atenolol (LIFE studie). Het verschil is echter statistisch enkel significant voor CVA (daling met 25%) (**niveau II**);
6. Als gevolg hiervan meent de jury dat, wegens het ontbreken van rechtstreeks vergelijkende studies tussen sartanen en ACE-remmers, sartanen momenteel geen referentiebehandeling uitmaken voor AHT gecompliceerd met LVH. Uiteindelijk is slecht eens RCT met een niveau van evidentie van wellicht 2.

Opmerking: De neveneffecten van de geneesmiddelen worden gegeven in het deel AHT gecompliceerd door coronaire insufficiëntie en/of hartinsufficiëntie.

5.1.5. Bibliografie

1. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann Int Med* 1969; 71: 89-105.
2. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-341.
3. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-899.
4. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of treatment-induced changes in electrocardiographic voltages in older patients with systolic hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 4): S222.
5. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-1793.
6. Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615-1621.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
8. Fagard RH. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *Neth J Med* 1995; 47: 173-179.
9. Fagard RH. Blood pressure and target organ damage. Heart: what do we achieve with antihypertensive drugs? 23rd Congress of the European Society of Cardiology, September 1-5, 2001, Stockholm.
10. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The PRESERVE trial. *Circulation* 2001; 104: 1248-1254.
11. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037-2042.
12. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167-1176.
13. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855-1864.
14. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293-2300.
15. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. *Circulation* 2003; 108: 684-690.

5.2. Hypertensie en coronaire insufficiëntie en/of hartinsufficiëntie

5.2.1. Hypertensie en coronaire verwickelingen

Deskundige: T. Gillebert

5.2.1.1. Is het mogelijk om voor met coronaire insufficiëntie gecompliceerde hypertensie een raming te maken zowel van de epidemiologie als van de medische en sociale impact in de Belgische bevolking?

Betreffende specifiek Belgische epidemiologische prevalentiegegevens over acuut myocardinfarct en hartinsufficiëntie bestaan er, volgens de jury, talrijke gegevens zoals die uit de Registers van Acute Coronaire Aanvallen (Gent, Brugge en Charleroi), database van belangrijke populatiestudies en statistieken uit de "Minimale Klinische Gegevens".

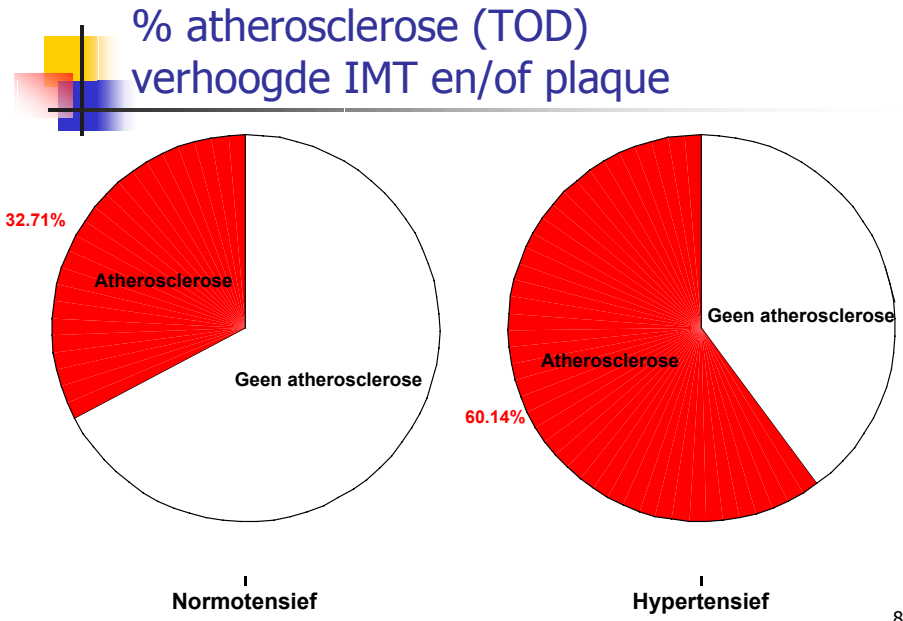
De deskundige heeft deze vraag niet aangesneden.

Het lijkt de jury belangrijk dat epidemiologen, bijv. op vraag van het RIZIV, pogen een schatting te maken van de prevalentie van de verschillende vormen van coronaire insufficiëntie met AHT. De medische en sociale impact van deze aandoeningen zal door gezondheidseconomen slechts kunnen geëvalueerd worden als deze kunnen beschikken over betrouwbare epidemiologische gegevens.

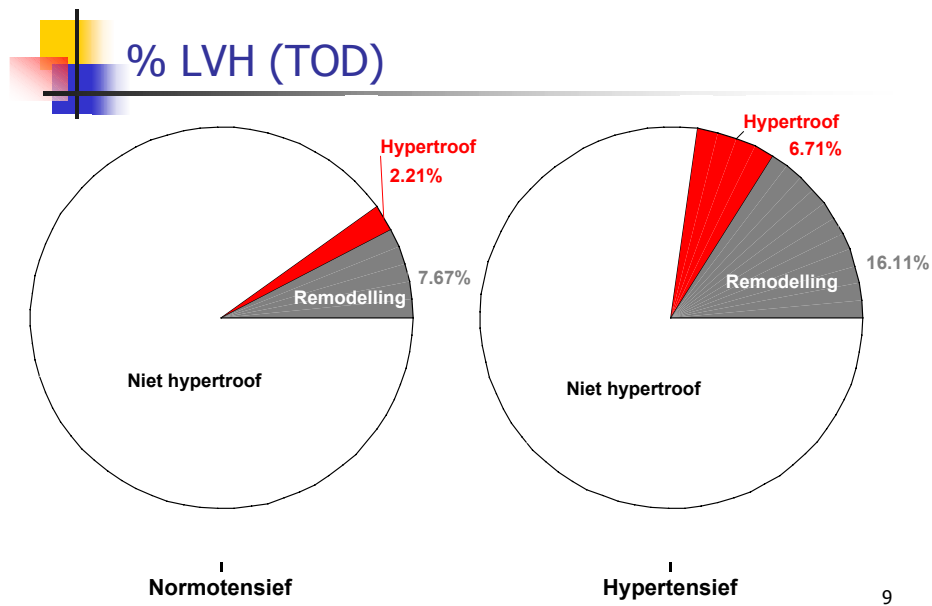
De deskundige heeft erop gewezen dat personen met een coronaire aandoening met of zonder AHT een hoog tot zeer hoog risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit vertonen. Hij herinnert daarbij aan de guidelines van de Task Force van de Europese Vereniging voor Cardiologie (1-2). Met andere woorden: voor deze populatie wordt de kans op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, berekend met de Framingham schaal, met 20% overschreden. De kans op cardiovasculaire mortaliteit op 10 jaar, geschat volgens het Europese SCORE model (3), dat blijkbaar de komende jaren in België zal gehanteerd worden, wordt met 5% overschreden.

De expert heeft ons eveneens de voorafgaande resultaten van het "Asklepios" project voorgesteld. Dit project werd, in samenwerking met huisartsen, uitgevoerd binnen een niet-geselecteerde populatie mannen en vrouwen tussen 35 en 55 jaar zonder klinische coronaire aandoeningen. Men meet bij deze personen preklinische atherosclerose merkers zoals een toegenomen intima-mediadikte van de carotis communis, of een plaque ter hoogte van de carotiden of van de femorales of de combinatie ervan. 20% van deze populatie vertoont hypertensie (> 140 en/of > 90 mmHg). Bij normotensieven vindt men 32,7% preklinische atherosclerose, bij hypertensieven 60,1% (figuur 10). Men noteert eveneens een verdrievoudiging van het risico op linkerkamerhypertrofie ten overstaan van normotensieven en een verdubbeling van het risico op "remodelling" (figuur 11).

Figuur 10



Figuur 11



De deskundige herinnert eraan dat de prognose van coronaire patiënten met of zonder hypertensie slecht is (zie hoger) en dat de bijgevolg agressieve behandeling tot doel heeft het globale coronaire risicoprofiel te verminderen.

5.2.1.2. Wat zijn de prioritaire doelstellingen bij de behandeling van een patiënt met ‘met coronaire insufficiëntie’ gecompliceerde hypertensie?

Er wordt aangenomen dat het coronaire risicoprofiel agressief dient aangepakt te worden vanaf de acute fase die zich kan aanbieden als een acuut coronair syndroom of als een acuut myocard infarct. Tevens blijft AHT bij een coronaire patiënt een onafhankelijke risicofactor.

De optimale bloeddrukstreefwaarden zijn niet duidelijk. De meeste guidelines stellen – bij afwezigheid van diabetes en/of nierinsufficiëntie met of zonder proteïnurie - een systolische bloeddruk lager dan 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk lager dan 90 mmHg voor.

5.2.1.3. Wat zijn de aanbevolen behandelingen (farmacologisch en niet-farmacologisch) voor een patiënt met ‘met coronaire insufficiëntie’ gecompliceerde hypertensie?

Welke combinaties van therapeutische klassen kunnen gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met ‘met coronaire insufficiëntie’ gecompliceerde hypertensie?

Wat zijn de belangrijkste nevenwerkingen en contra-indicaties van elke behandeling?

5.2.1.3.1. Niet-farmacologische behandeling

Coronaire aandoeningen kunnen zich acuut of, van in het begin, onder ‘chronische’ vorm (stabiele angor) voordoen. Steeds dienen hygiëno-diëtetische maatregelen samen met farmacologische behandeling ingesteld te worden.

Bij acute coronaire aandoeningen zal men uiteraard enkele dagen wachten tot de toestand stabiel is om hygiëno-diëtetische maatregelen te starten. Deze maatregelen maken deel uit van een integraal pakket dat tot doel heeft het globale cardiovasculaire risico en in het bijzonder de verhoogde bloeddruk te doen dalen.

Volgens de jury zou het belang van hygiëno-diëtetische raadgevingen in het ziekenhuis op een wetenschappelijke wijze multidisciplinair dienen onderzocht te worden.

Wat de concrete maatregelen betreft, wordt de lezer verwezen naar het hoofdstuk “AHT met linkerkamerhypertrofie”

5.2.1.3.2. Farmacologische behandeling

Acute fase

Alle richtlijnen raden aan van in de acute fase een statine behandeling op te starten vanaf een totaal cholesterol > 190 mg/dL (5 mmol/L) of een LDL-cholesterol > 100 mg/dL (3 mmol/L). Voor de Canadese richtlijnen zelfs “ongeacht de cholesterolspiegels” (**niveau I b**)

ASA in lage dosis wordt ook aangeraden en clopidogrel en ticlopidine gedurende 1 jaar.

Ongeacht de bloeddrukwaarden bevelen én de ESH én de JNC7 een bètablokker aan (**niveau I b**). Een ACE-remmer wordt geadviseerd na acuut myocardinfarct, gecombineerd met hartinsufficiëntie (5) of bij diabetes. Dit komt in feite neer op een ‘gecombineerde therapie’ van de AHT (**niveau I b**)

Indien deze ‘gecombineerde antihypertensieve therapie’ de bloeddrukwaarden niet tot < 140 en 90 mmHg doet dalen, wordt het toevoegen van een diureticum, en achteraf van een calciumantagonist of een vasodilatator voorgesteld.

Heden ten dage zijn er steeds geen specifieke wetenschappelijke argumenten om sartanen te gebruiken in de acute fase van coronaire insufficiëntie als alternatief voor ACE-remmers; tenzij ACE-remmers belangrijke neveneffecten hebben of maximaal gedoseerd zijn.

Chronische fase

De systematische literatuurstudie heeft slechts één RCT weerhouden: de INVEST studie. Verapamil met vertraagde vrijstelling wordt er vergeleken met atenolol. Deze 2 jaar durende studie is van matige kwaliteit (**niveau III**). Door de gebruikte methodologie is het moeilijk besluiten te trekken over deze medicatie: combineren met een ACE-remmer was mogelijk in de interventiegroep, met een diureticum in de controlegroep. Toch kan men eruit besluiten dat de combinatie verapamil-trandopril even doeltreffend is als de combinatie atenolol-hydrochloorthiazide en dit op basis van volgende beoordelingscriteria: totale mortaliteit, cardiovasculaire en cerebrovasculaire mortaliteit en morbiditeit.

Vergelijking van de verschillende guidelines

Zoals na een acuut incident, bestaat de basisbehandeling uit een statine (zie hoger), ASA (**niveau I a**) en een bètablokker (**niveau I b**). Twee RCT's met randomisatie, de HOPE en de EUROPA studie, hebben personen bestudeerd met een vaataandoening of diabetes (HOPE) of stabiele coronaire patiënten (EUROPA) met een ACE-remmer versus placebo. De resultaten van beide studies leggen de basis tot de aanbevelingen een ACE-remmer toe te voegen bij stabiele coronaire patiënten met hypertensie (**niveau I b**). De ESH beveelt, bij angor pectoris, dihydropyridine of niet-dihydropyridine calciumantagonisten aan. Deze medicaties werken tevens antihypertensief. (wellicht op basis van de INVEST studie; zie hoger).

5.2.1.4. Samenvatting

Bij hypertensiepatiënten met coronaire insufficiëntie kan uit RCT's of meta-analyses geen enkel besluit genomen worden betreffende een voorkeursmedicatie.

De basisaanpak dient secundaire preventie van ischemische hartaandoeningen te bevorderen. Daarbij hoort in eerste instantie een bètablokker, die tevens een antihypertensivum is. Bij AMI vermindert een ACE-remmer ook het risico op recidief van infarct en op overlijden. Indien, zoals hogerop gesteld, deze medicatie onvoldoende is om de systolische bloeddruk onder de 140 mmHg en de diastolische onder de 90 mmHg wordt aangeraden een calciumantagonist of een diureticum toe te voegen.

5.2.2. Hypertensie en hartinsufficiëntie

Deskundige: T. Gillebert

5.2.2.1. *Is het mogelijk om voor met hartinsufficiëntie gecompliceerde hypertensie een raming te maken zowel van de epidemiologie als van de medische en sociale impact in de Belgische bevolking?*

De deskundige heeft zich over deze vraag niet gebogen. De jury vraagt zich af of er in België epidemiologische gegevens bestaan, die onontbeerlijk zijn om het medisch en sociaal impact van deze aandoening te evalueren. Tevens vraagt de jury zich af of er via gegevens van de kruispuntbank gegevens zouden kunnen bekomen worden zowel over epidemiologie als over medisch en sociaal impact. Prof. G. De Backer (persoonlijke mededeling) bevestigt dat er geen betrouwbare Belgische epidemiologische gegevens bestaan. Volgens hem is het extrapoleren van prevalentiegegevens, geobserveerd in andere studies, het beste om absolute cijfers voor de Belgische bevolking te verkrijgen. De jury beveelt aan dat het RIZIV zich zou buigen over deze vragen die vanuit de standpunten volksgezondheid en gezondheidseconomie in ons land belangrijk zijn.

Etiologie van hartinsufficiëntie (EHJ 1999; 20: 421): AHT: 14 %; coronaire insufficiëntie: 36 % en onbekend: 34 % (persoonlijke mededeling, G. De Backer).

5.2.2.2. Wat zijn de prioritaire doelstellingen bij de behandeling van een patiënt met 'met hartinsufficiëntie' gecompliceerde hypertensie?

Er zijn geen bijzondere richtlijnen over bloeddruk streefwaarden bij deze groep patiënten.

Ter herinnering: AHT met hartinsufficiëntie kan gepaard gaan met diabetes of met nefropathie met proteïnurie < 1g/24 uur, waarbij de streefwaarde < 130/80 mmHg ligt of met nefropathie met proteïnurie > 1g/24 uur, waar de streefwaarde zelfs < 125/75 mmHg ligt.

5.2.2.3. Wat zijn de aanbevolen behandelingen (farmacologisch en niet-farmacologisch) voor een patiënt met 'met hartinsufficiëntie' gecompliceerde hypertensie?

Welke combinaties van therapeutische klassen kunnen gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met 'met hartinsufficiëntie' gecompliceerde hypertensie?

Wat zijn de belangrijkste nevenwerkingen en contra-indicaties van elke behandeling?

5.2.2.3.1. Niet-farmacologische en farmacologische behandeling

Hygiëno-diëtetische maatregelen, opgestart in het kader van AHT, moeten uiteraard verder gezet worden. Toch moet de farmacologische aanpak van hartinsufficiëntie zo snel mogelijk ingesteld worden. Ter herinnering: deze patiënten zijn vaak ook coronaire patiënten en/of diabetici.

Volgens de ESH en de JNC7 omvat de basisbehandeling een diureticum, een bètablokker, een ACE-remmer en een anti-aldosteron preparaat.

Men zal de voorkeur geven aan een niet-selectieve bètablokker met alfablokkerend effect, anti-oxyderend en met antiproliferatief effect op het vaatendotheel zoals bvb carvedilol (door de expert aangeraden op basis van de COMET-studie).

Ten gevolge de CHARM en de VALIANT studie zouden sartanen eventueel een alternatief kunnen zijn voor ACE-remmers. Deze studies richten zich echter niet specifiek tot patiënten met hypertensie én hartinsufficiëntie. Dit legt uit waarom sartanen weerhouden worden in de aanbevelingen over hartinsufficiëntie van de JNC7, de BHS en de Can.

In sommige gevallen, zoals AHT met acute en ernstige hartinsufficiëntie of acuut longoedeem, dient men de voorkeur te geven aan lisdiuretica zoals furosemide of bumetanide.

Samenvattend meent de jury dat een basisbehandeling van AHT, gecompliceerd door hartinsufficiëntie, een diureticum, een niet-selectieve bètablokker, een anti-aldosterone preparaat en een ACE-remmer omvat. Te noteren valt dat al deze medicatie klassen antihypertensieve effecten hebben.

5.2.2.3.1. Nevenwerkingen en contra-indicaties

Tabel 11 geeft de absolute contra-indicaties van de verschillende antihypertensieve klassen weer evenals de guidelines waarop ze gebaseerd zijn.

Tabel 11: absolute contra-indicaties

<p>Bètablokkers Bronchiaal astma, AV Blok van de 2^e of de 3^{de} graad (ESH, ANAES, WHO, BHS)</p>
<p>Niet-DHP calciumantagonisten AV Blok van de 2^e of de 3^{de} graad (ESH, ANAES, BHS) Congestief hartfalen (ESH, WVVH, WHO, BHS, Can)</p>
<p>ACE-remmers, Sartanen Zwangerschap (ESH, ANAES, WVVH, WHO, BHS) Hyperkaliëmie (ESH, OMS) Bilaterale stenose van de arteria renalis of stenose bij unieke nier (ESH, ANAES, WVVH, CBO, WHO, BHS, Can)</p>
<p>Anti-aldosteronen Nierinsufficiëntie (ESH) Hyperkaliëmie (ESH)</p>

Tabel 12 herneemt de neveneffecten van de verschillende antihypertensiva alsook de guidelines waarop ze gebaseerd zijn.

Tabel 12: neveneffecten (ANAES, CBO, WVVH)

<p>Diuretica Impotentie (ANAES, CBO, WVVH) Pollakisurie (ANAES) Asthenie (ANAES) Hypokaliëmie (CBO, WVVH) Ventriculaire aritmieën (WVVH) Glucose intol. (CBO, WVVH) Hyperuricemie (ANAES, CBO) Hypercholesterolemie (CBO)</p>	<p>Calciumantagonisten Flush (ANAES, CBO, WVVH) Hoofdpijn (ANAES, WVVH) Tachycardie (CBO, WVVH) Oedemen (ANAES, CBO, WVVH) Constipatie (verapamil) (ANAES, CBO, WVVH)</p>
<p>Bètablokkers Koude ledematen (ANAES, CBO) Bronchospasmen (CBO) Asthenie, impotentie (ANAES, CBO) Slapeloosheid, nachtmerries (ANAES) Darmproblemen (ANAES)</p>	<p>ACE-remmers >> Sartanen Droge hoest (ANAES, CBO, WVVH) Angioneurotisch oedeem (ANAES, WVVH) Dysgeusie (CBO) Hyperkaliëmie bij nierinsufficiëntie (ANAES)</p>

5.2.3. Bibliografie

1. European Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
2. De Backer G. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
3. Conroy RM et al. Estimation of the ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe. The SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
4. The EUROPA study. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary heart disease. *Lancet* 2003; 362: 782-788.
5. The EPHEsus study. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. Pitt B. et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
6. The COMET study. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Poole-Wilson PA et al. *Lancet*. 2003 Jul 5; 362(9377): 7-13.
7. Swedberg K et al. Angiotensin receptor blockers and heart failure: still CHARMing after VALIANT? *Eur Heart J*. 2004; 25: 357-8.

6. Hypertensie gecompliceerd door cerebrovasculaire aandoeningen (CVA)

Deskundige: S.A. Blecic

6.1. *Is het mogelijk om voor 'door cerebrovasculaire aandoeningen' gecompliceerde hypertensie een raming te maken zowel van de epidemiologie als van de medische en sociale impact in de Belgische bevolking?*

CVA is een belangrijk maatschappelijk en een gezondheidseconomisch probleem.

- Cardiovasculaire aandoeningen zijn de eerste doodsoorzaak in Westerse wereld, CVA (stroke) is de derde belangrijkste doodsoorzaak en de meest handicaperende aandoening. (WHO 1996)
- Framingham: 65 tot 75 % van de bejaarde populatie lijdt aan geïsoleerde systolische hypertensie. Een risicoverhoging op CVA met 42 % werd geobserveerd in de SHEP studie.
- 56 % van de mannen en 66 % van de vrouwen met een CVA hadden voorafgaand hypertensie.
- Belgische gegevens: Erasme Stroke Data Base (= een ziekenhuis CVA register): 40 % van de patiënten met CVA ouder dan 50 jaar en 25 % van de patiënten met CVA jonger dan 50 jaar zijn hypertensief en 90 % ervan heeft minstens één extra risicofactor op events. Er bestaat geen CVA register over de Belgische bevolking. Dit is volgens de jury zeer te betreuren.
- Hypertensie kent sub-populaties qua risico (ras, geslacht, genetische belasting, omgevingsfactoren); bij zwarten en bij Japanners zijn 60 % van de CVA's rechtstreeks te wijten aan hypertensie.
- Zowel systolische als diastolische bloeddruk zijn sterk en onafhankelijk van elkaar verbonden met stroke incidentie.
- Ook voor CVA gelden de klassieke atherogene risicofactoren of bezwarende co-morbiditeit (alcohol, nicotine, lipidenstoornissen, diabetes type II, obesitas, sedentaire levensstijl)

6.2. *Wat zijn de prioritaire doelstellingen bij de behandeling van een patiënt met 'door cerebrovasculaire aandoeningen' gecompliceerde hypertensie?*

De fysiopathologie is zeer specifiek (rechtstreekse aftakking kleine bloedvaten, drukregime, autoregulatiemechanismen ter beveiliging van het debiet) en is bepalend voor de prioritaire doelstellingen bij de behandeling.

Een onderscheid dient gemaakt tussen primaire en secundaire preventie enerzijds, en anderzijds tussen acute fase en chronische fase. Chronische fase – secundaire preventie start vanaf 4 weken na een doorgemaakt CVA.

Streefdoel is een bloeddruk minstens lager dan 140/90 mmHg.

In primaire preventie dient verhoogde bloeddruk beslist behandeld te worden (**niveau II**)

In secundaire preventie is er onvoldoende evidentie (te kleine daling van relatief risico waargenomen), maar ook hier geldt het advies ('niveau III') om toch therapie in te stellen.

In acute fase dient bloeddruk enkel behandeld te worden indien systolisch > 220 mmHg en/of diastolisch > 120 mmHg of vanaf een gemiddelde arteriële druk (Mean arterial pressure of MAP) = 140 mmHg (MAP = (SAP + 2DAP)/3). (Blecic)

Argumenten voor primaire preventie (niet binnen het kader van de consensusvergadering)

- stijging van diastolische bloeddruk met 7,5 mmHg verhoogt het risico van CVA met 46 %, en dit ongeacht of patiënt voorafgaand hypertensie had.
- risico op CVA:
 - verhoogt lineair met verhoging van diastolische bloeddruk
 - wordt gereduceerd met (minstens) 42% bij verlaging van de diastolische bloeddruk met 5,8 mmHg
 - kent een 2,5 maal hoger risicofactor binnen de vijf jaar bij hypertensie met waarden > 140/90 mmHg
- bij patiënten boven de 60 jaar resulteert behandeling tot bloeddrukwaarden onder 160/90 mmHg in een risicoreductie met 36 % voor CVA, waarbij in 50 % van de casus enkel een diureticum (chloortalidon) volstond. (SHEP-trial)

Argumenten voor secundaire preventie:

- er bestaat een lineaire relatie tussen de hoogte van de bloeddruk (systolisch én diastolisch) en het risico van een nieuw CVA.
- een gunstig effect van behandeling van hypertensie wordt geobserveerd in interventiestudies (6-8 mmHg systolisch en 3-4 mmHg diastolisch), evenwel zonder statistisch significante resultaten.
- totale event-reductie bij follow-up over 4 jaar bedraagt 28 % bij behandeling met de combinatie perindopril 4 mg / indapamide 2,5 mg, zowel bij hypertensieve (32 %) als bij normotensieve (27 %) patiënten. Wat CVA betreft haalt de combinatie een reductie van 43 %, perindopril alleen haalt 5 % reductie.
- stroke-risico-reductie met 29 % bij follow-up over 3 jaar bij behandeling met indapamide alleen. (PAT Studie)
- de resultaten uit de PROGRESS-studie (totale event reductie) worden ten dele bevestigd door de HOPE-studie (ramipril 10 mg) (globale reductie met 32 % t.o.v. placebo). Het effect is significant bij een populatie met een of meerdere risicofactoren maar met evenwel minste bonus voor patiënten met voorafgaand CVA (= stroke-sub-populatie).
- LIFE-studie (losartan versus atenolol) en ACCESS-studie (candesartan versus placebo) wijzen in dezelfde richting.

6.3. Wat zijn de aanbevolen behandelingen (farmacologisch en niet farmacologisch) voor een patiënt met 'door cerebrovasculaire aandoeningen' gecompliceerde hypertensie?

Welke combinaties van therapeutische klassen kunnen gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met 'door cerebrovasculaire aandoeningen' gecompliceerde hypertensie?

Wat zijn de belangrijkste nevenwerkingen en contra-indicaties van elke behandeling?

6.3.1. Systematisch literatuuronderzoek

Elke behandeling van hypertensie na CVA werd in de systematische literatuurstudie bestudeerd. De bibliografiegroep sloot één meta-analyse (INDANA 1997) uit wegens inclusie van patiënten met én zonder hypertensie. Twee RCT's werden weerhouden. ACE-remmers (perindopril) in combinatie met een diureticum (indapamide) hebben een effect op de cerebrovasculaire morbiditeit. Een diureticum alleen (indapamide) heeft ook een effect op de cerebrovasculaire morbiditeit. (**niveau I b**) Er werden geen studies gevonden die de verschillende antihypertensieve klassen vergelijken.

Besluit: Er zijn geen argumenten om af te wijken van de standaardbehandeling van hypertensie (**niveau I b**): een diureticum (indapamide) heeft de voorkeur. Een ACE-remmer (perindopril) in combinatie met een diureticum (indapamide) is een alternatief. (**niveau I b**)

6.3.2. Guidelines en richtlijnen (tabel 13)

JNC7 stelt dat CVA een indicatie is voor gebruik van ACE-remmers (geassocieerd met een diureticum) op basis van de resultaten van de PROGRESS-studie. WHO en BHS ondersteunen deze keuze, op basis van PROGRESS en PATS. De ALLHAT-studie suggereert een superioriteit van diuretica ten opzichte van de andere groepen ten aanzien van het eindpunt risicoreductie op CVA, al zijn er mogelijk confounders.

Tabel 13: CVA

AntiHT	JNC7	WHO	BHS	RCT
Diuretica	●	●	●	PATS
Bètablokkers				
Ca DHP				
Non-DHP				
ACE-remmers	●	●	●	PROGRESS
Sartanen / AA				

6.3.3. Informatie van de deskundige

6.3.3.1. Primaire en secundaire preventie

Klassieke richtlijnen en contra-indicaties als bij hypertensie zonder complicaties

Nog hypothetisch: ACE-remmers zouden eerste keuze kunnen worden, gezien het mogelijk gunstig effect op het endotheel. De associatie van ACE-remmers en diuretica is eveneens interessant en laat een betere hypertensie controle toe.

Tabel 14: Therapeutische strategie bij patiënten met CVA (Bleic)

	Coronaire Hartziekten	Hartfalen	MI	Diabetes	Geriatric	Geïsoleerde systolische hypertensie
Eerste:	bètablokker	ACE-remmer + bètablokker	bètablokker + ACE-remmer	ACE-remmer	diureticum	diureticum
Tweede:	ACE-remmer	lisdiureticum		bètablokker	bètablokker	calcium-antagonist

6.3.3.2. Acute fase CVA

Het is niet aangetoond dat hypertensiebehandeling zinvol en effectief is in de acute fase van een CVA. De fysiopathologie (met lokale intracerebrale regulatiemechanismen) geeft hiervoor argumenten. Het event op zich genereert catecholamines die een bloeddrukverhoging induceren. Een verhoogde bloeddruk is een fysiologisch mechanisme (Bayliss effect) ter behoud van een (insufficiënt) debiet (perfusiedruk) en een voldoende zuurstoftoevoer naar de hersenen.

Alleszins zijn calciumantagonisten en clonidine tegenaangewezen. Respectievelijk wegens de brutale en intensieve bloeddrukdaling met potentiële verergering van de neurologische problematiek door het werkingsmechanisme van de calciumantagonisten, en wegens onverenigbaarheid van een IM injectie met fibrinolytische behandeling.

Geen enkele studie ondersteunt hypertensiebehandeling in de eerste 72 uur van een nieuw CVA.

Als aanbeveling geldt niet te behandelen zolang de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) lager is dan 140 mmHg.

Indien behandeling nodig is dan verdienen producten met een zachte werking de voorkeur:

- labetalol 4 mg per uur in continu infuus
- enalapril 1 mg alle 4 uur via infuus
- tweede keuze: captopril 50 mg SL

(niveau III)

6.3.4. Potentiële combinaties van therapeutische klassen

Er zijn geen argumenten om af te wijken van de standaardbehandeling van hypertensie (niveau I b): een diureticum (indapamide) heeft de voorkeur. Een ACE-remmer (perindopril) in combinatie met een diureticum (indapamide) is een alternatief (niveau I b)

6.3.5. Nevenwerkingen en contra-indicaties

Er werden geen (aanvullende en relevante) gegevens gevonden met betrekking tot de nevenwerkingen en contra-indicaties.

Er zijn geen argumenten om af te wijken van de klassieke aanbevelingen omtrent bijwerkingen en contra-indicaties.

In de acute fase zijn er argumenten om calciumantagonisten (SL) en clonidine (IM) af te raden.

6.4. Algemeen besluit en aanbevelingen

- CVA is een belangrijk maatschappelijk en gezondheidseconomisch probleem.
- In de Framinghamstudie werd vastgesteld dat 65 tot 75% van de bejaarde populatie lijdt aan geïsoleerde systolische hypertensie, een risicoverhoging op CVA met 42% werd geobserveerd. Ook andere studies bevestigen het belang van hypertensie (systolisch én diastolisch) als risicofactor voor CVA.
- Een onderscheid dient gemaakt te worden tussen primaire en secundaire preventie enerzijds en anderzijds tussen de acute en de chronische fase.
- In primaire preventie dient verhoogde bloeddruk beslist behandeld te worden (**niveau I a**).
- In secundaire preventie is er onvoldoende statistische evidentie (te kleine daling van het relatieve risico waargenomen), maar ook hier geldt het advies (**niveau III**) om toch therapie in te stellen.
- Er zijn geen argumenten om af te wijken van de standaardbehandeling van hypertensie (**niveau I b**): een diureticum (indapamide) geniet de voorkeur. Een ACE-remmer (perindopril) in combinatie met een diureticum (indapamide) is een alternatief. (**niveau I b**)
- Het is niet aangetoond dat hypertensiebehandeling zinvol en effectief is in de acute fase van een CVA. Geen enkele studie ondersteunt hypertensiebehandeling in de eerste 72 uur van een nieuw CVA. In elk geval zijn er in de acute fase argumenten om calciumantagonisten (SL) en clonidine (IM) af te raden.

6.5. Bibliografie

1. World Health organization expert committee. Hypertension control (WHO technical report series 862). Geneva: World Health Organization 1996
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
4. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1901-1914.
5. Blečić S, Bogousslavsky J. General management of patients with ischaemic stroke: clinical features and epidemiology. *Cur Opin Neurol* 1995; 8: 30-37
6. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1154-1158.
7. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95: 1132-1137
8. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576.
9. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653
10. Rutan GH, Mc Donald RH, Kuller LH. A historical perspective of elevated systolic vs diastolic blood pressure from an epidemiological and clinical trial viewpoint. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 663-673.
11. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long term treatment, and cardiovascular mortality. *Circulation* 1996; 93: 697-703
12. Sagie A, Larson MG, Levy D. the natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Eng J Med* 1993; 329: 1912-1917
13. UKTIA study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054
14. PROGRESS management committee. *J Hypertens* 1995; 13: 1869-1873
15. Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Int Med* 1986; 146: 66-68.
16. Lisk DR, Grotta JC. Should hypertension be treated after stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed topography. *Arch Neurol* 1993; 50: 855-862.
17. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993; 43: 461-467.
18. Lees KR, Dyker AG. Blood pressure after stroke. *J Hypertension* 1996; 14: S35-S38.
19. PROGRESS Collaborative group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41
20. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J med* 2000; 342: 145-53
21. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al On Behalf of HOPE Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *BMJ*. 2002; 324: 699-702
22. Lonn E, Yusuf S, Jha P. Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 202056-69
23. Lonn E. Modifying the natural history of atherosclerosis. The SECURE trial. *IJCP supplement* 2001; 117: 13-21
24. 2003 European Society of Hypertension-European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53
25. Lawes CMM, Bennet DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024: -1033

7. Het opvolgen van de hypertensieve patiënt door de huisarts

Deskundige: P. De Cort

7.1. Epidemiologische gegevens

Huisartsen beschikken niet over epidemiologische gegevens over de follow-up van gecompliceerde hypertensie rekening houdend met de medische en sociale impact en met ziekenhuisopnames.

In Vlaanderen bestaat er hoogstens een opvolging van hypertensie in het algemeen. Deze opvolging werd uitgevoerd door het WIV bij 300 huisartsen en omvat 16.771 patiënten. Deze prospectieve studie geeft aan dat:

- 10% van de patiënten 1 maal per jaar,
- 30% alle 3 maanden,
- en 60% frekwenter dan alle 3 maanden gezien worden.

Men beschikt niet over Belgische gegevens over de opvolging door huisartsen van arteriële hypertensie bij diabetes, metabool syndroom, hartaandoeningen of cerebrovasculaire aandoeningen. Toch dient genoteerd dat de ERICABELL studie de prevalentie en de opvolging door de huisarts van renale hypertensie en nierziekten bestudeert. De evaluatie van de nierfunctie is gebaseerd op de nieuwe MDRD formule.

7.2. Prioritaire doelstellingen voor een patiënt met gecompliceerde arteriële hypertensie

7.2.1. Bloeddruk streefwaarden

In eerste instantie wil de jury eraan herinneren dat de streefwaarde bij **niet-gecompliceerde hypertensie 140/90 mmHg** bedraagt.

Vervolgens besluit de jury tot volgende streefwaarden:

Bij

- Diabetes
 - Zonder nefropathie: 130/80 mmHg
 - Met nefropathie: 125/75 mmHg
- Nierinsufficiëntie
 - Zonder proteïnurie: 130/80 mmHg
 - Met proteïnurie: 125/75 mmHg (idem bij niertransplantatie)
- Cardiovasculaire aandoeningen: 140/90 mmHg
- Cerebrovasculaire aandoeningen: 140/90 mmHg

Volgens Vlaamse epidemiologische gegevens zou slechts de helft van de patiënten goed opgevolgd worden. Streefwaarden zouden slechts bereikt worden bij 18,8% van de diabetici en bij 5,6% van de nierinsufficiënten. Internationale gegevens ontgoochelen nog sterker: in Canada zouden slechts 13% van de hypertensieve patiënten onder controle zijn, in de Verenigde Staten 25%. Als oorzaak van deze ontgoochelende cijfers kan men denken aan een inadequate initiële behandeling, onvoldoende informatie en betrokkenheid van de zieke, een slechte therapietrouw of een slechte opvolging van een initieel goed behandelde patiënt.

7.2.2. Evaluatie van het cardiovasculaire risico

Momenteel wordt in België de Framingham schaal gebruikt voor de terugbetaling van statines. Tevens bestaat de Score schaal, die, spijtig genoeg, geen rekening houdt met diabetes.

7.2.3. Screening van de patiënt met gecompliceerde arteriële hypertensie (niveau Ib)

Deze omvat volgende onderzoeken:

- Een jaarlijkse ECG
- Een echocardiografie
- Een bloedonderzoek: creatinine, glycemie, lipiden, ionogram
- Een urineonderzoek: microalbuminurie

7.2.4. Follow-up van een patiënt met gecompliceerde arteriële hypertensie door de huisarts

Het ontbreken van literatuurgegevens valt te betreuren. De zeldzame beschikbare Europese gegevens zijn tegenstrijdig (**niveau II**). Het enige wat de jury kan voorop stellen is dat de opvolging van een patiënt met gecompliceerde arteriële hypertensie door de huisarts dient ingeschat te worden in functie van de toestand van de patiënt, liefst in overleg met de specialist(en)

In de Verenigde Staten stelt de JNC7, bij medicamenteuze behandeling, minimaal een maandelijks controle voor tot de bloeddruk gestabiliseerd is en achteraf een controle alle 3 tot 6 maanden. De guideline stelt tevens dat een cardiale, renale, cerebrovasculaire co-morbiditeit, diabetes of een metabool syndroom een groter aantal contacten noodzakelijk kan maken.

Een jaarlijkse evaluatie van hypertensiegebonden risicofactoren lijkt minimaal (**niveau II**).

De deskundige stelt voor om jaarlijks:

- het cardiovasculair risicoprofiel te herevalueren
 - anamnese
 - beperkt laboratoriumonderzoek
 - BD metingen
- de orgaanschade te herevalueren
 - ECG
 - nierfunctie (echocardiografie)
 - (fundoscopie)
- een herevaluatie van de geassocieerde pathologie
 - specifieke onderzoeken, ook door specialisten

Laboratoriumonderzoeken

- Urine eiwit – microalbuminurie
- Serumcreatinine (berekenen klaring)
- Nuchtere glycemie
- Totaal cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden
- Facultatief: kalium, urinezuur

1. Na de initiële fase, een controle door de huisarts alle 3 tot 6 maanden (**niveau II**) (met een lichte voorkeur voor 6 maanden; hiertoe is een hoger niveau van evidentie nodig) (het belang van zelfmeting van de bloeddruk door de patiënt moet nog uitgeklaard worden)
2. Vooral bij patiënten jonger dan 75 jaar, die maar één geneesmiddel nemen kan een step-down aanpak overwogen worden (**niveau I b**).
3. Bij therapieweerstand moet een herevaluatie en eventueel een raadpleging van een specialist overwogen worden (**niveau II**)
4. Een jaarlijkse globale herevaluatie (**niveau II**)
5. Een betere implementatie van aanbevelingen is een uitdaging voor de hele medische wereld (**niveau I b**)
6. ASA is in sommige specifieke situaties te overwegen (**niveau I b**)

N.B.: het lijkt interessant zelfmeting van de bloeddruk door de patiënt thuis aan te raden cfr studie Staessen verschenen in JAMA 2004. De kwaliteit van de gebruikte toestellen dient echter nog wetenschappelijk aangetoond te worden. De jury suggereert dat de bevoegde autoriteiten normen voorop stellen en kwaliteitscontrole instellen voor de toestellen die in België verkocht worden.

7.3. Behandeling, therapeutische associaties, neveneffecten en contra-indicaties

Hygiëno-diëtetische aanbevelingen dienen alleszins in eerste instantie opgevolgd te worden. In tegenstelling tot ongecompliceerde hypertensie moet ook, van bij de aanvang, een farmacologische behandeling ingesteld worden.

7.3.1. Hygiëno-diëtetische maatregelen en farmacologische behandeling

In de respectieve hoofdstukken van dit verslag vindt men de besluiten van de jury over de specifieke therapeutische aanpak van arteriële hypertensie gecompliceerd door diabetes, metabool syndroom en/of nier-, hart- en cerebrovasculaire aandoeningen.

7.3.2. Neveneffecten en contra-indicaties

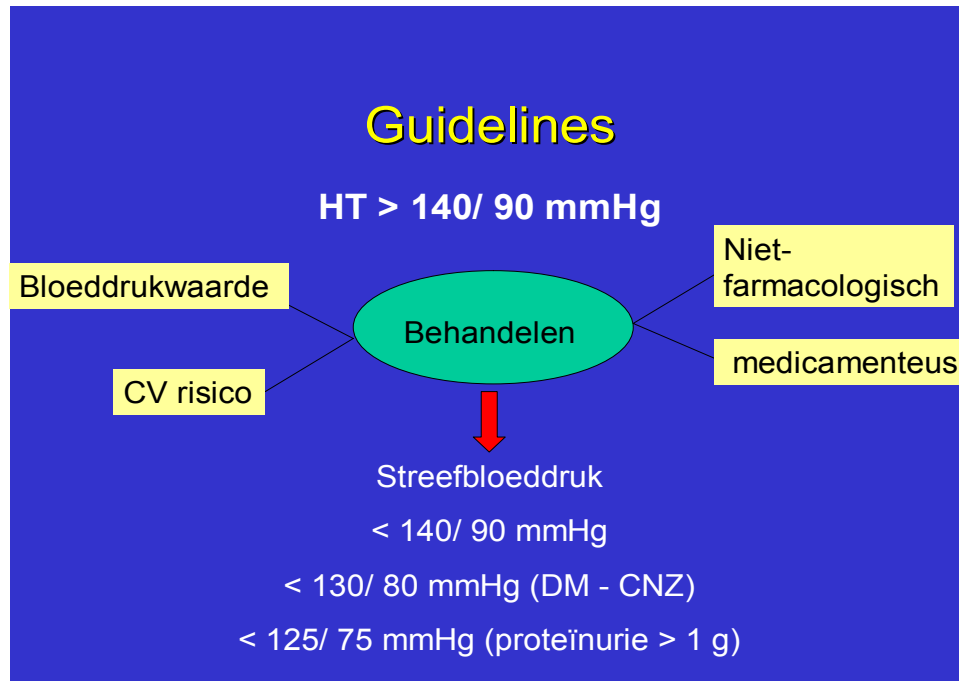
Ook betreffende neveneffecten en contra-indicaties verwijst de jury naar de voorgaande bladzijden.

7.4. Bibliografie

1. Vandenberghe H, Bastiaens H, Jonckheer P, Orban T, Declercq E, Lafontaine M, Van Casteren V. Kwaliteitsbevordering in de huisartsgeneeskunde op basis van registratie van praktijkgegevens: diabetes type 2 en hypertensie. Eindrapport Wetenschappelijk instituut voor Volksgezondheid, afdeling Epidemiologie. EPI Reports 2003 –09.
2. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GL, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *AJH* 2001; 14: 1099-105.
3. P. De Cort, H. Philips, F. Govaerts, P. Van Royen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *HANU* 2003; 32: 387-411.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J of Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
5. Walma EP, Thomas S, Prins A, Grundmeyer HGLM, Van der Laan JR, Wiersma TJ. NHG Standaard Hypertensie. *Huisarts en Wetenschap* 2003; 46(8): 435-49.
6. R. Birthwhistle, M Godwin, M Delva, R Casson, M Lam, S MacDonald, R Sequin, L Rühlrad. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004; 328: 204-9
7. J. Staessen, E Den Hond, H Celis, L Keary, G Vandenhoven, EO'Brien. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. *JAMA* 2004; 291: 955-964.
8. Nelson M, Reidi C, Krum H, McNeil J. A systematic review of predictors of maintenance of normotension after withdrawal of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2001; 14: 98-105.
9. Nelson M, Reidi C, Krum H, et al. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: prospective study in second Australian national blood pressure study cohort. *BMJ* 2002; 325: 815-9.
- 10.T. Christiaens. Wanneer stoppen met antihypertensiva? *Minerva* 2003; 2(9): 139-40.

8. ALGEMENE CONCLUSIES

Figuur 12



Vertrekkende van de conclusies van de deskundigen P. Van der Niepen en Ph. Van den Borne, komt de jury tot volgende besluiten:

Behandeling van arteriële hypertensie, al dan niet gecompliceerd, is een belangrijk probleem

- voor de individuele patiënt
- voor de volksgezondheid
- voor het gezondheidszorgbudget

Ter illustratie:

- 20% van de Belgische bevolking neemt antihypertensiva, waarvan 47% diuretica en of bètablokkers, 26% een ACE-remmer, 20% een calciumantagonist en 13% een angiotensine II - antagonist; 56% neemt één geneesmiddel, 29% twee, 12% drie en 4% vier geneesmiddelen.
- 27% van het Belgische geneesmiddelenbudget wordt betaald aan cardiovasculaire geneesmiddelen (antihypertensiva en cholesterolverlagers)
- Tussen 1998 en 2003 is het aantal DDD voor deze geneesmiddelen met 42% toegenomen en de netto-uitgaven met 25%

Gecompliceerde hypertensie, d.w.z. hypertensie samen met

- aandoeningen als diabetes en metabool syndroom of
- orgaanschade als nierinsufficiëntie, coronaire aandoeningen, hartinsufficiëntie, linkerventrikelhypertrofie of cerebrovasculaire aandoeningen,
- komt frequent voor,
- heeft een slechter cardiovasculair risicoprofiel tot gevolg, waardoor medicamenteuze, naast niet-farmacologische aanpak, meestal van in het begin nodig is,
- vraagt vaak combinatietherapie van meerdere antihypertensiva om de streefbloeddruk te bereiken. Dit maakt de discussie welk antihypertensivum als eerste keuze dient gebruikt te worden vaak overbodig. De jury doet hier over voorstellen in dit verslag.

Doelmatig behandelen van gecompliceerde hypertensie

- Dient te gebeuren in functie van de bloeddrukwaarden én van het cardiovasculaire risico.
- Vraagt altijd niet-farmacologische maatregelen.
- Vraagt bijna altijd medicatie(s) vanaf in het begin
- Streeft naar een bloeddrukwaarde
 - < **140/90 mmHg**
 - < **130/85 mmHg** bij diabetes en chronisch nierfalen
 - < **125/75 mmHg** bij proteïnurie > 1g/24 uur

Gezien de richtlijnen van follow-up van gecompliceerde hypertensie in de huisartsenpraktijk niet consistent zijn, zal de aanpak afhankelijk zijn van de patiënt, de pathologie en de bloeddrukcontrole. Nieuwe klinische studies en prospectieve gegevensregistratie in samenwerking met de wetenschappelijke verenigingen hieromtrent zijn wenselijk. Intussen doet de jury voorstellen in dit rapport.

Uit de beperkte Belgische beschikbare gegevens blijkt dat hypertensie en in het bijzonder gecompliceerde hypertensie vaak onderbehandeld is. Hieruit volgt een belangrijke taak voor het medisch korps.

De aanpak van gecompliceerde hypertensie is een multidisciplinair gebeuren en vraagt een intense samenwerking met taakafspraken tussen de huisarts en de andere hulpverleners zoals – naar gelang de pathologie – de diabetoloog, de nefroloog, de cardioloog, de neuroloog, de diëtist, e.a.

Gezien de beperkte bestaande Belgische epidemiologische gegevens is het opstarten van een degelijke epidemiologische studie wenselijk zowel betreffende de prevalentie van gecompliceerde (en van niet gecompliceerde) arteriële hypertensie als van de aanpak ervan en zijn resultaten.

Gezien de hoge frequentie van het voorkomen in de Belgische bevolking van hypertensie en andere cardiovasculaire risicofactoren zoals diabetes, metabool syndroom, overgewicht, roken, verkeerde voedingsgewoonten, tekort aan beweging, hyperlipidemie, stelt de jury dat de bevoegde overheden en alle mogelijke betrokken organisaties, beroepsbeoefenaars en maatschappelijke actoren de preventie van deze risicofactoren met alle mogelijke middelen dienen te bevorderen. Adequate preventieprogramma's dienen hiertoe uitgewerkt te worden. Deze programma's dienen de bevolking vanaf een zo jong mogelijke leeftijd te benaderen, bijv. via leerprogramma's in de scholen. Voor deze preventie dienen de nodige financiële middelen te worden voorzien. Op termijn zal dit de individuele gezondheid, de volksgezondheid en het gezondheidszorgbudget ten goede komen.

De jury beseft dat de therapietrouw van de patiënt, zowel bij het volgen van de niet-farmacologische maatregelen als bij het medicatiegebruik niet altijd even groot is. Hieruit besluit de jury dat een adequate begeleiding van de patiënt een belangrijke taak is voor alle betrokken zorgverstrekkers.

Tot slot drukt de jury van de Consensusvergadering de hoop uit dat dit verslag kan bijdragen tot een meer rationeel voorschrijven van 'antihypertensiva' en vooral van een meer 'Doelmatige behandeling van gecompliceerde hypertensie'.

Lijst van gebruikte afkortingen

AA	Angiotensine II receptor antagonisten
AASK	The African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ABCD	The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial
ACCESS	Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors
ACE-remmers	Angiotensine converting enzyme inhibitor
AHT	Arteriële HyperTensie
AINS	Anti Inflammatoire Non Steroidal
AIPRI	ACE Inhibitor In Progression In Renal Insufficiency
AIRE	The acute infarction ramipril efficacies
AJKD	American Journal of Kidney Disease
ALLHAT	The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
AMI	Acuut myocard infarct
ANAES	Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante
ARIC	Atherosclerosis Risk in Community Study
ASA	Acetyl Salicylic Acid
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical Classification
ATC klasse C02	Centraal aangrijpende antihypertensiva en direct werkende vasodilatantia
ATC klasse C03	Diuretica
ATC klasse C07	Betablokkers
ATC klasse C08	Calciumantagonisten
ATC klasse C09	ACE-remmers en Angiotensine II-receptorantagonisten
BASO	Belgian Association for the Study of Obesity
BB	Betablokker
BELSTRESS	Study of job stress: norms, determinants, and prospective study of its relation to sickness absence and to the incidence of coronary heart disease
BET	Betablokker
BHS	British Hypertension Society
BMI	Body Mass Index
CA	Calciumantagonist
CAA	Calciumantagonist
Ca-DHP	Dihydropyridine calciumantagonist
Can	Canadian Recommendations
CAPPP	The captopril prevention project
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CCB	Calcium Channel Blocker
CEMPG / CEG	Comité voor Evaluatie van de medische praktijk inzake Geneesmiddelen
CHARM	Candesartan Cilexetil (Candesartan) in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CI	Confidence Interval
COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial

COOPERATE	Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease
CVA	CerebroVasculair Accident
D	Diureticum
DAP	Diastolic Arterial Pressure
DASH diet	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DDD	Defined Daily Dose
DESIR	Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance
DIU	Diureticum
DOQI 2003	Dialysis Outcomes Quality Initiative 2003
EBM	Evidence Based Medicine
EGIR	The European Group for the Study of Insulin Resistance
ERICABELL	Early Renal Impairment and Cardiovascular Assessment project in BELgium and Luxemburg
ESH	European Society of Hypertension
Euroaspire II	Euro Heart Survey Programme
EUROPA	The EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease
FACET	Fosfinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomised Trial
GFR	Glomerular Filtration Rate
GNFB	Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique
GVU	Geneeskundige verzorging en uitkeringen
HDL	High Density Lipoproteïne
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HTA	HyperTension Arterielle
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
IMA	InterMutualistisch Agentschap
Incidentie	het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar).
INDANA	INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention
INSIGHT	Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension
INVEST	The International Verapamil-Trandolapril Study
JNC VII	The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure
KI	Kidney International
LDL	Low Density Lipoproteïne
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension
LOK	Lokale Kwaliteitsgroep
LVH	Linker Ventrikel Hypertrofie
MAP	Mean Arterial Pressure
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study
Mets	Metabolic syndrome
MI	Myocardial Infarction
mmHg	Millimeter kwik
NBVN	Nederlandstalige Belgische Vereniging Nefrologen
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NDT	Nephrology Dialysis and Transplantation.
NEJM	New England Journal of Medicine
Non-DHP	Niet dihydropyridine calciumentagonist
NRKP	Nationale Raad voor KwaliteitsPromotie
NSAID	Non Steroid Anti Inflammatory Drug
OCAPI	Optimize Cardiovascular Prevention in Diabetics
Odds	De verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan
Odds ratio (OR)	De verhouding van twee odds
PATS	Post-stroke antihypertensive treatment study
PRESERVE	Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement
Prevalentie	'Het aantal zieken' of ziekten in een populatie op een gegeven moment.
PROGRESS	Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study
RCT	Randomised Clinical Trial
REIN	Ramipril Efficacy In Nephropathy
RENAAL	Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
RHR	Relative Hazard Ratio
RIZIV	Rijks Instituut voor Ziekte- en InvaliditeitsVerzekering
SAP	Systolic Arterial Pressure
SAR	Sartaan /sartan
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SHEP	Systolic hypertension in the elderly program
SSMG	Société Scientifique de Médecins Generalistes
STOP	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
SYST-EUR	Systolic Hypertension in Europe Trial
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
UKTIA	United Kingdom Transient Ischemic Attack
VALIANT	VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion
WHO	World Health Organisation
WVH	Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen