



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## Hypertensie in de tweede en derde lijn

# Inhoudsopgave

Hypertensie in de tweede en derde lijn	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Hypertensie in de tweede en derde lijn - startpagina	3
Adherentie bij patiënten met therapieresistente hypertensie	4
Vaststellen adherentie bij patiënten met therapieresistente hypertensie	5
Maatregelen om adherentie bij patiënten met hypertensie te bevorderen	14
Diagnostiek secundaire hypertensie	26
Lifetime risk bij (therapieresistente) hypertensie	45
Behandeling van (therapieresistente) hypertensie	53
Zoutbeperking bij patiënten met therapieresistente hypertensie	54
Behandeling therapieresistente hypertensie na het uitsluiten van therapie-ontrouw en secundaire hypertensie	60
Experimentele behandelopties bij patiënten met therapieresistente hypertensie	68
Iliacale arterioveneuze shunt bij patiënten met therapieresistente hypertensie	69
Baroreflexactivatietherapie bij patiënten met therapieresistente hypertensie	74
Carotisstent bij patiënten met therapieresistente hypertensie	81
Renale denervatie bij patiënten met therapieresistente hypertensie	84
Randvoorwaarden (Organisatie van Zorg voor therapieresistente hypertensie)	88

## Startpagina - Hypertensie in de tweede en derde lijn - startpagina

### Waar gaat deze richtlijn over?

Het doel van de richtlijn is het bevorderen van een optimale diagnostiek en behandeling van patiënten met hypertensie in de tweede en derde lijn. Deze richtlijn zal zoveel mogelijk aansluiten bij de CVRM-richtlijn en de ESH/ESC-richtlijn voor hypertensie. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Adherentie bij patiënten met therapieresistente hypertensie
- Diagnostiek van secundaire hypertensie
- Lifetime risk bij (therapieresistente) hypertensie
- Behandeling van therapieresistente hypertensie
- Organisatie van zorg

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen van internisten, cardiologen en neurologen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met hypertensie in de tweede en derde lijn. Daarnaast is deze richtlijn bedoeld om zorgverleners die anderzijds betrokken zijn bij deze patiënten te informeren, waaronder huisartsen, verpleegkundig specialisten en apothekers.

### Voor patiënten

De bloeddruk is te hoog als deze boven bepaalde grenswaarden uitkomt. Na één meting spreek je nog niet over een hoge bloeddruk. Mensen met een hoge bloeddruk merken daar meestal niets van. Dat is juist het gevaarlijke van hoge bloeddruk. Het geeft zelden klachten en je voelt je goed. Maar de bloedvaten staan wel steeds onder een te hoge druk. Hierdoor kan een bloeddruk die lange tijd te hoog is, gevolgen hebben voor de gezondheid. Of medicijnen nodig zijn, hangt niet alleen af van de hoogte van de bloeddruk. De arts kijkt ook naar het risico dat iemand heeft op een hart- of vaatziekte. Mensen met een verhoogd risico krijgen eerder medicijnen voorgeschreven. Bij sommige mensen helpen leefstijladviezen en medicijnen niet voldoende. Men spreekt dan van een therapieresistente hoge bloeddruk. Soms is dan een ziekte de oorzaak, soms lukt het innemen van medicijnen niet zo goed en soms is er geen duidelijke oorzaak. In het laatste geval zijn nieuwe (experimentele) behandelingen soms een optie. Deze behandelingen worden nog maar beperkt toegepast, vooral in het kader van onderzoek. Informatie over hoge bloeddruk is te vinden op de website van de Hartstichting via de volgende link: <https://www.hartstichting.nl/risicofactoren/gids-bloeddruk>. Bij het gezamenlijk komen tot een besluit voor de behandeling kan gebruik gemaakt worden van een consultkaart. Voor therapieresistente hypertensie is in 2017 de consultkaart '[Hoge bloeddruk die moeilijk te behandelen is: soorten behandelingen met medicijnen](#)' ontwikkeld en gepubliceerd op de website [consultkaart.nl](http://consultkaart.nl).

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de internisten, neurologen, cardiologen en De Hart&Vaatgroep. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging De Hart&Vaatgroep en Nierpatiënten Vereniging Nederland tijdens de ontwikkel- en commentaarfase.

## Adherentie bij patiënten met therapieresistente hypertensie

Deze module is onderverdeeld in de volgende twee submodules:

- Hoe kan adherentie bij patiënten met therapieresistente hypertensie worden vastgesteld?
- Welke maatregelen zijn effectief om adherentie bij patiënten met hypertensie te bevorderen?

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

# Vaststellen adherentie bij patiënten met therapieresistente hypertensie

## Uitgangsvraag

Hoe kan adherentie bij patiënten met therapieresistente hypertensie worden vastgesteld?

## Aanbeveling

Gebruik bij voorkeur een combinatie van meetmethodes voor onderzoek naar adherentie. In eerste instantie kan gekozen worden voor een eenvoudige methode zoals aflevergegevens van apotheek. Indien twijfel over medicatie-inname resteert dan kunnen de volgende methoden gebruikt worden voor het bepalen van adherentie bij therapieresistente patiënten:

- elektronische medicatieverpakking;
- bepaling van concentraties van (metabolieten van) het medicijn in lichaamsvloeistoffen.

Overweeg Directly Observed Therapy (DOT) indien getwijfeld wordt aan de effectiviteit van het geneesmiddel.

Gebruik geen vragenlijsten voor onderzoek naar adherentie.

## Overwegingen

Het in de (poli)klinische praktijk analyseren van adherentie bij patiënten met vermeende therapieresistente hypertensie wordt bemoeilijkt door de afwezigheid van gevalideerde meetmethoden. De systematische literatuuranalyse leverde slechts één studie op uit een selectie van 360 artikelen. Deze studie toont dat het gebruik van de vragenlijsten, Morisky Medication Adherence Scale-8 en Visual Analog Scale, maar beperkt toepasbaar zijn in het vaststellen van adherentie bij patiënten met therapieresistente hypertensie.

Deelnemers waren sterk geneigd hun adherentie te overschatten. Op basis van de referentietest was bijna 60% adherent. Op basis van de MMAS-8 zou 80% adherent zijn en op basis van de VAS zou meer dan 90% adherent zijn.

In de studie van Gallagher (2015) werd een elektronische medicatieverpakking als referentietest gebruikt. Alhoewel dit nu als "gouden standaard" wordt gezien, zijn hier ook een aantal beperkingen aan verbonden. Allereerst is de verwachting dat het gebruik van een elektronische medicatieverpakking op zichzelf al een effect heeft op adherentie. Als alle patiënten op de hoogte zijn van de elektronische metingen dan kan dit ertoe leiden dat adherentie hoger is dan wat normaliter gezien wordt in de dagelijkse praktijk. Ten tweede kan inname van het geneesmiddel niet geverifieerd worden. De mogelijkheid bestaat dat de elektronische medicatieverpakking wordt geopend zonder dat er medicatie uit wordt genomen. Aan de andere kant bestaat de mogelijkheid dat patiënten per opening van de medicatieverpakking meer pillen eruit nemen en deze bewaren voor inname op een later moment. Tot slot wordt bij het gebruik van de medicatieverpakking adherentie berekend als het percentage van dagen waarop een correcte dosering was ingenomen. In de studie van Gallagher (2015) werden patiënten geclassificeerd als non-adherent bij een afkapwaarde van lager dan 80%. Deze afkapwaarde komt overeen met de algemeen aanvaarde afkapwaarde (Sackett, 1978; Lüscher, 1985). De vraag is echter of deze afkapwaarde voor alle medicijnen volstaat. Het effect van het niet

innemen van een medicijn met een korte halfwaardetijd kan een groter effect hebben dan het niet innemen van een medicijn met een langere halfwaardetijd (bijvoorbeeld amlodipine heeft een  $T_{1/2el}$  van 35 tot 50 uur waar nifedipine retard een  $T_{1/2el}$  van 6-11 uur heeft) (Urquhart, 1995). Het is echter onbekend of dit verschil zich dan ook vertaalt in slechtere langetermijntoekomst.

Reeds eerder zijn combinaties van meetmethoden gebruikt om adherentie te analyseren (Lee, 1996; van Onzenoort, 2010). Dit betrof patiëntengroepen met hypertensie die niet voldeden aan de definitie therapieresistente hypertensie. De studies toonden aan dat het gebruik van combinaties van meetmethoden meer informatie geeft over het innamegedrag van patiënten dan wanneer één meetmethode gebruikt wordt. De werkgroep is van mening dat het aannemelijk is dat dit niet anders zal zijn bij patiënten met therapieresistente hypertensie.

Het gebruik van DOT bij deze patiënten heeft alleen waarde als getwijfeld wordt aan de effectiviteit van het geneesmiddel. DOT kan uitgevoerd worden door bijvoorbeeld een korte klinische opname waarbij na gesuperviseerde inname de bloeddruk regelmatig gecontroleerd wordt.

DOT kan ook uitgevoerd worden door gesuperviseerde inname van medicatie op de polikliniek waarna de bloeddruk met behulp van 24-uursregistratie of een dag later op de polikliniek gemeten kan worden.

Gegeven de hierboven genoemde beperkingen en schaarste aan goed uitgevoerde onderzoeken stelt de werkgroep dan ook vast dat er grote behoefte is aan onderzoeken waarin eenvoudig te gebruiken objectieve meetmethoden ontwikkeld en gevalideerd worden.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Patiënten die chronisch geneesmiddelen moeten gebruiken hebben vaak bewust dan wel onbewust problemen om hun medicatie regelmatig in te nemen. Zeker als het medicatie betreft voor een aandoening waar de patiënt geen klachten van ondervindt, zoals bij hypertensie het geval is. Alhoewel inname van medicatie de verantwoordelijkheid is van patiënten, is de belangrijkste oorzaak voor het niet behalen van streefwaardes doorgaans het gebrek aan adherentie (Mar, 2001; O'Rourke, 2001). Geschat wordt dat ten minste 50% van de patiënten met hypertensie hun bloeddrukverlagende medicatie niet inneemt zoals afgesproken (WHO, 2003). Het verbeteren van adherentie is dan ook één van de belangrijkste manieren om hypertensie goed gecontroleerd te krijgen.

Veel patiënten bespreken niet of slechts ten dele dat medicatie niet ingenomen wordt zoals afgesproken. Het door de behandelend arts actief vragen naar medicatie inname levert ook niet altijd betrouwbare informatie op bijvoorbeeld omdat patiënten sterk geneigd zijn om sociaal wenselijke antwoorden te geven (Berra, 2016). Deze observaties maken het dat andere methoden nodig zijn om adherentie te beoordelen.

### Methoden om adherentie vast te stellen

Op dit moment zijn verschillende methoden beschikbaar om adherentie vast te stellen. Deze methoden kunnen worden onderscheiden in directe en indirecte meetmethoden (zie tabel 1). Directly observed

treatment (DOT), spiegelbepalingen van een geneesmiddel of de metaboliëten hiervan, en bepaling van biologische markers zijn voorbeelden van directe methoden. Bij DOT vindt dagelijks medicijninname plaats onder directe observatie. Waar dit nuttig is gebleken, is onder andere bij een beperkte behandelduur, bijvoorbeeld bij tuberculose. De bepalingen van geneesmiddelen en metaboliëten of biologische markers zijn vaak kostbaar en de uitslagen kunnen onderhevig zijn aan interindividuele variatie. Invullen van vragenlijsten, het bijhouden van een patiëntendagboek, het monitoren of de (herhaal)medicatie bij de apotheek op tijd wordt opgehaald of het tellen van het aantal tabletten zijn voorbeelden van indirecte meetmethoden (zie tabel 1). Deze methoden zijn eenvoudiger uit te voeren dan de directe methoden maar kennen ook hun beperkingen. Uitkomsten kunnen vrij gemakkelijk bewust dan wel onbewust door de patiënt worden beïnvloed en een overschatting van de adherentie geven.

### **Vaststellen van adherentie bij therapieresistente hypertensie**

De ideale meetmethode, de “gouden standaard”, om adherentie te bepalen is niet voorhanden. In de literatuur worden spiegelbepalingen en het elektronisch monitoren soms wel zo beschouwd (Cramer, 1995). Het zijn echter methoden die bij uitstek in onderzoeksverband gebruikt worden maar die in de praktijk moeilijker te implementeren zijn vanwege benodigde infrastructuur en bijkomende kosten. De vraag is dan ook of er andere meetmethode(n) zijn die in de praktijk gebruikt kunnen worden om adherentie te analyseren bij patiënten met therapieresistente hypertensie.

### **Tabel 1 Overzicht van methoden om adherentie te beoordelen**

Methoden om adherentie te meten	Voordelen	Nadelen
Directe methode		
Directly observed treatment (DOT)	Objectieve maat. Effect van inname kan hierna beoordeeld worden	Zegt niets over het langdurig innemen van medicatie zoals afgesproken
Spiegelbepaling van geneesmiddel of zijn metabolieten in lichaamsvloeistoffen	Objectieve maat	Uitslag geeft niet aan of medicatie op juiste tijdstip ingenomen wordt. Daarnaast kan ook niet duidelijk gemaakt worden of medicatie langdurig ingenomen wordt
Metten van biologische markers of tracers	Objectieve maat	Andere factoren kunnen markers ook beïnvloeden waardoor er kans is op interindividuele variatie
Indirecte methode		
Elektronische monitoring	Objectieve maat. Hiermee kan bepaald worden hoe vaak en wanneer medicatieflacons geopend worden.	Kostbare methode dat infrastructuur vereist. Inname van het geneesmiddel kan niet worden geverifieerd.
Metten van klinische respons of fysiologische parameters	Objectieve maat, eenvoudig uit te voeren	Andere factoren kunnen de respons en parameters ook beïnvloeden
Aflevergegevens van apotheek	Objectieve en eenvoudig uit te voeren methode	Aflevering betekent niet dat medicatie daadwerkelijk wordt ingenomen en dat het doseerschema wordt gevolgd.
Tabletten tellen	Objectieve methode, kwantificeerbaar en eenvoudig uit te voeren	Ook hiervoor geldt dat inname van het geneesmiddel kan niet worden geverifieerd en dat resultaten eenvoudig bewust dan wel onbewust te beïnvloeden zijn.
Zelfrapportage: interviews/vragenlijsten/dagboekjes	Betrekkelijk eenvoudig uit te voeren en goedkoop	Ook hiervoor geldt dat inname van het geneesmiddel niet kan worden geverifieerd en dat resultaten eenvoudig bewust dan wel onbewust te beïnvloeden zijn

## Conclusies

### Test 1: MMAS-8

#### Accuratesse

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Het meetinstrument MMAS-8 heeft een beperkte accuratesse voor het vaststellen van non-adherentie in patiënten met ongecontroleerde hypertensie.</p> <p><i>Bronnen (Gallagher, 2015)</i></p>
----------------------------	--



### Kosten

- <b>GRADE</b>	<p>Vanwege het ontbreken van data is geen uitspraak te doen over mogelijke kosten bij het gebruik van MMAS-8 bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie.</p> <p><i>Bronnen (Gallagher, 2015)</i></p>
-------------------	--

### *Test 2: VAS*

#### Accuratesse

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Het meetinstrument VAS heeft een beperkte accuratesse voor het vaststellen van non-adherentie in patiënten met ongecontroleerde hypertensie.</p> <p><i>Bronnen (Gallagher, 2015)</i></p>
----------------------------	---

### Kosten

- <b>GRADE</b>	<p>Vanwege het ontbreken van data is geen uitspraak te doen over mogelijke kosten bij het gebruik van VAS bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie.</p> <p><i>Bronnen (Gallagher, 2015)</i></p>
-------------------	---

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies*

Gallagher (2015) evalueerde in 2015 de validiteit van twee veelgebruikte meetinstrumenten ter beoordeling van adherentie in patiënten met ongecontroleerde hypertensie. Ongecontroleerde hypertensie was gedefinieerd als een systolische bloeddruk van ten minste 140 mmHg of een diastolische bloeddruk van ten minste 90 mmHg bij patiënten zonder diabetes of chronische nierziekte ondanks het gebruik van tenminste één antihypertensivum. Bij patiënten met diabetes of chronische nierziekte werd een afkappunt van 130 mmHg systolische bloeddruk of 80 mmHg diastolische bloeddruk gehanteerd. De studie was uitgevoerd in de Verenigde Staten. In totaal werden 200 patiënten geïnccludeerd van wie 149 patiënten zowel data beschikbaar hadden uit de referentietest als uit de gegeven vragenlijsten. Als referentietest werd gebruik gemaakt van een elektronische medicatieverpakking met vier compartimenten. Met de gebruikte medicatieverpakking was het mogelijk om adherentie te meten van vier verschillende medicijnen tegelijk. Een inname van een pil werd gedefinieerd als het openen en sluiten van een deksel van een compartiment. Adherentie was berekend als het percentage van dagen waarop een correcte dosering was ingenomen. Het afkappunt was op 80% gezet. De Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) en een Visual Analog Scale (VAS) waren de onderzochte vragenlijsten. De MMAS-8 bevat acht items ter bepaling van de uitgebreidheid van adherentie en redenen voor non-adherentie. Een score lager dan 6 is een indicatie voor lage adherentie, een score van 6 of 7 duidt op middelmatige adherentie en een score van 8 is een indicatie voor hoge adherentie. De VAS bestaat uit een genummerde lijn van 0% tot 100% met intervallen van 10%. Voor elk gebruikt medicijn markeert een patiënt met een X op de lijn zijn of haar schatting wat betreft adherentie. Auteurs hanteerden een afkappunt lager dan 80% als indicatie voor lage adherentie. Tijdens het eerste bezoek aan de kliniek werd de elektronische medicatieverpakking uitgereikt en ten tijde van het tweede

bezoek werden de vragenlijsten afgenomen en de medicatieverpakking teruggegeven. Op basis van de referentie test werd 42% van 149 patiënten geïdentificeerd als non-adherent bij een afkapwaarde van lager dan 80%.

Testaccuratesse werd onder andere met sensitiviteit en specificiteit en positieve en negatieve likelihood ratio gekwantificeerd. De likelihood ratio geeft een indicatie voor de toepasbaarheid van een diagnostische test. Een LR+ van 10 of meer of een LR- lager dan 0,1 worden als een afkappunt gehanteerd voor een diagnostische test die in de praktijk zou kunnen worden ingezet. De prevalentie van de ziekte of conditie speelt hierbij een rol. Voor de interpretatie van de LR werd aangenomen dat de prevalentie van non-adherentie onder patiënten met ongecontroleerde hypertensie 40% is.

## Resultaten

### Test 1: MMAS-8

In de studie van Gallagher (2015) worden resultaten van twee verschillende afkappunten berekend. De verschillende vergelijkingen betreffen een score lager dan 6 versus een score van 6 of meer of een score lager dan 8 versus een score van 8.

#### I. Test accuratesse (zie tabel 2)

##### Uitslag: <6 versus 6-8

Op basis van deze uitslag had MMAS-8 een sensitiviteit van 32% (95%BI: 21 tot 44) en een specificiteit van 84% (95%BI: 76 tot 92). De positieve likelihood ratio was 2,00 (95%BI: 1,10 tot 3,65). Met de aangenomen prevalentie van 40% neemt de waarschijnlijkheid op non-adherentie toe naar 57%. Met andere woorden, de verkregen informatie uit de MMAS-8 draagt minimaal bij aan het vaststellen van de waarschijnlijkheid dat de patiënt non-adherent is bij een score lager dan 6. De negatieve likelihood ratio was 0,81 (95%BI: 0,66 tot 0,98). De waarschijnlijkheid dat een patiënt non-adherent is, neemt nauwelijks af bij een score van 6 tot 8; van 40% naar 35%.

##### Uitslag: <8 versus 8

Bij een score lager dan 8 versus een score van 8 was de sensitiviteit 71% (95%BI: 60% tot 82%) en de specificiteit 53% (95%BI: 42% tot 63%). De positieve likelihood ratio was 1,51 (95%BI: 1,15 tot 1,98). De waarschijnlijkheid van non-adherentie neemt toe van 40% naar 50%. De negatieve likelihood ratio was 0,55 (95%BI: 0,35 tot 0,85). De waarschijnlijkheid dat een patiënt non-adherent is, neemt af van 40% naar 27% bij een score van 8.

**Tabel 2 Test accuratesse MMAS-8 met referentietest: elektronische medicatieverpakking**

Score	Sensitiviteit (95%BI)	Specificiteit (95%BI)	LR+ (95%BI)	LR- (95%BI)
(<6 vs 6-8)	32 (21-44)	84 (76-92)	2,00 (1,10-3,65)	0,81 (0,66-0,98)
(<8 vs 8)	71 (60-82)	53 (42-63)	1,51 (1,15-1,98)	0,55 (0,35-0,85)

#### II. Kosten

Er waren geen data gerapporteerd over eventueel gemaakte kosten.

### Test 2: VAS

In de studie van Gallagher, 2015 worden resultaten van met twee verschillende afkappunten berekend. Het gehanteerde afkappunten voor VAS waren een score lager dan 80% versus 80% tot 100% en lager dan 100% versus 100%.

#### I. Test accuratesse (zie tabel 3)

##### Uitslag: <80% versus 80-100%

Bij deze afkappunten had VAS een sensitiviteit van 18% (95%BI: 8% tot 27%) en een specificiteit van 98% (95%BI: 95% tot 100%). De positieve likelihood ratio was 7,72 (95%BI: 1,77 tot 33,6). Anders gezegd neemt de waarschijnlijkheid op non-adherentie matig toe bij een score van 80% of lager. De benoemde prevalentie neemt toe van 40% naar 83%. De negatieve likelihood ratio was 0,84 (95%BI: 0,75 tot 0,95). Ook bij deze test neemt de waarschijnlijkheid dat een patiënt non-adherent is nauwelijks af bij een score hoger dan 80%; van 40% naar 36%.

##### Uitslag: <100% versus 100%

VAS had een sensitiviteit van 48% (95%BI: 36% tot 62%) en een specificiteit van 68% (95%BI: 58% tot 78%) bij het hanteren van deze afkapwaarden. De positieve likelihood ratio was 1,50 (95%BI: 1,01 tot 2,24). De waarschijnlijkheid op non-adherentie bij een score lager dan 100% neemt minimaal toe van 40% naar 50%. De negatieve likelihood ratio was 0,76 (95%BI: 0,57 tot 1,01). Ook bij deze afkapwaarden neemt de waarschijnlijkheid dat een patiënt non-adherent is maar minimaal af bij een score van 100%; van 40% naar 34%.

**Tabel 3 Test accuratesse VAS met referentietest: elektronische medicatieverpakking**

Score	Sensitiviteit (95%BI)	Specificiteit (95%BI)	LR+ (95%BI)	LR- (95%BI)
<80 vs 80-100%	18 (8-27)	98 (95-100)	7,72 (1,77-33,6)	0,84 (0,75-0,95)
<100 vs 100%	48 (36-62)	68 (58-78)	1,50 (1,01-2,24)	0,76 (0,57-1,01)

#### II. Kosten

Er waren geen data gerapporteerd over eventueel gemaakte kosten.

Beide meetinstrumenten zijn maar beperkt toepasbaar in het vaststellen van adherentie. Zoals verwacht werd in deze studie, werd door deelnemers hun adherentie overschat. Op basis van de referentietest was 58% adherent vergeleken met 80% op basis van MMAS-8 en 91% op basis van VAS.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

Test 1 & test 2: De bewijskracht voor de uitkomstmaat testaccuratesse is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk de bewijskracht te graderen voor de uitkomstmaat kosten.

#### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Is een directe of indirecte methode ter beoordeling van adherentie vergelijkbaar met een referentietest bestaande uit elektronisch monitoren of een spiegelbepaling van het geneesmiddel bij patiënten met hypertensie die hun streefwaarden niet halen?

P patiënten met therapieresistente hypertensie;  
I directe of indirecte methode ter beoordeling van adherentie;  
Referentietest elektronisch monitoring of spiegelbepaling van geneesmiddel in lichaamsvloeistoffen;  
O test accuratesse (sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief likelihood ratio) en kosten.

#### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte test accuratesse een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en kosten een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde geen klinisch relevant verschillen voor de genoemde uitkomstmaten.

#### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews van observationele studies of naar observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 360 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review (gezocht in tenminste twee databases met een objectieve en transparante zoekstrategie, data extractie en methodologische beoordeling) of observationele studies van een test ter beoordeling van adherentie van antihypertensiva met als referentietest een elektronische medicatieverpakking of de eerder gedefinieerde gouden standaard. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 47 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 46 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

#### *Resultaten*

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### **Referenties**

Berra E, Azizi M, Capron A, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(2):297-306.

Cramer JA. Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs*.

1995;49(3):321-7.

Gallagher BD, Muntner P, Moise N, et al. Are two commonly used self-report questionnaires useful for identifying antihypertensive medication nonadherence? *J Hypertens.* 2015;33(5):1108-13.

Lee JY, Kusek JW, Greene PG, et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertens.* 1996;9(8):719-25.

Lüscher TF, Vetter H, Siegenthaler W, et al. Compliance in hypertension: facts and concepts. *J Hypertens Suppl.* 1985;3(1):S3-9.

Mar J, Rodríguez-Artalejo F. Which is more important for the efficiency of hypertension treatment: hypertension stage, type of drug or therapeutic compliance? *J Hypertens.* 2001;19(1):149-55.

O'Rourke JE, Richardson WS. Evidence based management of hypertension: What to do when blood pressure is difficult to control. *BMJ.* 2001;19;322(7296):1229-32.

Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, et al. Patient compliance with antihypertensive regimens. *Patient Couns Health Educ.* 1978;1st Quart;1(1):18-21.

Urquhart J: Patient compliance with prescribed drug regimens: overview of the past 30 years of research. *Clinical measurement in Drug Evaluation.* 1995:213-227.

van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kessels AG, et al. Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2010;23(2):149-54.

WHO: Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO 2003.

# Maatregelen om adherentie bij patiënten met hypertensie te bevorderen

## Uitgangsvraag

Welke maatregelen zijn effectief om adherentie bij patiënten met hypertensie te bevorderen?

## Aanbeveling

Betrek openbare apothekers bij het toepassen van een interventie ter bevordering van adherentie bij bloeddrukverlagende behandeling. De openbare apotheker heeft verschillende tools ter beschikking om hier invulling aan te geven, zoals aflevergegevens van medicatieverpakkingen en de daaraan gerelateerde analyse-tools, een zogenaamd medicijngesprek met voorlichting en het benutten van de contactmomenten die de apotheker heeft met de patiënt.

Overweeg het gebruik van elektronische medicatieverpakkingen, ook wel Medication Event Monitoring Systems genoemd, en het integreren van de toepassing daarvan met een behandelcontact met een arts, apotheker of andere zorgverlener ter bevordering van adherentie bij bloeddrukverlagende behandeling.

Gebruik ter bevordering van adherentie van de bloeddrukverlagende behandeling in het kader van secundaire preventie bij patiënten die een cardiovasculaire gebeurtenis hebben doorgemaakt én bij patiënten met een lage sociaaleconomische status complexe interventies (dat wil zeggen gericht op zowel patiënten als zorgverleners).

Overweeg ter bevordering van adherentie van de bloeddrukverlagende behandeling bij patiënten met een lage sociaaleconomische status gedragsmatige interventies toe te passen, die zijn gebaseerd op de sociaal-cognitieve theorie en gericht op het bevorderen van het gezondheidsgedrag van de patiënt.

## Overwegingen

Het meest opvallende uit de boven beschreven studies is dat zowel bloeddruk als adherentie verschillend gemeten werden of soms niet goed beschreven was hoe ze gemeten waren. In één studie viel zelfs op dat er een significant effect op bloeddruk gemeten was maar een verschil in adherentie niet aangetoond kon worden. Dit doet vermoeden dat adherentie niet goed gemeten is. Voor het rapporteren van adherentie werd meestal zelfrapportage gebruikt en werd slechts in enkele studies de gouden standaard voor het objectief meten van adherentie in de vorm van een elektronische medicatieverpakking gebruikt. Echter, de review die de invloed van elektronische medicatieverpakkingen op adherentie onderzocht liet ook geen grote effecten zien. Van de studies die wel effect op bloeddruk en adherentie lieten zien, viel op dat het vaak complexe interventies betrof, bestaande uit meerdere (en ook elkaar beïnvloedende) componenten.

De kosteneffectiviteit van bloeddrukverlagende therapie vormt een ander belangrijk aspect van de behandeling van hypertensie. Er zijn internationale, maar ook nationale modellering studies gedaan naar de kosteneffectiviteit van behandeling met antihypertensiva in verschillende leeftijdscategorieën en zowel in de primaire als secundaire preventie-setting. Een Amerikaans onderzoek (Moran, 2015) liet zien dat behandeling van mannen en vrouwen tussen 45 en 75 jaar met een bekende cardiovasculaire aandoening of zogenaamde stadium 2 hypertensie (dat wil zeggen, een systolische bloeddruk >160 en diastolische >100 mmHg)

kosteneffectief was als ook behandeling van stadium 1 hypertensie (systolische bloeddruk 140 tot 159 en diastolische 90 tot 99 mmHg) in mannen en vrouwen tussen 45 en 74 jaar. In dit onderzoek waren maatregelen ter bevordering van adherentie kosteneffectief tot een investering van \$1.230 per patiënt in mannen met een cardiovasculaire aandoening, tot \$600 in mannen met stadium 2 hypertensie zonder cardiovasculaire aandoening en tot \$650 in vrouwen met een cardiovasculaire aandoening. In een Nederlandse studie van Over (2017), uitgevoerd door het RIVM, is gekeken naar de mogelijke effecten van (betere) therapietrouw op gezondheid en doelmatigheid bij statines en bloeddrukverlagers. Uit de scenario-analyses blijkt dat bij het beter gaan slikken van de voorgeschreven medicatie volgens voorschrift in Nederland 280.000 QALYs voor statines en 480.000 QALYs voor bloeddrukverlagers op kan leveren. De verhouding tussen meerkosten door meer medicatie en meer controles en gezondheidswinst ligt voor deze scenario's tussen de €3.900 en €9.500 per QALY. De maximale interventiekosten per persoon bij wie door een interventie een betere therapietrouw zou worden behaald mogen dan niet hoger zijn dan €240 tot €4.300, afhankelijk van het soort medicatie en het soort therapietrouw.

Een betere therapietrouw bij bloeddrukverlagers levert dus veel gezondheidswinst op tegen relatief lage kosten. Daarmee onderstrepen deze studies de relevantie van het meenemen van therapietrouw bij kosteneffectiviteitsberekeningen van geneesmiddelen. Ook maken ze wellicht de weg vrij om maatregelen ter bevordering van adherentie te gaan vergoeden in het zorgpakket. Als voorbeeld zijn nogmaals de MEMS te noemen. De kosten voor een MEMS-deksel bedragen ongeveer €95 per stuk en daarbij moeten ook nog aparte medicijnflacons gekocht worden omdat de deksels niet op de reguliere potjes passen (KNMP). In totaal is een apotheker- die hiernaast ook nog personeel moet inzetten om de potjes weer in te nemen en de gegevens te analyseren – voor 30 MEMS-deksels en honderd potjes ongeveer €4.000 exclusief btw kwijt.

De besproken studie naar patiënten met hypertensie en een cardiovasculaire aandoening, in dit geval een TIA of herseninfarct, laat een significant effect op de bloeddruk zien van verschillende toegepaste interventies, waarbij maar 1 studie was gebaseerd op de sociaal-cognitieve theorie en gericht op het bevorderen van het gezondheidsgedrag van de patiënt. Desalniettemin lijken complexe interventies, dat wil zeggen met gebruik van verschillende technieken om het gedrag te beïnvloeden, bij deze groep patiënten wel aan te bevelen.

Uit het onderzoek naar patiënten met een lage sociaaleconomische status kwam duidelijk naar voren dat interventies die zich richtten op zowel de arts als de patiënt het meest succesvol waren in het verlagen van de bloeddruk. Bij het bevorderen van adherentie spelen artsen en patiënten dan ook vermoedelijk meer overlappende rollen dan vaak wordt gedacht. Hierin ligt een belangrijke verantwoordelijkheid bij de arts die het starten met bloeddrukverlagende behandeling wellicht breder zou kunnen zien dan alleen het uitschrijven van een recept en het als een werkelijke interventie zou kunnen beschouwen. Hierbij is de setting van belang waarin hij of zij medicatie voorschrijft. Ook ligt er verantwoordelijkheid bij de apotheker die informatie geeft over de voorgeschreven medicatie. Hierbij zou hij of zij ook (nog) actiever gebruik moeten maken van zogenaamde cognitieve gedragsveranderende technieken zoals 'motivational interviewing' en hierin besloten ook actiever kunnen bijdragen aan het evalueren van het beoogde behandel-effect (of het ontbreken daarvan). Ook kan de arts of apotheker of een andere zorgverlener die patiënt hierin begeleidt wellicht meer rekening houden met de verschillende factoren die invloed hebben op de gedragsverandering, zoals leefomstandigheden en sociaaleconomische status van de patiënt.

De review toonde aan dat zorg voor patiënten ter bevordering van adherentie met interventies uitgevoerd door openbare apothekers (inclusief het in de apotheek meten van bloeddruk) resulteerde in een significante verlaging van de bloeddruk en significante verbetering in adherentie. Toekomstige onderzoeken naar de bevordering van adherentie zullen een duidelijk doel moeten hebben en een volledige beschrijving van opzet en setting van de interventie en de zogenaamde therapiegerelateerde factoren zoals de duur, de intensiteit en het gebruik van (cognitieve) gedragsveranderende technieken.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Het therapeutische effect van voorgeschreven medicatie voor chronisch gebruik wordt verkleind door het niet adherent zijn in gemiddeld de helft van de gevallen (Zedler, 2011) en in ongeveer 30% van de patiënten met onder andere hypertensie (Checchi, 2014). In de klinische praktijk is het niet adherent zijn bij het innemen van bloeddrukverlagende medicatie de belangrijkste oorzaak voor het niet behalen van de streefwaarde bij hypertensie (Gwadry-Sridhar, 2013). Hierdoor blijft verdere afname van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ook uit. Interventies die bedoeld zijn om adherentie te bevorderen variëren in effectiviteit, wat vermoedelijk ook samenhangt met grote interindividuele variabiliteit in factoren van gedrag die eventueel leiden tot (juiste) inname van medicatie. Tot op heden kennen de beschreven studies aanzienlijke methodologische beperkingen. Het is belangrijk om te zoeken naar het effect op adherentie van interventies die berusten op modellen met gevalideerde concepten van adherentie.

Ondanks het belang van adherentie en het potentiële risico van medicatieontrouw, is er nog geen gouden standaard om te bepalen of het gedrag van patiënten te veranderen is van onwenselijk naar wenselijk. Er zijn verschillende typen interventies mogelijk om gedrag te veranderen, zoals het versimpelen van dosering of het geven van educatie. Het begrijpen van het gedrag van de patiënt en alle achterliggende factoren, zowel interne (motivatie, self-efficacy, kennis) als externe factoren (omgeving, sociale situatie, sociaaleconomische status) is cruciaal om te weten welke interventie(s) effectief zal/zullen zijn bij betreffende patiënt. Een interventie moet rekening houden met al deze factoren om zo het gedrag van de patiënt zo goed mogelijk en werkelijk te beïnvloeden. Hulpmiddelen hierbij zijn theorieën over gedragsverandering. Zo is de gespreksmethode motivational interviewing een cognitieve gedragsveranderende techniek die gebaseerd is op het transtheoretical model. Hierin worden verschillende stadia van motivatie van de patiënt beschreven, en hier wordt rekening mee gehouden in de behandeling.

Vaak bestaan gedragsveranderende interventies uit meerdere technieken om het gedrag te beïnvloeden, wat ze tot complexe interventies maakt. Bovendien is bij het gebruik van meerdere technieken het niet altijd duidelijk wat het werkzame element van de interventie is. Daarnaast wordt in wetenschappelijke publicaties vaak niet volledig beschreven welke technieken er gebruikt worden. Dit bemoeilijkt de toepasbaarheid (Easthall, 2013).

## Conclusies

### *Bloeddruk*



<b>Redelijk GRADE</b>	<p>Een interventie ter bevordering van adherentie geleid door openbare apothekers leidt tot een afname in systolische en diastolische bloeddruk vergeleken met standaard zorg bij patiënten met hypertensie.</p> <p><i>Bronnen (Cheema, 2014)</i></p>
<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Het is onduidelijk of geïntegreerde interventies van patiëntgerichte elektronische medicatieverpakkingen zonder een behandelcontact met een arts, apotheker of andere zorgverlener leiden tot een afname in systolische en diastolische bloeddruk vergeleken met standaard medicatieverpakkingen bij patiënten met hypertensie.</p> <p>Geïntegreerde interventies van patiëntgerichte elektronische medicatieverpakkingen met een behandelcontact met een arts, apotheker of andere zorgverlener leiden tot een afname in systolische en diastolische bloeddruk vergeleken met standaard medicatieverpakkingen bij patiënten met hypertensie.</p> <p><i>Bronnen (Checchi, 2014)</i></p>
<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Een interventie gericht op adherentie van antihypertensiva bij patiënten met een doorgemaakte TIA of beroerte leidt tot een afname in systolische en diastolische bloeddruk vergeleken met standaard zorg.</p> <p><i>Bronnen (De Simoni, 2013)</i></p>
<b>- GRADE</b>	<p>Vanwege het lage aantal trials met data over adherentie en ook de wijze waarop de resultaten waren gerapporteerd, was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen over het effect van kalenderblisterverpakkingen en kalenderpillendozen op adherentie.</p> <p><i>Bronnen (Zedler, 2011)</i></p>
<b>Redelijk GRADE</b>	<p>Subgroep: Laag sociaaleconomische status</p> <p>Gecombineerde strategieën ter bevordering van adherentie gericht op zowel de patiënt als de arts leiden tot een verbetering in bloeddrukcontrole bij patiënten met hypertensie en een lage sociaaleconomische status.</p> <p><i>Bronnen (Laba, 2013)</i></p>

### Adherentie

<p><b>Laag GRADE</b></p>	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat interventies ter bevordering van adherentie door openbare apothekers leiden tot een verbetering in adherentie bij patiënten met hypertensie vergeleken met standaard zorg.</p> <p><i>Bronnen (Cheema, 2014)</i></p>
<p><b>Zeer laag GRADE</b></p>	<p>Het is noch aan te tonen noch uit te sluiten dat het gebruik van elektronische medicatieverpakkingen een verbetering in de adherentie bewerkstelligt bij patiënten met hypertensie.</p> <p><i>Bronnen (Checchi, 2014)</i></p>
<p><b>Zeer laag GRADE</b></p>	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat interventies gericht op bevordering van adherentie van antihypertensiva bij patiënten met een TIA of beroerte geen verbetering in adherentie laten zien vergeleken met standaard zorg.</p> <p><i>Bronnen (De Simoni, 2013)</i></p>
<p><b>- GRADE</b></p>	<p>Vanwege het lage aantal trials met data over adherentie en ook de wijze waarop de resultaten waren gerapporteerd, was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen over het effect van kalenderblisterverpakkingen en kalenderpillendozen op adherentie.</p> <p><i>Bronnen (Zedler, 2011)</i></p>
<p><b>Laag GRADE</b></p>	<p>Subgroep: Laag sociaaleconomische status</p> <p>Het is noch aan te tonen noch uit te sluiten dat interventies ter bevordering van adherentie leiden tot een verbetering in adherentie bij patiënten met hypertensie en een laag sociaaleconomische status.</p> <p><i>Bronnen (Laba, 2013)</i></p>

## Samenvatting literatuur

In de verschillende onderzoeken werden uiteenlopende interventies toegepast. Deze interventies kunnen worden onderverdeeld in:

- voorlichting over ziekte of geneesmiddelen, mondeling en/of schriftelijk al dan niet met extra ontwikkelde schriftelijke materialen, zoals patiëntenbrieven, medicatiekaarten of paspoorten (alles zowel individueel als in groepssessies en via verschillende kanalen: face-to-face, telefonisch, elektronisch);
- gedragsmatig (behavioral) interventies die zich richtten op het gezondheidsgedrag van de patiënt. Dit

type interventies is in veel gevallen gebaseerd op de planned behavior theorie of sociale cognities. Hierbij tracht men inzicht te krijgen in ideeën die de patiënt heeft over zijn/haar ziekte en/of geneesmiddelen. Door deze ideeën te beïnvloeden tracht men de therapietrouw te verbeteren;

- praktische/technische oplossingen zoals vereenvoudiging van doseringfrequentie, medicatieverpakkingen, -kalenders en/of -wekkers, speciale etiketten en weekdozen;
- algemene medicatiereview (vaak slecht omschreven waar dit uit bestaat en op welk niveau dit plaats vindt);
- follow-up en/of reminders face-to-face (thuis bij patiënt of in zorginstelling), per post en/of telefonisch (soms met videoconferencing).

### *Beschrijving studies*

Cheema (2014) verrichtte een systematische review en meta-analyse naar de invloed van openbaar apotheker geleide interventies op bloeddrukcontrole bij patiënten met hypertensie. Acht databases werden systematisch doorzocht tot 30 november 2013. Gerandomiseerde trials werden geselecteerd als de impact van door openbaar apothekers geleide interventies was beoordeeld bij patiënten met hypertensie en het effect op bloeddruk was gerapporteerd. In totaal waren 16 RCT's geïnccludeerd, waarvan data van 11 RCT's gebruikt konden worden voor de meta-analyse. Patiënten in de interventiegroep kregen een selectie van de volgende interventies gegeven door openbare apothekers: voorlichting over hypertensie en het belang van behandeling, het identificeren van medicatie-gerelateerde problemen zoals bijwerkingen en advies over leefstijl. De controlegroep ontving de reguliere zorg. Duur van de interventie liep uiteen van drie tot 12 maanden. In de RCT's werden in totaal 3034 patiënten geïnccludeerd met een individuele studiegrootte van 50 tot 714 patiënten.

Checchi (2014) onderzocht of het gebruik van elektronische medicatieverpakkingen, vaak Medication Event Monitoring Systems (MEMS) genoemd, geassocieerd is met een verbetering van adherentie. De volgende definitie van elektronische medicatie verpakkingen werd gehanteerd: geïntegreerde elektronische adherentie bevorderende apparatuur in de verpakking van voorgeschreven medicatie. In de praktijk komt het erop neer dat zogenaamde MEMS-medicatieflacons zijn voorzien van een elektronische chip die bij elke opening van de flacon de datum en tijd registreert. MEMS biedt, ervan uitgaande dat een flaconopening overeenkomt met een daadwerkelijke inname van het medicijn, een goede manier om de therapietrouw te meten. De auteurs van deze studie hebben in zes databases systematisch gezocht tot juni 2014. Studies waren geïnccludeerd als het ging om een elektronische verpakking van een tablet, capsule, oogdruppels, crème of inhalatiemedicatie als interventie waarbij als uitkomst adherentie was gemeten. Studies waarbij medicatie alleen incidenteel was voorgeschreven, waren geëxcludeerd net als studies met kinderen of patiënten voor wie adherentie door een derde persoon was bijgehouden. In totaal waren 37 studies geselecteerd. Voor de beantwoording van deze vraag worden alleen RCT's beschreven waarbij patiënten met hypertensie zijn geïnccludeerd. In totaal hebben acht RCT's het gebruik van elektronische verpakkingen in patiënten met hypertensie bekeken. Studies zijn op basis van de gegeven interventie onderverdeeld in drie categorieën: studies met elektronische verpakkingen alleen gericht op de patiënt, studies met interventies met elektronische verpakkingen waarbij een arts, apotheker of andere zorgverlener betrokken is, geïntegreerde interventies genoemd, en studies die beide types interventies hebben geëvalueerd. Interventies werden met reguliere zorg of standaard verpakkingen van medicatie vergeleken. Duur van de interventie was tenminste twee maanden en maximaal 12 maanden. In

totaal waren 2576 patiënten in acht RCT's geïncludeerd met een individuele studiegrootte van 15 tot 1523 patiënten. Aangezien de review geen data over het effect op bloeddruk rapporteerde, zijn uit de geïncludeerde trials data over bloeddruk geëxtraheerd.

De Simoni (2013) onderzocht of interventies met componenten ter bevordering van adherentie voor antihypertensiva leidden tot verbetering van adherentie en bloeddrukcontrole bij patiënten met een doorgemaakte TIA of beroerte. Vijf databases werden systematisch doorzocht tot en met oktober 2012. Gerandomiseerde trials van patiënten met een objectief vastgestelde TIA of beroerte met interventies ter bevordering van adherentie met als uitkomst bloeddruk en adherentie waren geïncludeerd. In totaal waren zeven RCT's in de review geïncludeerd. Interventies waren complex met meerdere armen en componenten die over het algemeen slecht waren beschreven. Alle trials hebben als interventiecomponent informatie en advies gegeven omtrent TIA en beroerte en het gebruik van preventieve medicatie. In vijf trials was deze informatie en advies afgestemd op de individuele patiënt aan de hand van hun vasculaire risicoprofiel. Drie trials stelden tot doel het bepalen van een bloeddrukstreefwaarde. Drie trials hebben gebruik gemaakt van gedrukte informatieverspreiding. Alleen één trial gebruikte een interventie gebaseerd op een sociaal-cognitieve theorie. Deze interventie had tot doel om met motiverende gespreksvoering kennis over hypertensie en behandeling om te zetten in een effectieve gedragsverandering (verbeterde adherentie en bloeddrukcontrole). Interventies werden vergeleken met reguliere zorg. Trials hadden een follow-up duur van drie maanden tot 14 maanden. In zeven RCT's waren 1591 patiënten geïncludeerd waarbij de individuele trialgrootte varieerde van 56 tot 523 patiënten.

Zedler (2011) ondernam een systematische zoekactie naar het gebruik van zogenaamde kalenderblisterverpakkingen of kalenderpillendozen ter bevordering van adherentie. Kalenderblisterverpakkingen en kalenderpillendozen zijn met de dag van de week of de dag van de maand gelabeld. In vier databases was gezocht tot oktober 2010. Gerandomiseerde trials waren geïncludeerd als het ging om een interventie van een kalender blisterverpakking of pillendoos met orale medicatie voorgeschreven voor tenminste één maand met een kwantitatieve beoordeling van adherentie. Voor de beantwoording van deze vraag worden alleen RCT's beschreven die patiënten met hypertensie hebben geïncludeerd. Van de tien geïncludeerde trials waren vier trials uitgevoerd bij patiënten met hypertensie. Twee trials hebben het effect van een kalender blisterverpakking geëvalueerd en twee trials het effect van een kalender pillendoos. Interventies werden met een standaard verpakking voor losse pillen vergeleken. De follow-up duur was voor één trial drie maanden en voor drie trials 12 maanden. Van drie trials was bekend hoeveel patiënten geïncludeerd waren in de interventie en controlegroep. In de review waren 419 patiënten geïncludeerd met een individuele trialgrootte variërend van 85 tot 171 patiënten.

#### *Subgroep van patiënten met een laag sociaaleconomische status*

Laba (2013) heeft gekeken naar het effect van interventies op het bevorderen van adherentie voor hart- en vaatziekten gerelateerde medicatie bij patiënten met een lage sociaaleconomische status. In vijf databases is tot juni 2012 gezocht naar (quasi) gerandomiseerde trials. Trials waren geïncludeerd als het ging om interventies ter bevordering van adherentie bij patiënten met een laag sociaaleconomische status gebaseerd op woonplaats, werk, opleiding of sociaaleconomische positie. Van de 14 geïncludeerde studies waren zeven trials specifiek gericht op patiënten met hypertensie. Interventies waren in eerste instanties ingedeeld op

patiënten, zorgverleners of beiden. Vervolgens zijn met behulp van het zogenaamde Michie's Behaviour Change Wheel (BCW) - een framework waarmee interventies ter bevordering van gedragsveranderingen gecategoriseerd kunnen worden - de componenten van de verschillende interventies beschreven.

Over het algemeen waren interventies zeer verschillend en veelzijdig en werden verschillende technieken gebruikt voor het bevorderen van gedragsveranderingen. Hierdoor is het niet duidelijk wat de werkzame elementen zijn in de interventie en dit bemoeilijkt de toepasbaarheid. Interventies werden met reguliere zorg, geen interventie of met een mindere intensieve interventie vergeleken. Tijd tussen baseline en het meten van de uitkomst bloeddruk liep uiteen van zes weken tot één jaar. In totaal werden 2009 patiënten geïncludeerd waarbij de individuele trial grootte varieerde van 190 tot 434 patiënten. Aangezien de review geen ruwe data over het effect op bloeddruk rapporteerde, zijn uit de geïncludeerde trials data over bloeddruk geëxtraheerd.

In elke review was er een aanzienlijke heterogeniteit tussen studies met betrekking tot interventies, gemeten uitkomstenmaten, duur van de studie en methoden voor het meten of bepalen van de uitkomsten.

## *Resultaten*

### Effectiviteit van de interventies (gunstige effecten)

#### I. Bloeddruk

Alle 16 geïncludeerde RCT's uit de review van Cheema (2014) hadden systolische en diastolische bloeddruk aan het begin en het eind van de studie gemeten. In 14 RCT's is bloeddruk in de openbare apotheek gemeten. Eén studie maakte gebruik van thuismetingen en één studie rapporteerde alleen dat er verbetering in bloeddruk was waargenomen zonder kwantitatieve resultaten. Vanwege het niet rapporteren van kwantitatieve data (één studie) en beperkingen in interventies (drie studies) zijn vier studies niet meegenomen in de meta-analyse. Het gepoolde effect van de interventie ter bevordering van adherentie op systolische bloeddruk was -6,1 mmHg (95%BI: -8,4 tot -3,8). Het gepoolde effect op diastolische bloeddruk was -2,5 mmHg (95%BI: -3,5 tot -1,6).

Uit vijf van acht trials uit de review van Checchi (2014) werden data over het effect van elektronische medicatie verpakkingen op bloeddruk geëxtraheerd. Twee trials onderzochten het effect van meer dan één geïntegreerde interventie. Meerdere interventiegroepen van één trial includeren in een meta-analyse introduceert een mogelijke correlatie in de data vanwege een gedeelde controlegroep. Om deze mogelijke correlatie tussen resultaten te voorkomen zijn afzonderlijke meta-analyses uitgevoerd. Vanwege een tegengesteld effect van patiëntgerichte interventies op systolische en diastolische bloeddruk is het niet mogelijk om deze resultaten te poolen. Het gepoolde effect van geïntegreerde interventies van elektronische medicatie verpakkingen -waarbij een of meerdere zorgverleners betrokken waren- op systolische bloeddruk was -4,0 (95%BI: -6,9 tot -1,1) en -5,5 (95%BI: -8,3 tot -2,7) afhankelijk van de onderzochte interventies. Het effect van geïntegreerde interventies op diastolische bloeddruk was -2,9 mmHg (95%BI: -4,5 tot -1,8) en -3,2 (95%BI: -4,7 tot -1,8), afhankelijk van de onderzochte interventies. Vanwege het verschil in resultaten tussen individuele trials was er heterogeniteit in de meta-analyses ( $I^2 > 70%$  in alle analyses).

In de review van De Simoni (2013) hebben zes van de zeven RCT's het effect van een interventie op bloeddruk bestudeerd. Van drie trials is niet bekend hoe bloeddruk was gemeten. In één trial is de bloeddruk

na vijf minuten rust door de onderzoeker gemeten. In één trial werd gebruik gemaakt van het gemiddelde van de laatste twee uit drie metingen en één trial heeft in vijf minuten intervallen over 30 minuten de bloeddruk gemeten. Het gepoolde effect van interventies op systolische bloeddruk bij patiënten met een TIA in de voorgeschiedenis was -5,9 mmHg (95%BI: -10,2 tot -0,4) en het gepoolde effect op diastolische bloeddruk was -2,5 (95%BI: -5,0 tot -0,1).

Uit de review van Zedler (2011) heeft maar één trial systolische en diastolische bloeddruk gemeten waarbij er geen verschil was waargenomen tussen interventie en controlegroep. De gemiddelde systolische bloeddruk was bij het gebruik van kalenderblisterverpakkingen 130,9 mmHg en in de controlegroep 136,5 mmHg, een niet-significant verschil. De gemiddelde diastolische bloeddruk in de interventie groep was 72,0 mmHg en in de controlegroep 75,2 mmHg, respectievelijk. Eén andere trial rapporteerde alleen het effect van een kalenderblisterverpakking op de diastolische bloeddruk en zag geen verschil tussen interventie- en controlegroep met een afname van de bloeddruk ten opzichte van baseline van 3,2 mmHg in de interventie arm en 2,8 mmHg in de controle arm.

#### *Subgroep van patiënten met een laag sociaaleconomische status*

Laba, et al. (2013) includeerden vier trials met data over het effect van de interventies op bloeddruk. Eén trial rapporteerde het effect van een patiëntgerichte strategie op bloeddruk. Het verschil tussen de interventie en controle arm was een niet-significante afname in systolische bloeddruk van 6,1 mmHg en een niet-significante afname in diastolische bloeddruk van 1,4 mmHg). Drie trials hebben strategieën gericht op de patiënten en de arts/praktijk onderzocht. Eén van deze trials heeft de intensiteit van de gegeven interventie gericht op de arts of patiënt op vier verschillende manieren geëvalueerd. Vanwege een mogelijke correlatie in een meta-analyse met meerdere interventies uit één trial vergeleken met dezelfde controlegroep, is ervoor gekozen om maar één van de interventies in de meta-analyse mee te nemen. Het gepoolde effect op de systolische bloeddruk was -6,5 mmHg (95%BI: -10,8 tot -2,2) en het effect op de diastolische bloeddruk -4,5 mmHg (95%BI: -7,0 tot -2,1).

## II. Adherentie

Uit de review van Cheema (2014) hebben van de 16 geïncludeerde RCT's zeven naar de impact op adherentie gekeken. Hierbij zijn verschillende methodes gebruikt om adherentie vast te stellen; in drie studies werden pillen geteld, één studie heeft een database gebruikt met afgifte van recepten, twee hebben een vragenlijst gebruikt en één studie gebruikte een database van gedeclareerde recepten. Zes van de zeven studies rapporteerden kwantitatieve data die gebruikt zijn in de meta-analyse. In de populatie van patiënten die op baseline non-adherent waren, werd in de interventie-arm een toename van de adherentie van 27% (n=43) waargenomen en in de controlegroep een toename van 4% (n=5). Patiënten in de interventiegroep hebben een vijfmaal hogere kans om adherent te zijn dan patiënten in de controlegroep (RR 6,2 95%BI: 2,7 tot 14,1).

Vijf RCT's geïncludeerd in Checchi (2014) hebben het effect van elektronische medicatie verpakkingen op adherentie beoordeeld. Vanwege heterogeniteit in interventies, gemeten uitkomsten, duur van de studie en methoden voor het meten van de uitkomsten hebben de auteurs geen meta-analyse uitgevoerd. Eén RCT observeerde dat 92% van de patiënten in de interventiegroep adherent was ten opzichte van 91% in

controlegroep (risico verschil 1,0 95%BI: -2,0 tot 4,0). Vier RCT's berekenden het gemiddelde niveau van adherentie. Het gemiddelde verschil tussen interventie en controlegroep liep uiteen van 1,0 tot 21,2% in het voordeel van de interventiegroep.

In de review van De Simoni (2013) waren in vier trials data beschikbaar over adherentie. Zelf gerapporteerde data over adherentie werden gebruikt in twee trials. In één trial was het onbekend hoe adherentie was beoordeeld en één trial beoordeelde adherentie aan de hand van gegevens over herhaalrecepten. Vanwege heterogeniteit in de meetmethode van adherentie was het niet mogelijk om de data te poolen. Drie trials rapporteerden zowel in de interventiegroep als in de controlegroep een percentage van adherentie boven 90% en geen verschil tussen interventie of controle. In een trial werd waargenomen dat in de interventiegroep 63% adherent was versus 66% in de controlegroep. Een kanttekening kan geplaatst worden bij deze resultaten. Vanwege de discrepantie tussen het effect op bloeddruk (zie boven) en adherentie is mogelijk adherentie niet adequaat gemeten.

In de review van Zedler (2011) hebben twee trials adherentie beoordeeld aan de hand van de proportie afgegeven medicatie. De proportie was berekend door het totaal dagen met medicatie te berekenen als percentage van de studieperiode of door het aantal dagen tussen de eerste en laatste recepten te nemen. In beide trials bleek dat meer patiënten in de interventie groep toegang hadden tot medicatie dan in de controlegroep. Eén trial heeft het percentage patiënten beoordeeld dat meer dan 80% van zijn tabletten heeft genomen beoordeeld: 84% van patiënten in de interventiegroep had meer dan 80% van hun tabletten geslikt vergeleken met 75% in de controlegroep, een niet-significant verschil.

#### *Subgroep van patiënten met een lage sociaaleconomische status*

Alle trials geïnccludeerd in Laba, et al. (2013) hebben naar de uitkomst adherentie gekeken. Adherentie was op verschillende manieren geëvalueerd in afzonderlijke trials, waaronder door middel van zelfrapportage. Drie trials observeerden een significante verbetering in adherentie ten gunste van de interventie groep en vier trials beschreven dat er geen significant effect van de interventie op adherentie was vergeleken met de controlegroep

#### *Bewijskracht van de literatuur*

Cheema (2014): De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias). De bewijskracht voor de uitkomstmaat adherentie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (klein aantal events).

Checchi (2014): De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk en adherentie zijn met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De Simoni (2013): De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). De bewijskracht voor de uitkomstmaat adherentie is met drie niveaus verlaagd inconsistentie (verschil in het bepalen van adherentie) en imprecisie.

Zedler (2011): Vanwege lage aantal trials met relevante data en het verschil in rapportage van de resultaten is de bewijskracht voor de uitkomsten bloeddruk en adherentie niet beoordeeld.

Laba (2013): De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met één niveau verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). De bewijskracht voor de uitkomstmaat adherentie is met twee niveaus verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en extrapolbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

## Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van een adherentiebevorderende interventie vergeleken met reguliere zorg bij patiënten met hypertensie in een ambulante setting?

P patiënten met hypertensie in een ambulante setting;  
I elke interventie met als doel het bevorderen van adherentie;  
C reguliere zorg;  
O medicatie adherentie; bloeddruk.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte de uitkomstmaat bloeddruk een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en de uitkomstmaat medicatieadherentie een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Bloeddruk: de werkgroep definieerde een verschil van meer dan 5 mmHg in de gemiddelde systolische bloeddruk 24-uurs ABPM of een verschil van meer dan 10 mmHg in de gemiddelde systolische bloeddruk in de spreekkamer als een klinisch relevant verschil.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 178 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review (gezocht in tenminste twee databases met een objectieve en transparante zoekstrategie, data extractie en methodologische beoordeling) van gerandomiseerde trials in patiënten met hypertensie naar interventie ter bevordering van adherentie vergeleken met reguliere zorg. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 45 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 40 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vijf studies definitief geselecteerd.

### *Resultaten*



Vijf systematische reviews zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan één review specifiek naar patiënten met een laag sociaaleconomische status heeft gekeken. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of biastabellen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, et al. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(12):1237-47. doi: 10.1001/jama. 2014.10059. Review. PubMed PMID: 25247520; PubMed Central PMCID: PMC4209732.

Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1238-47. doi: 10.1111/bcp.12452. Review. PubMed PMID: 24966032; PubMed Central PMCID: PMC4256613.

De Simoni A, Hardeman W, Mant J, et al. Trials to improve blood pressure through adherence to antihypertensives in stroke/TIA: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4):e000251. doi: 10.1161/JAHA.113.000251. Review. PubMed PMID: 23963756; PubMed Central PMCID: PMC3828799.

Easthall C, Song F, Bhattacharya D. A meta-analysis of cognitive-based behaviour change techniques as interventions to improve medication adherence. *BMJ Open*. 2013;3:e002749. doi:10.1136/bmjopen-2013-002749.

Gwadry-Sridgar, Manias, Lal L, et al. Grubisic M. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health*. 2013;16(5):863-71. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1631.

KNMP. Therapietrouw: u maakt het verschil. <https://www.knmp.nl/downloads/brochure-praktische-voorbeelden-therapietrouw.pdf> Website op 14 juli 2017 voor het laatst geraadpleegd.

Laba TL, Bleasel J, Brien JA, et al. Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2430-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.049. Review. PubMed PMID: 23415168.

Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):447-55. doi: 10.1056/NEJMsa1406751. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015;372(17):1677. PubMed PMID: 25629742; PubMed Central PMCID: PMC4403858.

Over EAB, van Gils PF, de Wit GA, et al. Samenhang tussen therapietrouw en kosteneffectiviteit voor geneesmiddelen in Nederland. Een casestudie naar statines en bloeddrukverlagers. *RIVM*. 2017. [http://rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2017/April/Samenhang\\_tussen\\_therapietrouw\\_en\\_kos](http://rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2017/April/Samenhang_tussen_therapietrouw_en_kos)

Zedler BK, Kakad P, Colilla S, et al. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther*. 2011;33(1):62-73. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.02.003. Review. PubMed PMID: 21397775.

## Diagnostiek secundaire hypertensie

### Uitgangsvraag

Wanneer dienen secundaire vormen van hypertensie te worden overwogen en hoe kunnen deze vormen worden opgespoord?

### Aanbeveling

Controleer bij elke patiënt met hypertensie of er sprake is van clinical clues voor aanwezigheid van secundaire hypertensie.

Zie tabel 1 voor een overzicht van clinical clues

Verricht aanvullende diagnostiek naar secundaire hypertensie wanneer bij een patiënt een of meerdere clinical clues aanwezig zijn.

Overweeg bij elke patiënt met hypertensie de aanwezigheid van een van de veelvoorkomende oorzaken van secundaire hypertensie: obstructief slaapapnoe syndroom, primair hyperaldosteronisme of renovasculaire hypertensie.

### Overwegingen

Een belangrijke stap die de internist bij alle patiënten die verwezen worden naar de tweede lijn met hypertensie, om welke reden dan ook, moet zetten, is het nagaan of er klinische aanwijzingen zijn voor een secundaire hypertensie (zie tabel 1). Sommige daarvan wijzen op een specifieke vorm van secundaire hypertensie die dan uitgesloten moet worden, anderen zijn niet specifiek, zoals bijvoorbeeld de aanwezigheid van therapieresistente hypertensie, maar dienen dan wel te leiden tot het uitsluiten van de frequent voorkomende vormen van secundaire hypertensie (zie verderop).

**Tabel 1. Klinische aanwijzingen voor de mogelijke aanwezigheid van secundaire hypertensie (ESH/ESC Task Force, 2013; Rimoldi, 2014)**

## Anamnese

- begin hypertensie leeftijd <30 jaar bij patiënten zonder andere risicofactoren zoals belaste familieanamnese, obesitas etc.;
- voorgeschiedenis met nierziekte, urineweginfectie, hematurie, analgeticagebruik;
- familieanamnese chronische nierziekten;
- gebruik bepaalde medicamenten (NSAIDs, cyclosporine, oraal anticonceptivum/OAC etc.);
- dropconsumptie, drugsgebruik (cocaine, amfetamine);
- snurkende tijdens de slaap en slaperigheid overdag;
- aanvalsgewijze klachten met hoofdpijn, zweten, angst, palpitations;
- episoden met spierzwakte of tetanie;
- nycturie;
- symptomen passend bij schildklierfunctiestoornissen (hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie);

## Lichamelijk onderzoek

- obesitas;
- uiterlijke kenmerken passend bij Cushing syndroom;
- therapieresistente hypertensie, dat wil zeggen bloeddruk >140/90 mmHg ondanks 3 antihypertensiva (adequaat gedoseerd) incl. diureticum;
- ernstige hypertensie (bloeddruk >180/110 mmHg) of hypertensieve crisis;
- plotselinge bloeddrukstijging bij tevoren stabiel gereguleerde hypertensie;
- palpatie vergrote nieren;
- abdominale soufflé;
- zwakke pulsaties van de arteriae femorales.

## Aanvullend onderzoek:

- non-dipping of 'reverse dipping' tijdens ambulante 24-uurs bloeddrukmeting, dat wil zeggen gemiddelde systolische bloeddruk en/of diastolische bloeddruk gedurende nacht >gemiddelde systolische bloeddruk en/of diastolische bloeddruk overdag;
- aanwezigheid van eindorgaanschade (bijvoorbeeld linkerventrikel hypertrofie, hypertensieve retinopathie);
- systolische bloeddruk die aan het been gemeten >20 mmHg lager is ten opzichte van de arm.

## Oorzaken secundaire hypertensie

Hierbij kunnen meer en minder frequent voorkomende oorzaken van secundaire hypertensie worden onderscheiden.

### Frequent voorkomende oorzaken

#### *Obstructief slaapapnoe syndroom*

Het obstructief slaapapnoe syndroom (OSAS) is een van de meest voorkomende oorzaken van secundaire

hypertensie (Rimoldi, 2014; Chobanian, 2003). De geschatte prevalentie bij patiënten met hypertensie bedraagt circa 5 tot 15% bij personen met hypertensie en 30 tot 60% bij personen met therapieresistente hypertensie (Rimoldi, 2014; Pedrosa, 2011). De pathofysiologische relatie tussen OSAS en hypertensie is multifactorieel van aard en wordt deels verklaard door de aanwezigheid van obesitas als gemeenschappelijke factor (Chobanian, 2003; Parati, 2014). Daarnaast zijn er diverse andere OSAS gerelateerde mechanismen die kunnen bijdragen aan het ontstaan van hypertensie zoals onder meer activatie van het sympathische zenuwstelsel en het renine-angiotensine-aldosteron systeem, vasculaire inflammatie en oxidatieve stress, endotheeldisfunctie, metabole factoren en verminderde elasticiteit van de arteriële vaatwand (Parati, 2014). Bij personen met hypertensie en een BMI >27kg/m<sup>2</sup> dient OSAS te worden overwogen (Chobanian, 2003). Er moet dan in de (hetero-) anamnese specifiek worden geïnformeerd naar de aanwezigheid van overmatige slaperigheid overdag, niet uitgerust zijn bij ontwaken, slaperigheid en snurken. Specifieke vragenlijsten zoals de Epworth Sleepiness Scale kunnen hierbij behulpzaam zijn, maar hebben een onvoldoende sensitiviteit en specificiteit voor het stellen van de diagnose (Qaseem, 2014). Bij een duidelijke klinische verdenking wordt dan een polysomnografie aangevraagd om de diagnose op OSAS aan te tonen of uit te sluiten. Als alternatief beveelt de American College of Physicians een draagbare slaapmonitor aan bij patiënten zonder ernstige comorbiditeit wanneer polysomnografie niet beschikbaar is. Meta-analyses tonen een beperkt effect aan van CPAP-therapie met als resultaat een gemiddelde bloeddrukdaling van enkele mmHg. Dit effect is overigens wel meer uitgesproken bij een toegenomen ernst van de OSAS (Bazzano, 2007; Haentjens, 2007).

### *Primair hyperaldosteronisme*

Primair hyperaldosteronisme (PHA) is de meest frequente endocriene oorzaak van hypertensie en komt voor bij circa 5 tot 10% van alle patiënten met hypertensie (Funder, 2016). Van de patiënten met een therapieresistente hypertensie heeft zelfs ongeveer 17 tot 23% een PHA (Funder, 2016). Er zijn verschillende subtypes van PHA, maar de belangrijkste zijn het aldosteronproducerend adenoom (APA) en de bilaterale adrenale hyperplasie (BAH), die samen 99% van de oorzaken van PHA vertegenwoordigen. Identificatie van PHA als oorzaak van hypertensie is om een aantal redenen van belang. Zo hebben patiënten met een PHA bij gelijke bloeddruk een hoger cardiovasculair risico ten opzichte van patiënten met een essentiële hypertensie, dat verdwijnt na adequate behandeling (Milliez, 2005; Catena, 2008; Mulatero, 2013). Bij PHA is bovendien een specifieke voorkeursbehandeling geïndiceerd, namelijk primair medicamenteus bij een BAH of adrenalectomie in geval van een APA (Funder, 2016). Bij de behandeling van een BAH dient altijd een mineralocorticoïd antagonist (spironolacton of eplerenon) onderdeel uit te maken van de antihypertensieve medicatie. Adrenalectomie van een APA biedt kans op curatie (dat wil zeggen normotensief zonder antihypertensiva) dan wel verbetering van de bloeddrukregulatie met vermindering van het aantal benodigde antihypertensiva. Curatie betekent voor de patiënt natuurlijk het optimale resultaat, omdat periodieke controles van bloeddruk, artsbezoeken en eventuele bijwerkingen van bloeddrukverlagende medicatie tot het verleden behoren. In de literatuur varieert de kans op curatie van 15 tot 70% en de kans op verbetering van de bloeddrukregulatie van 24 tot 54% (Plouin, 2008; Graham, 2012; Wachtel, 2014). Deze grote variatie wordt voornamelijk bepaald door heterogeniteit tussen de onderzochte populaties. De meest voorkomende redenen voor persisterende hypertensie na adrenalectomie wegens een APA zijn hogere leeftijd, langere duur van de hypertensie en tevens aanwezige essentiële hypertensie (Funder, 2016). Gerandomiseerde studies waarbij patiënten met een APA behandeld met adrenalectomie of mineralocorticoïd antagonist ontbreken overigens. Er kunnen zich omstandigheden voordoen dat bij een patiënt met een APA primair wordt gekozen mineralocorticoïd antagonist, zoals bijvoorbeeld een hoog operatierisico of de eigen voorkeur van de patiënt.

In de volgende situaties moet onderzoek naar eventuele aanwezigheid van een PHA worden verricht: therapieresistente hypertensie, hypokaliëmische hypertensie (ook bij gebruik van een diureticum), bijnierincidentaalom met hypertensie, positieve familie-anamnese voor PHA. Hierbij moet worden opgemerkt dat hypokaliëmie bij de meeste patiënten met een PHA ontbreekt. De diagnostiek van PHA verloopt in drie stappen: screening, confirmatie en subtypering. Screening geschiedt door het bepalen van een aldosteron-renine ratio in het bloed, bij voorkeur halverwege de ochtend nadat de patiënt tenminste twee uur ambulante is en waarbij bloedafname geschiedt na 5-15 minuten zitten (Funder, 2016). Afkapwaarden zijn sterk afhankelijk van de gebruikte laboratoriummeetmethode (assay) voor aldosteron en renine (Fischer, 2013). Bekendheid met deze assays die hiervoor in het eigen laboratorium worden gebruikt is dus essentieel (Kerstens, 2011). Bij een verhoogde aldosteron-renine ratio dient altijd een confirmatietest te worden uitgevoerd, omdat de screeningstest een beperkte specificiteit heeft. Uit de Nederlandse ARRAT-studie bleek overigens dat de sensitiviteit van de aldosteron-renineratio ook beperkt is bij de in de literatuur aanbevolen afkapwaarde (Jansen, 2013). De praktische consequentie hiervan is dat ook in geval van een niet verhoogde aldosteron-renine ratio uitvoering van een zoutbelastingstest wordt aanbevolen wanneer bij sterke klinische verdenking op aanwezigheid van een PHA. Hiervoor zijn verschillende zoutbelastingprotocollen beschikbaar (Funder, 2016). Een afwijkende uitslag van de confirmatietest wordt gevolgd door onderzoek naar het onderliggende subtype. Hiervoor kan een CT-bijnieren worden verricht of een bijniervenepuntenafname.

Bij bepaling van de aldosteron-renine ratio moet rekening worden gehouden met een aantal factoren die deze ratio kunnen beïnvloeden – zie tabel 2 (Funder, 2016).

## **Tabel 2. Voorbereiding bepaling aldosteron-renine ratio**

- corrigeer hypokaliëmie tot plasma kalium van 4.0 mmol/L;
- geen zoutbeperking;
- venapunctie: geen stuwing tijdens bloedafname;
- stop tenminste 4 weken voorafgaand aan de venapunctie:
  - alle diuretica incl. spironolacton, eplerenon, amiloride, triamteren
  - glycyrrhetinezuur bevattende producten;
- als de ARR na staken van deze middelen niet conclusief is en als de hypertensie gecontroleerd kan worden met antihypertensiva die de ARR weinig beïnvloeden, stop dan tenminste 2 weken:
  - b-blokkers, centrale α-2 blokkers (clonidine, α-methyldopa), NSAIDs
  - ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers, renineremmers
  - calciumantagonisten (dihydropyridines);
- om bloeddrukcontrole te handhaven, start zo nodig antihypertensiva die de ARR weinig beïnvloeden:
  - verapamil met gereguleerde afgifte
  - doxazosine, prazosine of terazosine
  - hydralazine;
- oestrogeen bevattende medicatie (orale anticonceptiva, HRT) kunnen resulteren in een fout-positieve verhoging van de ARR bij gebruikmaking van een directe renine assay. Stop oraal anticonceptivum uitsluitend wanneer alternatieve anticonceptie is gewaarborgd.

### *Renovasculaire hypertensie*

Renovasculaire hypertensie is het gevolg van een verminderde nierperfusie. In 90% van de gevallen is deze het gevolg van een nierarteriestenose op basis van atherosclerose, die meestal is gelokaliseerd ter hoogte van het ostium en proximale derde deel van de nierarterie en de perirenale aorta (Safian, 2001). In minder dan 10% van de gevallen wordt de nierarteriestenose veroorzaakt door fibromusculaire dysplasie (FMD), een idiopathische, segmentale, nonatheromatueze en noninflammatoire aandoening van de vaatwandmusculatuur die resulteert in stenose van de kleine en middelgrote arteriën (Persu, 2014). FMD komt meer bij vrouwen voor in de leeftijd tussen de 15 en 50 jaar (Safian, 2001). Bij ruim 80% van de patiënten met FMD is er sprake van een karakteristiek angiografisch beeld van multifocale stenoses ter hoogte van het middelste of distale derde deel van de nierarterie (kralensnoeraspect).

Nierarteriestenose als oorzaak van hypertensie moet in de volgende situaties worden overwogen: acuut begin hypertensie, hypertensieve crisis, therapieresistente hypertensie, onverklaarde nierinsufficiëntie, nierfunctieverlechtering bij gebruik van een ACE-remmer of angiotensinereceptorblokker, unilaterale nieratrofie, onverklaarde hypokaliëmie, abdominale soufflé, gegeneraliseerde atherosclerose en onverklaard hartfalen of acuut longoedeem (flashoedeem) (Safian, 2001; Messerli, 2011). Flashoedeem is een ernstig klinisch beeld dat wordt gekenmerkt door het peracut ontwikkelen van longoedeem en treedt met name op bij bilaterale nierarteriestenose of bij een unilaterale nierarteriestenose in aanwezigheid van een mononier

(Messerli, 2011; Luiken, 2013). Pathofysiologische factoren die bij het ontstaan van flashoedeem een rol spelen zijn een ernstig beperkte natriurese, stijging van de bloeddruk met diastolische disfunctie en een toegenomen permeabiliteit van de alveolo-capillaire barrière (Messerli, 2011).

Voor het opsporen van de nierarteriestenose zijn diverse afbeeldende technieken beschikbaar. De voorkeur gaat uit naar een non-invasief onderzoek zoals CT-angiografie of MR-angiografie (Textor, 2010). Renale digitale subtractie angiografie geldt als de gouden standaard, maar gaat gepaard met de risico's van een invasief onderzoek (bloeding, perforatie, trombo-embolie).

De optimale behandeling van de atherosclerotische nierarteriestenose is de afgelopen decennia onderwerp geweest van veel discussie. Diverse gerandomiseerde studies konden geen overtuigend voordeel aantonen voor wat betreft de bloeddrukcontrole van het opheffen van een zgn. hemodynamisch significante stenose door middel van renale percutane transluminale angioplastiek (rPTA) met of zonder stentplaatsing in vergelijking met het voorschrijven van antihypertensiva (Van Jaarsveld, 2000; Wheatley, 2009; Bax, 2009). Kritiek op deze studies is met name gericht op de selectie van de proefpersonen. De onderzochte patiënten hadden meestal een hooggradige nierarteriestenose met een gestoorde nierfunctie en men kan zich afvragen in hoeverre onder die omstandigheden nog herstel van bloeddruk en nierfunctie te verwachten is na opheffing van de stenose (De Leeuw, 2013). Van de onderzochte patiënten uit de twee laatste grote klinische studies was namelijk een groot deel geïnccludeerd wanneer de clinicus op voorhand twijfelde over het nut van rPTA (Wheatley, 2009; Bax, 2009; Cooper, 2014). Bovendien werden de inclusiecriteria van de meest recente studie verruimd waardoor de inclusiesnelheid in de studie weliswaar verbeterde maar ook meer patiënten geselecteerd werden waar a priori de kans op behandel succes van rPTA laag werd ingeschat (Cooper, 2014). Hoe patiënten met een indicatie voor rPTA het beste kunnen worden geselecteerd, blijft thans nog een punt van discussie (De Leeuw, 2013). Op dit moment is de algemene consensus dat de primaire behandeling van renovasculaire hypertensie op basis van atherosclerose bestaat uit medicatie. Het gebruik van ACE-remmer of angiotensineblokkers kan gepaard gaan met een stijging van het serum creatinegehalte, als gevolg van het wegvallen van de angiotensine-II gemedieerde vasoconstrictie van het vas efferens in de poststenotische nier. Daarom wordt nogal eens verondersteld dat deze medicamenten gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een nierarteriestenose. Echter het door de nierarteriestenose opgewekte secundaire hyperaldosteronisme maakt dat ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers juist eerste keus geneesmiddelen zijn, zo nodig aangevuld met antihypertensiva uit andere klassen (Textor, 2010). Na start van ACE-remmers of angiotensineblokkers en na elke dosisverhoging van deze middelen moet de nierfunctie wel worden gecontroleerd. Eventuele achteruitgang in nierfunctie is overigens meestal beperkt, en leidt slechts in een minderheid van de gevallen tot staken van deze medicatie. Er worden in de literatuur een aantal indicaties genoemd waarbij rPTA met of zonder stentplaatsing minder ter discussie staat in geval van een atherosclerotische nierarteriestenose: een korte duur (weken tot maanden) van de hypertensie, medicatiefalen of -intolerantie, progressieve nierinsufficiëntie en recidiverend flashoedeem (Messerli, 2011; Textor, 2010).

Er zijn geen gerandomiseerde studies uitgevoerd bij patiënten met renovasculaire hypertensie op basis van FMD waarbij medicamenteuze behandeling met revascularisatie is vergeleken (Persu, 2014; Trinquart, 2010). Bij FMD kan worden begonnen met RAAS interfererende bloeddrukverlagende medicatie, maar in geval van recent ontstane hypertensie wordt revascularisatie door middel van rPTA (in principe zonder stentplaatsing)

als eerste keus behandeling aanbevolen. Overige indicaties voor rPTA bij nierarteriestenose op basis van FMD zijn: medicatiefalen of -intolerantie, nierinsufficiëntie of verslechtering nierfunctie onder gebruik van RAAS interfererende medicatie, afname niergrootte van >10 mm distaal van de nierarteriestenose op twee opeenvolgende afbeeldende onderzoeken (Persu, 2014). Chirurgische revascularisatie is van toepassing in geval van restenose na twee niet succesvolle rPTAs en wanneer rPTA technisch niet goed uitvoerbaar is, zoals bij complexe aneurysmata of complexe laesies van arteriële bifurcatie of takken (Persu, 2014).

### *Nierziekten*

Nierziekten die gepaard gaan met verlies van nierfunctie staan bij kinderen op de eerste plaats en bij volwassenen op de tweede plaats van meest voorkomende oorzaak van hypertensie (Rimoldi, 2014; Arar, 1994; McCullough, 2008). Bepaling van de serumkreatinineconcentratie en routine urineonderzoek vormen de beste screening ter opsporing van een nierziekten met nierfunctieverlies. Bij afwijkingen is het uitvoeren van een echografie van nieren en urinewegen de volgende diagnostische stap.

### **Minder frequent voorkomende oorzaken**

#### *Medicatiegeïnduceerde hypertensie*

Er is een groot aantal geneesmiddelen dat de bloeddruk kan verhogen. Wanneer een patiënt met een goed gereguleerde hypertensie een acute bloeddrukstijging vertoont, moet specifiek gecontroleerd worden of er sprake is van een bijwerking als gevolg van comedatie, inclusief vrij verkrijgbare geneesmiddelen. Staken van het betreffende medicament leidt doorgaans tot herstel van de bloeddruk. Hieronder staat een overzicht (tabel 3) van de medicamenten die met hypertensie gepaard kunnen gaan (Grossman, 2015).

**Tabel 3. Overzicht van medicatie geïnduceerde hypertensie (gebaseerd op Grossman, 2015)**

Medicament	Klinisch gebruik	Opmerkingen
<b>Oncolytica</b>		
<b>Antivasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)</b>	Behandeling van kanker	De bijwerking hypertensie kan worden gezien als een klasse effect. De incidentie van hypertensie is dosisafhankelijk en reeds bestaande hypertensie, een leeftijd 60 jaar of ouder en overgewicht zijn risicofactoren voor de ontwikkeling van anti-VEGF-behandeling geïnduceerde bloeddrukstijging
Bevacizumab	Gemetastaseerd colorectaal-, niercel- en mammacarcinoom, en glioblastoma multiforme	



Sorafenib	Hepatocellulair carcinoom. Gevorderde niercelcarnicoom na falen of ongeschiktheid van interferon- $\alpha$ of interleukine-2 therapie	
Sunitinib	Gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC). Inoperabele en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumor (GIST) na falen van imatinib, als gevolg van resistentie of intolerantie. Inoperabele of gemetastaseerde goed gedifferentieerde neuro-endocrine tumoren van de pancreas met ziekteprogressie.	
Alkylerende middelen	Oncolytica	
Paclitaxel	Oncolytica	
Cis-diamminedichloroplatinum	Oncolytica	
<b>Analgetica</b>		
NSAIDs	Pijnstillend, ontstekingsremmend	Een lichte, dosisafhankelijke bloeddrukstijging. Oudere patiënten met reeds gediagnosticeerde hypertensie, zoutgevoelige patiënten, patiënten met nierfalen en patiënten met renovasculaire hypertensie hebben een verhoogd risico om ernstige hypertensie te ontwikkelen. Calciumantagonisten hebben de voorkeur bij behandeling.
Paracetamol	Pijnstillend	Het effect van paracetamol op bloeddruk is onduidelijk
<b>Psychiatrische medicatie</b>		
Clozapine	Antipsychotisch middel	
Venlafaxine	Antidepressivum en anxiolyticum	Bij een dosering van 300 mg per dag of meer

Monoamine oxidase remmers	Antidepressivum	Voornamelijk in combinatie met sympathicomimetische aminen en bepaalde levensmiddelen die tyramine bevatten. Tranylcypromine is het meest gevaarlijk vanwege de stimulerende werking, terwijl moclobemide en brofaromine de minste kans op een hypertensieve reactie veroorzaken.
Tricyclische Antidepressivum	Antidepressivum	Voornamelijk bij patiënten met paniekstoornissen
Buspirone	Anxiolyticum	Lichte, dosisafhankelijke bloeddrukstijging
Fluoxetine	Antidepressivum	In combinatie met selegiline
Thioridazine	Psychotische en depressieve stoornissen	Een grote overdosering kan ernstige hypertensie veroorzaken
Carbamazepine	Bipolaire depressie en epilepsie	
Lithium	Manisch depressieve stoornissen	Acute intoxicatie kan ernstige hypertensie veroorzaken
<b>Glucocorticoiden</b>		
Hydrocortison, cortisonacetaat, prednisolon	Reumatische aandoeningen, collageenziekten, huidziekten, allergische reacties, oogziekten, inflammatoire darmziekte, longziekte, hematologische en neoplastische ziekten en nefropathieën.	Hypertensie komt meer voor bij oudere patiënten en bij patiënten met een positieve familieanamnese voor primaire hypertensie. Bloeddrukstijging is dosisafhankelijk en bij lage doseringen heeft hydrocortison een beperkt effect op bloeddruk.
<b>Mineralocorticocoiden</b>		
Zoethout	Smaak- en zoetstof	Dosisafhankelijke, bloeddrukstijging gekenmerkt door hypokaliëmie, metabole alkalose en onderdrukte plasma renine- en aldosteronconcentratie
Carbenoxolone	Medicatie ulcus pepticum	
9-alpha fluoroprednisolon	Huidcrème, antihemorroid	
9-alpha fluorocortisol	Crème	
Ketoconazole	Antimycoticum	
<b>Geslachtshormonen</b>		

Oestrogenen en progesteron	Anticonceptie en hormoonvervangende therapie	Lichte, bloeddrukstijging, meer voorkomend bij premenopauzale vrouwen. Een voorgeschiedenis van hoge bloeddruk tijdens zwangerschap, familieanamnese met hypertensie, roken, obesitas, etniciteit, diabetes en nierziekte verhogen het risico op hypertensie.
Androgenen	Prostaatacarcinoom	Lichte, dosisafhankelijke, persistente systolische bloeddrukstijging.
Danazol	Endometriose, hereditair angio-oedeem	
<b>Immuunsuppressiva</b>		
Cyclosporine A	Immuunsuppressiva, profylaxe voor orgaanafstoting, auto-immuun ziekte	Lichte tot matige, dosisafhankelijke bloeddrukstijging. Het risico op hypertensie wordt verhoogd bij aanwezigheid van hypertensie voor transplantatie, verhoogde serum creatinine, onderhoudsbehandeling met corticosteroiden. Ernstige hypertensie is bij deze groep patiënten gemeld.
Tacrolimus	Profylaxe voor orgaanafstoting	Leidt tot minder uitgesproken hypertensie dan cyclosporine A
Rapamycine	Profylaxe voor orgaanafstoting	Weinig tot geen bloeddrukstijging
<b>Recombinant humaan erythropoëetine</b>	Anemie ten gevolge van nierfalen en sommige maligniteiten	Dosisafhankelijke lichte bloeddrukstijging. Het risico op het ontwikkelen of verergeren van hypertensie wordt verhoogd in de aanwezigheid van reeds bestaande hypertensie, de aanwezigheid van beide nieren, genetische aanleg voor hypertensie, wanneer de eerste hematocrietwaarde laag is en wanneer het snel toe neemt. Hypertensieve crisis met encefalopathie is gerapporteerd
<b>Combined antiretroviral therapy (cART)</b>	Anti-HIV-behandeling	Recente studies hebben gemeld dat hypertensie geassocieerd was met de traditionele cardiometabole risicofactoren en niet zozeer met de behandeling

<b>Cocaïne</b>	Lokaal anestheticum	Cocaïnegebruik wordt geassocieerd met een acute, maar niet een chronische hypertensie. Een voorbijgaande, ernstige stijging in bloeddruk, vooral bij gebruik van $\beta$ -blokkers
<b>Caffeïne</b>	Analgesie, vasculaire hoofdpijn, dranken	De reactie op cafeïne is meer uitgesproken bij mannen, bij mensen met een positieve familie-anamnese voor hypertensie en personen van Afro-Amerikaanse origine. Caffeïne kan aanhoudende bloeddrukeffecten hebben bij personen die regelmatige cafeïne nuttigen, zelfs als dagelijkse inname op matig hoog niveau is. Variabiliteit in de acute bloeddrukreactie kan deels worden verklaard door genetische polymorfismen van de adenosine A <sub>2A</sub> -receptoren en alfa (2)-adrenerge receptoren.
<b>Alcohol</b>	Drank	Dosisafhankelijke, blijvende bloeddrukstijging. De bloeddrukeffecten van alcohol zijn onafhankelijk van obesitas, zoutconsumptie, roken en kaliuminname.
<b>Anti-emetica</b>		
Metoclopramide	Anti-emeticum	
<b>Kruidenproducten</b>	Complementaire en alternatieve geneeskunde	Voornamelijk betrekking op voedingssupplementen die efedrine alkaloiden bevatten
<b>Diversen</b>		
Fenylefrine	Decongestivum bovenste luchtwegen, oogdruppels	Dosisafhankelijke, persisterende bloeddrukstijging

Epinephrine (met $\beta$ -blokker)	Lokale anesthesie, anafylactische reactie, bronchusdilatatie, decongestivum, behandeling hemorrhoiden	
Oxymetazoline	Decongestivum bovenste luchtwegen	
Fentanyl	Sterk pijnstillend	
Pruim- en snuiftabak	Alternatief voor roken	
Methylfenidaat	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	
Glucagon	Voorkomt darmspasme	Kan bij patiënten met feochromocytoom resulteren in sterke bloeddrukstijging
Selegiline	Voornamelijk bij ziekte van Parkinson	
Fysostigmine	Reversibele cholinesteraseremmer, myasthenia gravis, glaucoom, ziekte van Alzheimer	
Disulfiram	Behandeling van alcoholisme	Lichte bloeddrukstijging. Ernstige hypertensie kan optreden bij alcohol geïnduceerde leverziekten.
Lood	Industrie	Activeert ook het sympathische zenuwstelsel
Scopolamine	Premedicatie anaesthesie, reisziekte	
Naloxon	Overdosis van opioïden	Passagère bloeddrukstijging
Cadmium	Industrie	De associatie tussen blootstelling aan cadmium en hypertensie is onduidelijk
Arseen	Industrie	

Bromocriptinemesylate	Onderdrukken van lactatie, prolactinoom	Ernstige hypertensie met beroerte is gemeld bij gebruik voor het onderdrukken van lactatie. Patiënten met zwangerschap geïnduceerde hypertensie hebben een verhoogd risico om hypertensie te ontwikkelen.
Amfotericine B	Antimycoticum	

### *Drophypertensie*

In Nederland wordt relatief veel drop geconsumeerd, jaarlijks gemiddeld 2 kg per capita. Ongeveer 24% van de bevolking eet regelmatig drop en 10% zelfs dagelijks (Hulshof, 1994). De typische smaak van drop wordt bepaald door de zoetstof glycyrrhizine, een glycoside dat bestaat uit  $18\beta$  glycyrrhetinezuur ( $18\beta$ -GA) en D-glucuronzuur. Door darmbacteriën wordt dit glycoside gehydrolyseerd onder afsplitsing van  $18\beta$ -GA, de actieve metaboliet van glycyrrhizine. Het  $18\beta$ -GA remt in de nier het enzym  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, dat de omzetting van het biologische actieve cortisol naar het biologische inactieve cortison katalyseert. Als gevolg van deze remming stijgt de intrarenale cortisolconcentratie en kan cortisol in de nier de mineralocorticoïdreceptor activeren (Kerstens, 1999a). Dit kan resulteren in hypertensie met een onderdrukt renine-angiotensine-aldosteron systeem, al dan niet in combinatie met een hypokaliëmie. Drophyper tensie kan gepaard gaan met ernstige complicaties (Horwitz, 2015; Schroder, 2015; Hauksdottir, 2015). De aanvaardbare dagelijkse inname wordt geschat op 9,5 mg  $18\beta$ -GA, overeenkomend met 10 tot 30 g drop (2 tot 5 dropjes); bij een hogere consumptie kan hypertensie bij optreden bij daartoe gevoelige personen (Boganen, 1999). In de urine is de ratio vrij cortisol/vrij cortison en de ratio van hun respectievelijke metabolieten, dat wil zeggen (THF+alloTHF)/THE, verhoogd. Dropgebruik kan worden bevestigd door bepaling van het  $18\beta$ -GA in de urine (Kerstens, 1999b). Bij elke patiënt met hypertensie moet specifiek worden gevraagd naar het gebruik van drop en andere producten die glycyrrhizine kunnen bevatten zoals bijvoorbeeld thee (zoethoutthee, sterrenmunt kruidenthee), kauwgom, drank (pastis, ouzo, hoestdrank), keelpastilles en pruimtabak. Het definitieve bewijs van een 'drop' hypertensie wordt geleverd wanneer eliminatie van het glycyrrhizinegebruik gevolgd wordt door herstel van de bloeddruk.

### *Feochromocytoom*

Het feochromocytoom is een zeldzame neuro-endocriene tumor van de bijnier die gekenmerkt wordt door ongecontroleerde afgifte van een of meer catecholamines (noradrenaline, adrenaline, dopamine) aan de bloedbaan. In ongeveer 15% van de gevallen vindt overproductie van catecholamines extra-adrenaal plaats; men spreekt dan van een sympathisch paraganglioom, dat zijn oorsprong heeft in sympathische paravertebrale ganglia in thorax, abdomen of bekkenregio (Lenders, 2005). Naar schatting wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 75 tot 100 personen een feochromocytoom of sympathisch paraganglioom vastgesteld. De diagnose moet in de volgende situaties worden overwogen bij (Lenders, 2014):

- a. aanvalsgewijs optredende hypertensie gepaard gaande met hartkloppingen, zweten, hoofdpijn of bleekheid;
- b. uitlokken van onder a. genoemde verschijnselen na gebruik van bepaalde medicamenten (zie tabel 4);

- c. aanwezigheid van een bijnierincidentaaloom met of zonder hypertensie. Een bijnierincidentaaloom is een bijniertumor met een doorsnede >1 cm die wordt vastgesteld tijdens beeldvormende diagnostiek van het abdomen in verband met klachten die niet gerelateerd zijn aan bijnierfunctie of – lokalisatie;
- d. erfelijke predispositie voor feochromocytoom of sympathisch paraganglioom als gevolg van dragerschap bepaalde kiembaanmutatie;
- e. operatie in verband met feochromocytoom of sympathisch paraganglioom in verleden.

**Tabel 4. Medicamenten die symptomen kunnen uitlokken bij patiënten met een feochromocytoom of sympathisch paraganglioom**

- dopamine D2 receptor antagonisten (bijvoorbeeld metoclopramide, sulpiride, chlorpromazine, droperidol);
- $\alpha$ -adrenerge receptorblokkers (bijvoorbeeld propranolol, sotalol, timolol, labetalol);
- sympathicomimetica (bijvoorbeeld efedrine, methylfenidaat, dexamfetamine);
- opiaten (bijvoorbeeld morfine, pethidine, tramadol);
- noradrenalineheropnameremmers (bijvoorbeeld amitriptyline, imipramine);
- serotonineheropnameremmers (bijvoorbeeld paroxetine, fluoxetine);
- MAO-remmers (bijvoorbeeld tranylcypromine, moclobemide, fenelzine);
- glucocorticosteroiden (bijvoorbeeld hydrocortison, prednisolon, betamethason, dexamethason);
- peptiden (bijvoorbeeld ACTH, glucagon);
- spierrelaxantia (bijvoorbeeld succinylcholine, tubocurarine, atracurium).

De biochemische diagnose van een feochromocytoom of sympathisch paraganglioom berust op het aantonen van verhoogde productie van metanefrines, dit zijn de metabolieten van catecholamines. Hiervoor wordt aanbevolen om de vrije metanefrines in plasma of de gefractioneerde metanefrines in 24-uurs urine te bepalen (Lenders, 2014). De plasma vrije metanefrines dienen bij voorkeur te worden afgenomen na 30 minuten horizontale rust. Het feochromocytoom of sympathisch paraganglioom wordt gelokaliseerd met behulp van anatomisch (bijvoorbeeld CT of MRI) en scintigrafisch (bijvoorbeeld <sup>123</sup>I-MIBG, <sup>18</sup>F-DOPA-PET of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE) beeldvormend onderzoek. Behandeling bestaat uit (zo mogelijk endoscopische) chirurgische resectie. Elke patiënt dient preoperatief medicamenteus te worden voorbereid met  $\alpha$ -adrenerge receptorantagonisten, zo nodig in tweede instantie aangevuld met  $\alpha$ -adrenerge receptorantagonisten. Aangezien bij circa 30% tot 40% van alle patiënten met een feochromocytoom of paraganglioom sprake is van een autosomaal-dominant overervend tumorsyndroom, dient bij elke patiënt DNA-mutatie analyse en verwijzing naar een klinisch geneticus te worden overwogen (Lenders, 2014; Favier, 2015).

### *Cushing syndroom*

Het endogene Cushing syndroom is een zeldzame endocriene aandoening met een geschatte incidentie van circa 0.7 tot 2.4 per miljoen individuen per jaar (Newell-Price, 2006). Het exogene Cushing syndroom door iatrogeen glucocorticosteroid gebruik komt veel vaker voor. Het volledig ontwikkelde Cushing syndroom gaat gepaard met een kenmerkend fenotype met onder meer centrale obesitas, vollemaansgezicht, dorsocervicale vetophoping (buffalo hump), huidatrofie met striae en snelle hematoomvorming, proximale

spierzwakte, hypertensie, diabetes mellitus en osteoporose (Nieman, 2015). Bij verdenking op Cushing syndroom volgt biochemisch onderzoek met uitvoering van een 1 mg dexamethason 'overnight' suppressietest (referentie: serum ochtend cortisol <50 nmol/L) of bepaling van de vrije cortisolsecretie in tenminste twee 24-uurs urineverzamelingen. Als alternatief kan tenminste tweemaal de cortisolconcentratie worden bepaald in een om 23.00u verzameld speekselmonster (Nieman, 2008). Wanneer deze screeningstesten afwijkend zijn, dient de patiënt bij voorkeur te worden verwezen naar een internist-endocrinoloog voor verder evaluatie.

### *Schildklierfunctiestoornissen*

De prevalentie van hypothyreoïdie in de algemene bevolking bedraagt circa 0.3 tot 0.4%, is groter bij vrouwen dan bij mannen en neemt toe met de leeftijd; bij vrouwen tot 60 jaar tot 2% (Vanderpump, 1995; NIV RL, 2012). Bij personen met hypertensie die onderzocht werden in een hypertensiekliniek werd een hogere prevalentie van hypothyreoïdie gevonden van circa 3-6% (Anderson, 1994; Streeten, 1988; Velasco, 2014). De onderliggende pathofysiologische mechanismen zijn niet volledig opgehelderd, maar factoren die mogelijk een rol spelen zijn verhoogde renale natriumretentie, verminderde compliantie van de arteriële vaatwand en endotheeldisfunctie met toename van de systemische vaatweerstand (Velasco, 2014). Gegevens over het effect van schildklierhormoonsubstitutie op de bloeddruk zijn schaars. In een kleine, ongecontroleerde studie werd gevonden dat na behandeling met schildklierhormoonsubstitutie bij 32% van de patiënten met hypertensie en hypothyreoïdie de bloeddrukverlagende medicatie kon worden gestaakt met behoud van een normale bloeddruk (Streeten, 1988).

De prevalentie van hyperthyreoïdie bedraagt circa 0.08% bij vrouwen en is bij vrouwen eveneens groter dan bij mannen (Vanderpump, 1995). De gerapporteerde frequentie van hypertensie bij patiënten met hyperthyreoïdie varieert van 10-50%, afhankelijk van de leeftijd (Velasco, 2014). Toename van het hartminuutvolume en verhoogde vasculaire gevoeligheid voor noradrenaline worden verondersteld hierbij een rol te spelen (Palmieri, 2004; Napoli, 2001).

Er dient te worden opgemerkt dat in de ESH/ESC-richtlijn schildklierfunctiestoornissen slechts summier worden beschreven als mogelijke oorzaak van hypertensie. Ondanks de relatief hoge prevalentie van schildklierfunctiestoornissen is nog veel onduidelijk over de onderlinge relatie tussen een afwijkende schildklierfunctie en hypertensie. De meeste studies beschrijven een associatie tussen beide, maar dit is geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Analyse van gepoolde data afkomstig van verschillende cohorten toonde in de transversale onderzoeken consistent een positief verband tussen TSH-concentratie en hypertensie. In dezelfde analyse bleek dat dit verband niet consistent aanwezig was in de longitudinale onderzoeken, hetgeen vraagtekens zet achter een eventuele causale relatie tussen schildklierdisfunctie en hypertensie (Ittermann, 2013). In afwachting van verder onderzoek is het raadzaam de schildklierfunctie te bepalen bij patiënten met een onbegrepen hypertensie en bij afwijkende waarden te handelen in overeenstemming met de NIV-richtlijn schildklierfunctiestoornissen.

### *Coarctatio aortae*

Coarctatio aortae komt voor bij circa 5 tot 8% van de kinderen met een congenitaal hartgebrek (Hoffman, 2002). Meestal is deze gelokaliseerd distaal van de oorsprong van de linker arteria subclavia en soms proximaal hiervan. De afwijking komt twee tot vijfmaal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en komt



frequent voor in combinatie met andere congenitale hartafwijkingen, zoals bicuspide aortaklep (60 tot 80%), patente ductus arteriosus (56%) of ventrikelseptumdefect (44%) (Anyanwu, 1984). De diagnose kan op kinderleeftijd worden gemist, aangezien kinderen met een geïsoleerde coarctatio aortae behoudens hypertensie geen andere symptomen hebben (Giles, 2008). Kernsymptoom van een coarctatio aortae zijn zwakke pulsaties van de arteriae femorales en een systolische bloeddruk die aan het been gemeten >20 mmHg lager is ten opzichte van de arm. Andere verschijnselen zijn souffles ter hoogte van het sternum die beiderzijds uitstralen naar dorsaal en usurering van meerdere ribben op een thoraxfoto als gevolg van de uitgebreide collaterale doorbloeding van de intercostale arteriën. Indien de coarctatio is gelokaliseerd proximaal van de oorsprong van de linker arteria subclavia zal dit leiden tot een rechts-links verschil in de armbloeddruk. De diagnose kan worden bevestigd door middel van een CT- of MR-angiografie. Behandeling bestaat uit het opheffen van de coarctatio door middel van chirurgie of ballon angioplastiek met of zonder stentimplantatie.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Secundaire hypertensie is gedefinieerd als een hypertensie met een bekende onderliggende oorzaak. Naar schatting is bij circa 5 tot 15% van alle patiënten met hypertensie sprake van secundaire hypertensie (ESH/ESC Task Force, 2013; Koch, 2016). De frequentie hangt onder meer af van de klinische setting (door selectie hoger in de tweede dan in de eerste lijn) en de leeftijd van de patiënt. Zo kan de prevalentie van secundaire hypertensie bij personen jonger dan 40 jaar oplopen tot bijna 30% (Camelli, 2015). Bij elke patiënt die in de tweede- of derdelijn wordt behandeld voor hypertensie moet onderzoek worden verricht naar de eventuele aanwezigheid van een secundaire hypertensie. De initiële stap hierbij is om na te gaan of er bij een patiënt sprake is van bepaalde klinische afwijkingen (clinical clues). De aanwezigheid of afwezigheid van deze clinical clues bepaalt vervolgens of nadere analyse naar een secundaire hypertensie respectievelijk wel of niet dient te worden uitgevoerd. Hierbij moet worden bedacht dat de oorzaak van hypertensie vaak multifactorieel is. Zo kan bij een patiënt met essentiële hypertensie de bloeddrukcontrole worden gecompliceerd door secundaire factoren zoals bijvoorbeeld een obstructief slaapapnoesyndroom of het gebruik van drop of bepaalde geneesmiddelen. In het navolgende wordt de etiologie van secundaire hypertensie beknopt toegelicht, voor een meer uitgebreide beschrijving van de afzonderlijke oorzaken wordt verwezen naar de relevante literatuur.

### Zoeken en selecteren

De werkgroep heeft besloten om geen systematische literatuuranalyse voor deze vraag uit te voeren. Er zijn namelijk maar weinig studies uitgevoerd waarbij volgens een vooraf gedefinieerd protocol de prevalentie van de verschillende oorzaken van secundaire hypertensie werd onderzocht, en sommige hiervan zijn bovendien niet van toepassing op de Nederlandse situatie (Anderson, 1994; Omura, 2004). De meeste studies richten zich op de beschrijving van slechts een enkele oorzaak van hypertensie. Richtlijnen over dit onderwerp zijn overigens ook schaars. De richtlijn van de European Society of Hypertension en de European Society of Cardiology (ESH/ESC) beschrijft het meest uitgebreid de analyse van secundaire hypertensie. De kwaliteit van de ESH/ESC-richtlijn is echter matig volgens de AGREE II-criteria (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation), een instrument dat wordt gebruikt om de methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te beoordelen. Desalniettemin is de ESH/ESC-richtlijn toch gekozen als basis voor onderstaande aanbevelingen,

niet alleen vanwege de uitgebreide beschrijving, maar ook omdat deze recent is gepubliceerd en het beste aansluit op de Nederlandse situatie. Daarnaast zal waar mogelijk zo veel mogelijk worden verwezen naar bestaande richtlijnen voor de verdere analyse van een bepaalde oorzaak van hypertensie.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens.* 1994;12(5):609-615.
- Anyanwu E, Klemm C, Achatzy R et al. Surgery of coarctation of the aorta: a nine-year review of 253 patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;32(6):350-357.
- Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, et al. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(2):186-189.
- Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):840-841.
- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007;50(2):417-423.
- Boganan H, van HK, Grundmeijer HG. [Hypertension due to liquorice and liquorice tea consumption]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151(51):2825-2828.
- Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, et al. LB01.11: PREVALENCE OF SECONDARY HYPERTENSION IN YOUNG HYPERTENSIVE ADULTS. *J Hypertens.* 2015;33(Suppl 1):e47. doi: 10.1097/01.hjh.0000467473.21331.70. PubMed PMID:26102832.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80-85.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-1252.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13-22.
- de Leeuw PW, Postma CT, Kroon AA. Treatment of atherosclerotic renal artery stenosis: time for a new approach. *JAMA.* 2013;309(7):663-664.
- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1925-38. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c. PubMed PMID: 24107724.
- Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(2):101-111.
- Fischer E, Reuschl S, Quinkler M, et al. Assay characteristics influence the aldosterone to renin ratio as a screening tool for primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *Horm Metab Res.* 2013;45(7):526-531.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916.
- Gilles R, Veldman BA, Aengevaeren WR, et al. Measurement of leg blood pressure: the most straightforward way to the diagnosis. *Neth J Med.* 2008;66(2):81-84.
- Graham UM, Ellis PK, Hunter SJ, et al. 100 cases of primary aldosteronism: careful choice of patients for surgery using adrenal

- venous sampling and CT imaging results in excellent blood pressure and potassium outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):26-32.
- Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension - An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt A):15-22.
- Haentjens P, Van MA, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757-764.
- Hauksdottir D, Sigurjonsdottir HA, Arnadottir M, et al. Severe, very early onset pre-eclampsia associated with liquorice consumption. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(2):221-226.
- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890-1900.
- Horwitz H, Woeien VA, Petersen LW, et al. Hypokalemia and rhabdomyolysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(2):98-99.
- Hulshof KFAM, Bloemberg BPM, van den Brandt PA, et al. Voedselconsumptiegegevens verkregen met behulp van een frequentielijst. TNO rapport V94.696. 1994.
- Ittermann T, Tiller D, Meisinger C, et al. High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension. *Thyroid*. 2013;23(8):955-63. doi: 10.1089/thy.2012.0626. Epub 2013 Jul 17. PubMed PMID: 23427935; PubMed Central PMCID: PMC3752519.
- Jansen PM, Frenkel WJ, van den Born BJ, et al. Determinants of blood pressure reduction by eplerenone in uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(2):404-13. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835b71d6. PubMed PMID: 23249826.
- Kerstens MN, Dullaart RP. [11 beta-hydroxysteroid-dehydrogenase: characteristics and the clinical significance of a key enzyme in cortisol metabolism]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1999a;143(10):509-514.
- Kerstens MN, Guillaume CP, Wolthers BG, et al. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of urinary glycyrrhetic acid: an aid in diagnosing liquorice abuse. *J Intern Med*. 1999b;246(6):539-547.
- Kerstens MN, Kobold AC, Volmer M, et al. Reference values for aldosterone-renin ratios in normotensive individuals and effect of changes in dietary sodium consumption. *Clin Chem*. 2011;57(11):1607-1611.
- Koch CA, Chrousos GP. Overview of Endocrine Hypertension. 2016 Oct 26. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278980/> PubMed PMID: 25905214.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-675.
- Luijckx GP, Jonkman JG, van der Sluijs JW, et al. [Endovascular stenting in a stenotic solitary kidney; renal failure due to atherosclerotic renal artery stenosis]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013;157(26):A5753.
- McCullough PA, Li S, Jurkovic CT, et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4 Suppl 2):S38-S45.
- Messerli FH, Bangalore S, Makani H, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2231-2235.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-1248.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4826-4833.
- Napoli R, Biondi B, Guardasole V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*. 2001;104(25):3076-3080.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1605-1617.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-1540.
- Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M33-M38.
- NIV RL. Schildklierfunctiestoornissen - Richtlijn Nederlandse Internisten Vereniging. 2012.
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive

- patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27(3):193-202.
- Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, et al. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(6):757-762.
- Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2014;37(7):601-613.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-817.
- Persu A, Giavarini A, Touze E, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2014;32(7):1367-1378.
- Plouin PF, Rossignol P, Amar L. Selection of patients for surgery for primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(4):522-525.
- Qaseem A, Dallas P, Owens DK, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161(3):210-220.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014;35(19):1245-1254.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344(6):431-442.
- Schroder T, Hubold C, Muck P, et al. A hypertensive emergency with acute visual impairment due to excessive liquorice consumption. *Neth J Med.* 2015;73(2):82-85.
- Streeten DH, Anderson GH, Jr., Howland T, et al. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension.* 1988;11(1):78-83.
- Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens.* 2010;23(11):1159-1169.
- van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(14):1007-1014.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55-68.
- Velasco A, Vongpatanasin W. The evaluation and treatment of endocrine forms of hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(9):528.
- Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Long-term blood pressure control in patients undergoing adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Surgery.* 2014;156(6):1394-1402.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-1962.

## Lifetime risk bij (therapieresistente) hypertensie

### Uitgangsvraag

- a. Welke rol speelt het gebruik van een lifetime risk ten opzichte van het 10-jaarsrisico bij de behandeling van therapieresistente hypertensie?
- b. Hoe dienen jonge personen met hypertensie en een verhoogd lifetime risk te worden behandeld?

### Aanbeveling

Bespreek met een jonge patiënt (jonger dan 50 jaar) met therapieresistente hypertensie de langetermijnrisico's op hart- en vaatziekten die zeer waarschijnlijk aanzienlijk zijn.

Bespreek daarbij naast de voordelen ook de nadelen van uitbreiding van medicamenteuze behandeling ten aanzien van kwaliteit-van-leven.

Geef de patiënt in overweging te ervaren wat intensivering van de behandeling inhoudt, en begeleid dit zorgvuldig.

Neem na zo'n proefperiode op basis van de ervaringen samen met de patiënt de definitieve beslissing om wel of niet een langjarige intensivering van het behandeltraject in te gaan.

Heroverweeg jaarlijks samen met de patiënt de beslissing van het niet intensiever behandelen van een patiënt met een therapieresistente hypertensie met een laag 10-jaarsrisico.

### Overwegingen

Het blijkt niet mogelijk onderbouwing te vinden voor een agressief of juist een expectatief beleid ten aanzien van hypertensie. Het verschil in lifetime risk ten opzichte van normotensie lijkt bij het bestaan van hypertensie echter aanzienlijk. Als men ervan uitgaat dat bij langdurige behandeling dit verschil in risico kleiner wordt, is het aannemelijk dat het numbers-needed-to-treat over een periode van 20 of 30 jaar laag is. Of zo'n behandeling kosteneffectief is, is op dit moment niet te zeggen, zeker niet vanuit een maatschappelijk perspectief waarin ook bijvoorbeeld de verminderde opbrengsten door verloren arbeidsjaren worden meegenomen. Het is echter aannemelijk dat de behandeling tegenwoordig met de veel goedkopere medicijnen en de efficiëntere bedrijfsvoering door substitutie van zorg door paramedici meer effectiviteit tegen minder kosten brengt. Met een behandeling die gericht is op de lange termijn zullen meer mensen een lagere bloeddruk hebben, met als gevolg minder en latere complicaties. De afweging moet daarbij echter gemaakt worden dat behandeling ook nadelen met zich meebrengt, zoals bijwerkingen van medicatie en mogelijk een vermindering van kwaliteit van leven. Wij hebben geen systematische zoektocht naar zulke nadelen gedaan, maar ook geen aanwijzingen daarvoor gevonden in de door ons gevonden literatuur.

Ondanks het ontbreken van data met grote bewijskracht in de literatuur is de werkgroep van mening dat er voldoende gegevens zijn die suggereren dat het eenzijdig zich richten op korte termijnrisico's bij patiënten die een laag korte termijnrisico hebben (zoals bijvoorbeeld bij jonge patiënten (<50 jaar) met een therapieresistente hypertensie) te oppervlakkig is. De werkgroep is van mening dat de lange termijnrisico's

ook besproken moeten worden met de patiënt en dat de uitkomst hiervan ertoe zou kunnen leiden dat toch tot (uitbreiding van de) medicamenteuze behandeling met als doel (verdere) verlaging van de bloeddruk wordt overgegaan. Uiteraard dient dan de leefstijl ook geoptimaliseerd te zijn en spelen hierbij de voorkeuren van de patiënt een belangrijke rol. Arts en patiënt zouden kunnen overwegen om in zo'n geval de patiënt te laten ervaren wat behandeling inhoudt en daarna een definitieve keus te maken.

De werkgroep merkt op dat deze onderzoeksvraag duidelijk heeft gemaakt dat er grote behoefte is aan langetermijndata en liefst zelfs vergelijkende lange termijnstudies. Daarnaast zouden modelleringstudies over kosten en besparingen gedaan moeten worden over de lange termijn.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Om te bepalen of hypertensie naast leefstijloptimalisering behandeld moet worden met medicatie in het kader van (primaire) preventie van cardiovasculaire aandoeningen gebruiken zorgverleners momenteel een risicotabel die uitgaat van een 10-jaarsrisico op cardiovasculaire ziekte en sterfte. Deze tabellen hebben beperkt nut bij het bespreken van risico's van hypertensie met patiënten. Dat geldt vooral voor jonge patiënten (onder de vijftig jaar) die vrijwel nooit een hoog 10-jaarsrisico hebben, ook al is de bloeddruk verhoogd. De neiging bestaat inmiddels om jonge mensen dan ook niet te behandelen op grond van deze tabel. Bij een deel van de patiënten, of wellicht bij allen, zal dan een versnelde veroudering en beschadiging van bloedvaten als gevolg van de hogere bloeddruk optreden. Dit kan leiden tot vervroegd optreden van al dan niet levensbedreigende cardiovasculaire complicaties. Bij een therapieresistente hypertensie wordt weliswaar gepoogd de bloeddruk te normaliseren, maar dat lukt vaak niet. Hoewel therapieresistente hypertensie door velen wordt gezien als een ernstig gezondheidsprobleem, is niet goed bekend hoe groot het risico is. Daarbij is het ook de vraag of hier wel 10-jaarsrisico's, zoals in de CVRM-richtlijn, gehanteerd moeten worden. Eén van de redenen waarom indertijd gekozen is voor afkappunten op basis van 10-jaarsrisico's is een economische: tegenover een geringe winst over een periode van 10 jaar stonden aanzienlijke kosten. Aangezien medicamenteuze ondersteuning van de hypertensiebehandeling tegenwoordig zeer goedkoop is, is er veel voor te zeggen om ook bij lage 10-jaarsrisico's, maar hoge langeretermijnrisico's (veel winst, bescheiden kosten) patiënten te gaan behandelen. Voor patiënten met therapieresistente hypertensie zou dit betekenen dat het de moeite en kosten waard zijn om diagnostiek en therapie te intensiveren om de streefbloeddruk te bereiken. Om dit soort beslissingen te ondersteunen is het noodzakelijk om tabellen te hebben die een indruk geven van de levensduurverkorting door onbehandelde hypertensie.

In een recent artikel van Dorresteijn (2016) wordt uiteengezet waarom het geschatte lifetime risk een betere indicator is dan het aantal patiënten dat behandeld dient te worden om één uitkomst te voorkomen in een bepaalde tijdsperiode. Behandeling van chronische progressieve ziekten hebben als doel niet om symptomatische ziekte te voorkomen maar om deze uit te stellen. Als gevolg is de winst in ziektevrije overleving een betere effectschatter van behandeling.

Er is voor het beantwoorden van deze zoekvraag voor de zoekstrategie uitgegaan van patiënten met hypertensie omdat de commissie verwachtte dat zo er al data zijn deze vooral over de totale groep patiënten

met hypertensie gaan. Bovendien, als men uitgaat van de hoogte van de bloeddruk als belangrijkste determinant, dan is het feit dat de hypertensie therapieresistent is minder relevant.

## Conclusies

### *Cardiovasculaire-ziektevrije overleving*

<b>Ze er laag GRADE</b>	Jongere patiënten met hypertensie verliezen meer levensjaren zonder cardiovasculaire (co)morbiditeit dan oudere patiënten met hypertensie.  <i>Bronnen (Rapsomaniki, 2014)</i>
-------------------------------------	--

### *Levensduurverlenging*

<b>- GRADE</b>	Vanwege het ontbreken van data over het effect van hypertensie op levensduurverlenging is het niet mogelijk om een conclusie te formuleren.
--------------------	---

### *Lifetime risk op hart- en vaatziekten*

<b>Ze er laag GRADE</b>	Het lifetime risk op hart- en vaatziekten onder patiënten van middelbare leeftijd met hypertensie is afhankelijk van de hoogte van de bloeddruk en bedraagt circa 55%. Bij vrouwen ligt dit circa 10% lager dan bij mannen.  <i>Bronnen (Rapsomaniki, 2014; Allen, 2012)</i>
-------------------------------------	--

## Samenvatting literatuur

### *Patiënten met therapieresistente hypertensie*

Er werden geen studies geïncludeerd die het lifetime risk bij therapieresistente hypertensiepatiënten berekenden.

### *Jonge patiënten met hypertensie*

#### Beschrijving studies

Rapsomaniki (2014) onderzocht de associatie tussen bloeddruk en hart- en vaatziekten. De auteurs maakten gebruik van elektronische patiëntendossiers beschikbaar via het CALIBER-programma. Dit programma is een platform van gelinkte elektronische patiëntendossiers met administratieve data van eerste- en tweedelijnszorg registers en registraties van ziekten in het Verenigd Koninkrijk. In totaal werd een cohort van 1,25 miljoen patiënten gebruikt. Patiënten waren 30 jaar of ouder en waren hart- en vaatziektevrij aan het begin van follow-up. Een vijfde deel van patiënten gebruikte bloeddrukverlagende medicatie. Hypertensie werd gedefinieerd als een bloeddruk aan het begin van 140 over 90 mmHg of hoger, een geregistreerde diagnose van hypertensie of herhaalrecepten (ten minste voor twee maanden) voor bloeddrukverlagende medicatie. 50% van patiënten werd ten minste 5,2 jaar gevolgd over tijd. De studie heeft geen rekening gehouden met veranderingen in de bloeddruk over de tijd of andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten die konden veranderen in de tijd.

Allen (2012) onderzocht het effect van veranderingen in bloeddruk tijdens de middelbare leeftijdsfase op het lifetime risico op (coronaire) hart- en vaatziekten en beroerte. Data van zeven verschillende cohortstudies uit

de Verenigde Staten werden gepoold. In zes van de zeven cohortstudies werd de bloeddrukmeting gebaseerd op het gemiddelde van twee tot drie metingen verricht door getraind personeel met een kwikmanometer, terwijl de patiënt zat. Eén cohortstudie maakte gebruik van bloeddrukmetingen gerapporteerd in het medisch dossier van deelnemers. De auteurs ondernamen twee analyses; 1) associatie tussen bloeddruk gemeten binnen vijf jaar van de geïndexeerde leeftijd en cumulatieve risico op hart- en vaatziekten en 2) associatie tussen verandering van bloeddruk en 'lifetime' risico op hart- en vaatziekten. Alleen patiënten met ten minste twee afzonderlijke bloeddrukmetingen gescheiden door tien jaar of meer werden in de tweede analyse meegenomen. Hierbij moest de bloeddrukmeting op baseline na een leeftijd van 20 jaar zijn afgenomen en ten minste 10 jaar voor de indexleeftijd beschikbaar zijn. Patiënten werden als hypertensief geclassificeerd met een onbehandelde bloeddruk boven 140 over 90 mmHg of als ze behandeld werden met bloeddrukverlagende medicatie. In totaal werden 61.585 patiënten met een totaal van 695.394 persoonsjaren gevolgd. De follow-up beschikbaar uit de geïncludeerde cohortstudies betrof een tijdsperiode vóór het wijdverspreide gebruik van bloeddruk- en cholesterolverlagende medicatie.

### *Resultaten*

#### I. Cardiovasculaire ziektevrije overleving

Rapsomaniki (2014) berekende het aantal door hart- en vaatziekten verloren levensjaren bij patiënten met hypertensie vanaf drie verschillende leeftijden. Gerekend vanaf 30 jaar was het gemiddeld aantal verloren levensjaren zonder hart- en vaatziekten 5,0 (95%BI: 4,8 tot 5,2), vanaf 60 jaar was het gemiddelde aantal jaren verloren 3,4 (95%BI: 3,3 tot 3,6) en vanaf 80 jaar 1,6 jaren (95%BI: 1,5 tot 1,7).

Allen (2012) rapporteerde geen data over het aantal verloren levensjaren.

#### II. Levensduurverkorting

Rapsomaniki (2014) en Allen (2012) rapporteerden geen gegevens over levensduurverkorting geassocieerd met hypertensie.

#### III. Lifetime risk op hart- en vaatziekten (morbiditeit en mortaliteit)

Rapsomaniki (2014) berekende het risico op hart- en vaatziekten geassocieerd met het hebben van hypertensie vanaf drie verschillende leeftijden. Het lifetime risk op hart- en vaatziekten vanaf 30 jaar onder patiënten met hypertensie was 63% (95%BI: 63 tot 64) en onder normotensieve patiënten 46% (95%BI: 46 tot 47) (tabel 1). Vanaf 60 jaar was het lifetime risico op hart- en vaatziekten 60% (95%BI: 60 tot 61) onder hypertensieve patiënten en 45% (95%BI: 44 tot 45) onder normotensieve patiënten. Het lifetime risk onder 80-jarigen met hypertensie werd geschat op 52% (95%BI: 51 tot 52) en onder normotensieve 80-jarigen op 37% (95%BI: 37 tot 38). Deze resultaten zijn berekend uit een cohort met een mediane follow-up van 5,2 jaar. Om het lifetime risk te kunnen schatten zijn resultaten, verzameld gedurende vijf jaar, geëxtrapoleerd.

### **Tabel 1 Lifetime risk op hart- en vaatziekten berekend vanaf 30, 60 of 80 jaar (aangepast uit Rapsomaniki, 2014)**



Lifetime risk	Hypertensie*	Normotensie
Vanaf 30 jaar	63,3% (95%BI: 62,9 tot 63,8)	46,1% (95%BI: 45,6 tot 46,8)
Vanaf 60 jaar	60,2% (95%BI: 59,6 tot 60,7)	44,6% (95%BI: 43,9 tot 45,3)
Vanaf 80 jaar	51,7% (95%BI: 51,1 tot 52,4)	37,3% (95%BI: 36,6 tot 38,0)

\* Gedefinieerd als een bloeddruk aan het begin van 140 over 90 mmHg of hoger, een geregistreerde diagnose van hypertensie of herhaalrecepten (ten minste voor twee maanden) voor bloeddrukverlagende medicatie.

Allen (2012) heeft het cumulatieve risico op hart- en vaatziekten vanaf index leeftijd 55 met tien jaar stapgrootte berekend. Het lifetime risk is niet berekend. Aangezien de levensverwachting in Amerika voor 55-jarige mannen en vrouwen respectievelijk ongeveer 23 jaar en 27 jaar is (HealthGrove), is het aannemelijk dat het dertigjarig cumulatief risico op 55 jaar een goede schatting is voor het lifetime risk. Voor het nalopen van deze levensverwachting is rekening gehouden met de jaren van inclusie van de verschillende cohorten. De resultaten zijn per geslacht weergegeven (tabel 2).

**Tabel 2 Het dertigjarig cumulatieve risico op hart- en vaatziekten vanaf index leeftijd 55 jaar (gebaseerd op Allen, 2012)**

Bloeddruk	30-jarig cumulatieve risico (% , 95%BI)	
	Mannen	Vrouwen
<i>Kaukasisch</i>		
N/persoonsjaren	4592/201476	4236/430422
Normaal	39,8 (35,9-43,6)	27,8 (24,9-30,7)
Pre-hypertensie	50,8 (49,1-52,5)	38,1 (36,4-39,6)
Graad 1 hypertensie	57,1 (54,7-59,4)	45,9 (43,4-48,3)
Graad 2 hypertensie*	59,5 (55,6-62,9)	53,7 (49,6-57,8)
<i>Afrikaans-Amerikaans</i>		
N/persoonsjaren	394/17631	558/45865
Normaal	-	-
Pre-hypertensie	49,3 (39,8-58,8)	35,3 (25,8-44,8)
Graad 1 hypertensie	53,3 (44,1-62,6)	-
Graad 2 hypertensie*	-	-

\* Onder deze categorie vielen ook patiënten die behandeld werden voor hypertensie; - betekent dat er geen gegevens beschikbaar waren.

Het poolen van de resultaten uit de twee genoemde artikelen was niet mogelijk gezien het verschil in rapportage (cumulatief versus lifetime risico en gestratificeerd op meerdere risicofactoren of niet).

Allen (2012) heeft ook het effect van een verandering in bloeddruk op het cumulatieve risico van hart- en vaatziekten berekend. Voor het beantwoorden is gefocust op hypertensie voorafgaand aan de indexleeftijd en de verandering in bloeddruk gemeten op de index leeftijd. Resultaten zijn in tabel 3 weergegeven. Deze tabel kan als volgt gelezen worden: Een man die tien jaar voor het meetmoment (indexleeftijd) een bloeddruk heeft van <120/<80 mmHg heeft een 11% hoger 30-jaarsrisico als hij op het meetmoment een bloeddruk van 120-139/80-89 mmHg heeft. Een vrouw die tien jaar voor het meetmoment een bloeddruk van 120-139/80-89 mmHg heeft, heeft een 14% lager 30-jaarsrisico als de bloeddruk op het meetmoment <120/<80 mmHg is. Of deze verschillen in risico afhangen van gebruik van medicatie om de bloeddrukveranderingen te bewerkstelligen valt niet te zeggen.

**Tabel 3 Cumulatieve 'lifetime' risk op onder andere hart- en vaatziekten per bloeddruk categorieën op baseline en index leeftijd (gebaseerd op Allen, 2012)**

Bloeddruk		N/persoonsjaren		Cumulatief risico tot aan 85 jaar (95%BI)	
		Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
≥10 jaar voor index leeftijd	Op index leeftijd				
	<120/<80	58/3536	84/10073	41,0 (31,9-50,2)	21,8 (16,9-26,8)
	120-139/80-89	69/3566	96/7991	52,2 (41,3-63,1)	34,1 (27,8-40,5)
	>140/>90*	38/1783	50/3339	69,0 (47,5-90,6)	42,2 (30,0-54,4)
120-139/80-89	<120/<80	61/3453	54/4786	34,5 (26,3-42,6)	24,7 (17,8-31,6)
	120-139/80-89	186/8207	166/9786	50,7 (44,9-56,5)	38,9 (33,6-44,2)
	>140/>90*	188/5850	165/8150	65,3 (58,4-72,3)	47,2 (40,8-53,6)
>140/>90*	<120/<80	10/461	5/356	-	-
	120-139/80-89	80/2927	46/2390	59,4 (49,9-69,0)	36,5 (26,2-46,7)
	>140/>90*	275/7099	197/8132	65,3 (59,9-70,6)	47,2 (40,8-53,6)

\* Onder deze categorie vielen ook patiënten die behandeld werden voor hypertensie; - betekent dat er geen gegevens beschikbaar waren.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

Overleving zonder cardiovasculaire morbiditeit: De bewijskracht voor deze uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen adequate beschrijving van lost to follow-up, korte periode van follow-up (vijf jaar) en inadequate bloeddrukmeting) en indirectheid (bias ten gunste van indirectheid; patiënten van middelbare leeftijd).

Levensduurverkorting: Vanwege het ontbreken van data over het effect van hypertensie op levensduurverkorting is het niet mogelijk om de bewijskracht te graderen.

Lifetime risk op hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor deze uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; korte follow-up duur in één studie) en extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid; patiënten van middelbare leeftijd).

## Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het lifetime risk op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met hypertensie?

Patiënten met hypertensie;  
Moment leeftijd ten tijde van diagnose;  
Uitkomst hart- en vaatziekten;  
Periode lifetime risk.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte cardiovasculaire-ziektevrije overleving een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en levensduurverkorting en het risico op hart- en vaatziekten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde een half jaar overleving zonder cardiovasculaire ziekte, een half jaar levensduurverlenging en 10% absoluut risicoverschil in het optreden van een hart- en vaatziekte als klinisch (patiënt) relevante verschillen. Deze verschillen zijn uiteraard subjectief. Men dient zich hierbij te realiseren dat een levensduurverlenging van een halfjaar voor een jong iemand (jonger dan 50 jaar) al bij behandeling van een gering afwijkende risicofactor (in dit geval hypertensie) bereikt wordt. Bij een hoogbejaard persoon met een recent vastgestelde verhoogde bloeddruk is dit nauwelijks het geval, ondanks een sterk verhoogd 10-jaarsrisico.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, observationele studies en in het bijzonder extinctiecohortstudies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 239 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (beschikbaarheid van een gedetailleerde zoekstrategie, evidence-tabellen en risk of bias beoordeling) en observationele studies van het risico op hart- en vaatziekten bij hypertensieve patiënten vergeleken met normotensieve patiënten. Dorresteijn (2016) beschrijft met welke statistische analyse het lifetime risk geschat kan worden. Op basis hiervan werden additioneel de volgende selectiecriteria benoemd: leeftijd als onderliggende tijds van het statistische predictiemodel en correctie voor concurrerende risico's. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 53 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 51 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd. Deze twee studies includeerden patiënten met hypertensie en niet per se alleen met therapieresistente hypertensie.

### *Resultaten*

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

Allen N, Berry JD, Ning H, et al. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project. *Circulation*. 2012;125(1):37-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002774. PubMed PMID: 22184621; PubMed Central PMCID: PMC3310202.

Health Grove. Website accessed on 17-02-17. <http://life-span.healthgrove.com/l/56/55>. 2017.

Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1. PubMed PMID: 24881994; PubMed Central PMCID: PMC4042017.

## Behandeling van (therapieresistente) hypertensie

Deze module is onderverdeeld in de volgende drie submodules:

- Wat is de toegevoegde waarde van zoutbeperking bij patiënten met therapieresistente hypertensie?
- Hoe dient therapieresistente hypertensie te worden behandeld als therapie-ontrouw en secundaire hypertensie zijn uitgesloten?
- Wat is de toegevoegde waarde van een experimentele behandeloptie bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Zoutbeperking bij patiënten met therapieresistente hypertensie

### Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van zoutbeperking bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

### Aanbeveling

Adviseer een natriumbeperring in het dieet van minder dan 87 mmol (2g) per dag bij therapieresistente patiënten.

Overweeg motivational interviewing om de patiënt te motiveren natriumbeperring langdurig na te streven.

Ga met de patiënt na of de inzet van diëtisten of verpleegkundig specialisten nodig is om natriumbeperring langdurig na te streven.

### Overwegingen

Voor de rol van natriumbeperring in het dieet als onderdeel van de behandeling van therapieresistente hypertensie lijkt op grond van de systematische literatuuranalyse maar zeer beperkt bewijs. Er is uit een selectie van 249 artikelen slechts één studie boven komen drijven die voldeed aan de inclusiecriteria. Deze studie toont dat een zoutbeperking van <math><50\text{ mmol}</math> (1,1 g) natrium/dag in staat is om de bloeddruk spectaculair te verlagen met ongeveer 20 mmHg. Dit bloeddrukverlagende effect is ongeveer tweemaal groter dan met een enkel antihypertensief geneesmiddel verwacht kan worden (Law, 2009). Het bewijs dat natriumbeperring leidt tot verlaging van de bloeddruk en ook tot betere uitkomsten op de lange termijn is uitgebreid uitgezocht voor verschillende patiëntengroepen, onder meer patiënten met prehypertensie, essentiële hypertensie en nieraandoeningen (Aburto, 2013; Cook, 2007; Swift, 2005; Vogt, 2008). In de klinische praktijk zal men minder strikt onderscheid maken tussen aan- of afwezigheid van therapieresistente hypertensie. Immers verschillende studies laten zien dat bij patiënten die al een antihypertensivum gebruiken, maar die niet voldoen aan de criteria van therapieresistente hypertensie, zoutbeperking ook tot verdere verlaging van de bloeddruk leidt. De studie van Pimenta (2009) bij patiënten met therapieresistente hypertensie komt dus overeen met de resultaten van deze studies en ondersteunt de aanname dat zowel patiënten met therapieresistente hypertensie als patiënten met therapiegevoelige hypertensie baat hebben bij een natriumbeperring.

Enkele kanttekeningen dienen geplaatst te worden. Het blijft de vraag of de bloeddrukdaling die in de studie van Pimenta (2009) gezien werd vertaald kan worden naar de klinische praktijk. Het is de vraag of patiënten langdurig een natriumdiet van minder dan 50 mmol (1,1 g)/d weten vol te houden. Het minder strenge WHO-advies om minder dan 87 mmol (2 g) natrium/d te eten blijkt moeilijk na te leven voor verscheidende patiëntengroepen, onder meer door verwerking van grote hoeveelheden keuzenzout in verschillende dagelijkse levensmiddelen en voedingsproducten, zoals brood, kaas, vleeswaren enzovoort. Verder moet men zich realiseren dat er weinig prospectieve studies voor handen zijn die laten zien dat natriumbeperring leidt tot minder cardiovasculaire of renale eindpunten (Cook, 2007). Vrijwel alle epidemiologische studies waarin gegevens van duizenden mensen zijn opgenomen kunnen het verband tussen hoge natriuminname en bloeddrukstijging aantonen, maar op de langetermijnuitkomsten is het verband veel minder duidelijk

(O'Donnell, 2014; Stolarz-Skrzypek, 2011). De roep om een prospectieve studie met harde uitkomstmaten op te zetten wordt daarom steeds groter. In de praktijk is het voor de patiënten erg moeilijk om zich te houden aan de WHO-norm, laat staan de behaalde natriuminname als in de studie van Pimenta (2009) bij therapieresistente hypertensie patiënten. Het vergt de inzet van patiënt en zorgverleners, zoals artsen, verpleegkundigen en diëtisten, en de inzet van overheid en levensmiddelenindustrie om de consumptie van natrium effectief te kunnen verlagen. Kennis van gedragsveranderende technieken (zoals motivational interviewing) zoals deze ook worden toegepast bij staken van roken zullen mogelijk ook belangrijk zijn voor de implementatie van een natriumbeperking. De effecten van deze maatregelen op het kunnen volhouden van een natriumbeperking zijn vooralsnog grotendeels onbekend.

Samenvattend is ondanks het spectaculaire bloeddrukverlagend effect van natriumbeperking in het dieet zoals behaald in de enige gecontroleerde studie met therapieresistente hypertensie patiënten tot nu toe de bewijsvoering ten gunste van zoutbeperking gering. Net zoals in andere patiënten die worden gekarakteriseerd door volumeoverschot bestaat er een duidelijke rationale voor het toepassen van natriumbeperking in de behandeling van therapieresistente hypertensie. Vraag is wel of geadviseerde streefwaarden voor natriuminname haalbaar zijn voor patiënten met therapieresistente hypertensie.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Een geëxpandeerd extracellulair volume en verhoogde vaatweerstand gelden als een belangrijke onderhoudende factor voor te hoge bloeddruk. Zoutinnamebeperking, waarmee beperking van natriuminname in het dieet wordt bedoeld, leidt tot vermindering van volume overload en verlaging van de perifere vaatweerstand. Het vormt daarmee naast de andere leefstijlmaatregelen een belangrijk onderdeel van de behandeling van hoge bloeddruk in het algemeen. Of zoutinnamebeperking – dat wil zeggen minder dan 2 g natrium per dag volgens de WHO-richtlijn over natriuminname – bovenop adequate anti-hypertensieve medicatie leidt tot een verbetering van de bloeddruk en lange termijn uitkomsten in therapieresistente patiënten is de vraag. Hierbij moet worden aangemerkt dat volgens verschillende richtlijnen pas gesproken kan worden van therapieresistente hypertensie op voorwaarde dat de dagelijkse natriuminname minder dan 2 g is (2 g natrium staat gelijk aan 87 mmol natrium en komt overeen met 5,1 g natriumchloride (keukenzout)).

Bij het bevorderen van bloeddrukcontrole bij therapieresistente hypertensie patiënten lijkt een behandelstrategie die zich richt op het beter inzetten van reeds effectief gebleken bloeddrukverlagende maatregelen meer succesvol. Gezien het feit dat therapieresistente hypertensie doorgaans gekenmerkt worden door een hoge natriuminname, vertegenwoordigt striktere naleving van een beperking van natriuminname in het dieet een van deze maatregelen en het zou kunnen bijdragen tot meer gezondheidswinst.

### Conclusies

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Patiënten met therapieresistente hypertensie hebben gedurende een week met lage natrium (50 mmol (1,1 g)/dag) inname een sterkere verlaging in bloeddruk (24-uurs meting en spreekkamermeting) vergeleken met patiënten die voor een week natriumtabletten slikken.</p> <p><i>Bronnen (Pimenta, 2009)</i></p>
------------------------	--

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Patiënten met therapieresistente hypertensie hebben gedurende een week met lage natrium (50 mmol (1,1 g)/dag) inname een lagere concentratie van de marker brain natriuretic peptide vergeleken met patiënten die voor een week natriumtabletten slikken.</p> <p><i>Bronnen (Pimenta, 2009)</i></p>
------------------------	--

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies*

Pimenta (2009) onderzocht het effect van diëtaire natriumbeperking op spreekkamerbloeddruk en 24-uursbloeddrukmeting bij patiënten met therapieresistente hypertensie in een gerandomiseerde cross-overtrial. Therapieresistente hypertensie was gedefinieerd als ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk boven 140 mmHg of diastolische bloeddruk boven 90 mmHg) vastgesteld op tenminste twee klinische bezoeken ondanks het gebruik van tenminste drie antihypertensiva in farmacologische bewezen effectieve doseringen. Patiënten met een spreekkamerbloeddruk hoger dan 160/100 mmHg werden geëxcludeerd vanwege het verhoogde risico op een ernstig verhoogde bloeddruk tijdens het hoog zout dieet. In totaal waren 12 patiënten geïncludeerd. Patiënten waren gerandomiseerd naar een laag natrium dieet gevolgd door een wash-out periode van twee weken en tot slot een hoog natrium dieet of vice versa, eerst het hoog natrium dieet en vervolgens het laag natrium dieet. Maaltijden en snacks waren voorzien voor het laag natrium dieet met een totaal van 50 mmol (ongeveer 1,1 g) natrium per dag. Voor het hoog natrium dieet namen patiënten eenmaal daags een zouttablet met zes gram zout bovenop het dieet dat de patiënten in de thuissituatie gewoonlijk aanhielden. Dit resulteerde in een natrium inname van meer dan 250 (ongeveer 5,7 g) mmol per dag.

### *Resultaten*

#### Effectiviteit van de interventies (gunstige effecten)

##### I. Bloeddrukverlaging

Bloeddruk was gemeten tijdens een bezoek aan kliniek met een sphygmomanometer met een geschikte manchetsgrootte na vijf minuten rust. 24-uursbloeddruk werd gemeten met een gevalideerde non-invasieve ambulante bloeddrukmeter. Tijdens gebruik van het laag natrium dieet was de systolische bloeddruk gemeten in de kliniek gemiddeld 22,7 mmHg (95%BI: 11,8-33,5) lager vergeleken met het hoog natrium dieet. Voor diastolische bloeddruk werd een verlaging waargenomen van 9,1 mmHg (95%BI: -15,1 tot -3,1). Een vergelijkbaar effect was waargenomen op de 24-uursbloeddruk, zowel overdag als 's nachts. De observatie dat het effect op spreekkamerbloeddruk en 24-uursbloeddrukken vergelijkbaar is, is een bevestiging dat het therapieresistente hypertensiepatiënten betreft en niet patiënten met een 'witte jassen' hypertensie.



Tenslotte is het van belang vast te stellen dat op het moment dat de proefpersonen in de studie geïnccludeerd werden de natriuminname al veel te hoog was. De spreekkamerbloeddruk gemeten bij inclusie verschilde bovendien niet van de bloeddruk tijdens de periode van hoge natriuminname (bestaande uit de habituele natriuminname plus zes gram keuzenzout). Dit wijst erop dat de bloeddrukeffecten gerelateerd waren aan een lagere natriuminname en niet het gevolg van natriumsuppletie bovenop de habituele natriuminname.

### Bijwerkingen en complicaties van de interventies (ongunstige effecten)

#### I. Mortaliteit

Gegevens over mortaliteit waren niet gerapporteerd.

#### II. Hart- en vaatziekten en mortaliteit

Als marker voor het risico op hart- en vaatziekten was brain natriuretic peptide (BNP) in urine gemeten. Patiënten ten tijde van een laag natrium dieet hadden een lagere concentratie van BNP vergeleken met patiënten ten tijde van een hoog natrium dieet (gemiddelde verschil -20,1 pg/ml, 95%BI: -37,4 tot -9,0). Dit wijst mogelijk op een verlaging in het risico op hartvaatziekten.

#### III. Eindstadiumnierfalen

Data over eindstadiumnierfalen waren niet beschikbaar.

### *Bewijskracht van de literatuur*

De concentratie van natrium was in de urine gemeten en bevestigde dat patiënten zich hielden aan het voorgeschreven hoeveelheid natrium in het dieet. Bij het laag natrium dieet was de 24-uursnatriumuitscheiding 46,1 mmol (SD 26,8; 1,1 (SD 0,6) g) en bij hoog natrium dieet 252,2 mmol (SD 64,6; 5,8 (SD 1,5) g). Tevens is de 24-uurskaliumuitscheiding gemeten als maat voor kaliuminname. De hypothese is dat een verlaging in bloeddruk mogelijk ook verklaard kan worden door een verhoging in inname van kalium. Patiënten onder het laag natrium dieet hadden een 11,4 mmol (95%BI: 0,1 tot 22,7) hogere excretie van kalium in 24-uurs urine vergeleken met het hoog natrium dieet. In het artikel wordt niet beschreven of de analyse gecorrigeerd was en voor welke factoren. Daarom is het moeilijk om vast te stellen of het geobserveerde effect op de uitkomstmaten alleen werd bewerkstelligd door beperking van natriuminname of door een toename in kaliuminname.

De bewijskracht voor alle gemeten uitkomstmaten is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien bias ten gevolge van indirectheid (vergelijking tussen laag en hoog zout inname & een follow-up duur van vier weken) en imprecisie (laag aantal geïnccludeerde patiënten (N=12)).

### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van dietaire natriumbeperving bovenop medicamenteuze therapie vergeleken met alleen medicamenteuze therapie bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

P patiënten met therapieresistente hypertensie;  
I diëtair natriumbeperking bovenop medicamenteuze therapie;  
C alleen medicamenteuze therapie;  
O bloeddrukverlaging, mortaliteit, cardiovasculaire (cv) mortaliteit, cv-events, eindstadiumnierfalen.

#### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte de mate van bloeddrukverlaging, cv-mortaliteit en cv-events voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en eindstadiumnierfalen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Bloeddruk: de werkgroep definieerde een verschil van meer dan 5 mmHg in de gemiddelde systolische bloeddruk 24-uurs ABPM of een verschil van meer dan 10 mmHg de gemiddelde systolische bloeddruk in de spreekkamer als een klinisch relevant verschil.

#### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde trials en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 249 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review (gezocht in tenminste twee databases met een objectieve en transparante zoekstrategie, data extractie en methodologische beoordeling) of gerandomiseerde trials of observationele studies van patiënten met therapieresistente hypertensie onder standaard medicamenteuze behandeling met diëtair natriumbeperking vergeleken met alleen standaard medicamenteuze behandeling. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 12 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (de meesten omdat er geen sprake was van therapieresistente hypertensie of omdat verandering van natriumdiet geen onderdeel van de interventie was (zie ook: exclusietabel onder het tabblad Verantwoording)), en één studie definitief geselecteerd.

#### *Resultaten*

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### **Referenties**

- Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378. doi: 10.1136/bmj.f1378. Review. PubMed PMID: 23558164; PubMed Central PMCID: PMC4816263.
- Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007;334(7599):885-8. Epub 2007 Apr 20. PubMed PMID: 17449506; PubMed Central PMCID: PMC1857760.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665. Review. PubMed PMID: 19454737; PubMed Central PMCID: PMC2684577.
- O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612-23. doi: 10.1056/NEJMoa1311889. Erratum in: *N Engl J Med*. 201;371(13):1267. PubMed PMID: 25119607.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235. Epub 2009 Jul 20. PubMed PMID: 19620517; PubMed Central PMCID: PMC2771382.
- Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*. 2011;305(17):1777-85. doi: 10.1001/jama.2011.574. PubMed PMID: 21540421.
- Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, et al. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension*. 2005;46(2):308-12. Epub 2005 Jun 27. PubMed PMID: 15983240.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):999-1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693. Epub 2008 Feb 13. PubMed PMID: 18272844; PubMed Central PMCID: PMC2386733.

# Behandeling therapieresistente hypertensie na het uitsluiten van therapie-ontrouw en secundaire hypertensie

## Uitgangsvraag

Hoe dient therapieresistente hypertensie te worden behandeld als therapie-ontrouw en secundaire hypertensie zijn uitgesloten?

## Aanbeveling

Voeg een aldosteronantagonist (in het bijzonder spironolacton) in lage eenmaal daagse dosering van 25 tot 50 mg toe bij therapieresistente hypertensie.

Doseer spironolacton bij voorkeur niet hoger dan 50 mg om bijwerkingen te voorkomen.

Overweeg bij therapieresistente hypertensie een van de drie medicamenten (bijvoorbeeld een calciumantagonist) in te nemen voor het slapen gaan.

Overweeg vastedosiscombinatietabletten te geven voor het verbeteren van de adherentie en niet zozeer voor verlaging van de bloeddruk.

*Voor het bespreken met de patiënt welke mogelijkheid de voorkeur heeft, raadt de werkgroep de consultkaart: Moeilijk behandelbare hoge bloeddruk: soorten behandelingen, aan.*

## Overwegingen

In de richtlijnen voor de behandeling van hypertensie van de ESC/ESH (2013) wordt geadviseerd om bij patiënten met therapieresistente hypertensie een vierde middel aan de behandeling toe te voegen uit een klasse van antihypertensiva met een ander (partieel) werkingsmechanisme dan de middelen die de patiënt reeds gebruikt (Sever, 2011). Hierbij worden met name de toevoeging van lage dosis van een aldosteron-receptorblokkers, een  $\alpha$ -blokker, maar ook hogere dosis van met name thiazidediuretica (in het bijzonder chloortalidon) genoemd. De recent gepubliceerde RCT (PATHWAY-2) liet evenwel zien dat toevoeging van spironolacton in doseringen tussen 25 en 50 mg het meest effectief was in het verlagen van de thuis gemeten systolische bloeddruk vergeleken met placebo, doxazosine (4 tot 8 mg) of bisoprolol (5 tot 10 mg) (Williams, 2015). Het hier gedocumenteerde literatuuronderzoek heeft alleen bewijskracht gevonden voor de toevoeging van spironolacton aan de medicatie en verandering van het tijdstip van innemen van de medicatie (het derde middel innemen voor het slapen gaan in plaats van in de ochtend). Deze interventies leiden tot een aantoonbaar lagere bloeddruk. Effect op harde eindpunten zijn niet onderzocht.

Toevoeging van een lage dosis spironolacton (25 tot 50 mg) heeft behalve een gunstig effect op de bloeddruk ook het voordeel dat het weinig nadelige bijwerkingen kent. In het algemeen zijn de bijwerkingen van spironolacton (met name hyperkaliemie, en op langere termijn gynaecomastie, impotentie en menstruatiestoornissen) gerelateerd aan de hoogte van de dosering. In meta-analyse van Wang (2016) werd

een stijging van het K-gehalte van 0,18 mmol/L (95%BI: 0,04 tot 0,32) gevonden. Dit is conform hetgeen in de literatuur vermeld wordt (incidentie hyperkaliemie 1 tot 7%, [Gwoo, 2014]). De incidentie van de lange termijn bijwerkingen wordt in de literatuur opgegeven variërend tussen de 3 en 6% (Danjuma, 2014).

In het onderzoek over de chronotherapie van Hermida (2008) werden met name de calciumantagonist en de  $\alpha$ -blokker uitgewisseld van de ochtend naar de avond. Dit resulteerde vooral in een significante reductie van het aantal non-dippers (<10% daling van de nachtelijke bloeddruk) van 84 naar 43%. Uit andere onderzoeken is bekend dat de nachtelijke bloeddruk de beste voorspeller is van het cardiovasculaire risico (Staessen, 1999). Het effect van het innemen van een medicijn voor het slapen gaan op hart- en vaatziekten is echter bij therapieresistente hypertensie nog nooit onderzocht. Op grond van de bevindingen van de Syst-Eur Trial (Staessen, 1999) en de HOPE Study (Svensson, 2001), waarbij respectievelijk nitrendipine en ramipril voor het slapen werden gegeven, zou men kunnen extrapoleren dat chronotherapie bij resistente hypertensie leidt tot een gunstig effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit moet evenwel nog worden aangetoond.

Het huidige literatuuronderzoek heeft geen artikelen met betrekking tot vaste-dosis combinaties van medicamenten gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. In een recente review over de mogelijke voordelen van vaste-dosis combinaties werd gevonden dat het verschil in systolische en diastolische bloeddruk niet statisch significant verschillend was (respectievelijk -4,1 en -3,1 mmHg) in vergelijking met het tegelijk innemen van de losse componenten, maar wel gepaard ging met een significant betere adherentie (Gupta, 2010). De onderzoeken waren te kort om uit te zoeken of dit soort bloeddrukverschillen op het langetermijneffect zouden kunnen hebben op het voorkomen van intermediaire of harde eindpunten. Bovendien ontbreken de inzichten in kosteneffectiviteit tot op heden.

De genoemde effecten van de verschillende medicamenteuze mogelijkheden bij therapieresistente hypertensie zijn uiteraard gemiddelde waarnemingen en niet op voorhand voorspel bij een individuele patiënt. Dit geldt onder andere bij het gebruik van diuretica en spironolacton in genoemde doseringen, waarbij steeds het evenwicht tussen effectiviteit en bijwerkingen in acht moet worden genomen. Soms zijn lagere, soms hogere dosis nodig dan genoemde in de aanbevelingen.

Om de verschillende therapeutische opties met uw patiënt te bespreken is er door de richtlijncommissie een consultkaart: Moeilijk behandelbare hoge bloeddruk: soorten behandelingen, ontwikkeld. Hiermee is in een oogopslag inzichtelijk welke opties met voor- en nadelen voor handen zijn. De richtlijncommissie denkt dat hiermee in dialoog met de patiënt specifiek voor hem/haar toegespitste behandeling beter inzichtelijk gemaakt kan worden.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Geschat wordt dat ongeveer 25% van de patiënten met hypertensie drie bloeddrukverlagende medicijnen nodig heeft om op streefwaarde te komen. Therapieresistente hypertensie zien we in toenemende mate in de klinische praktijk. De prevalentie wordt opgegeven tussen de 3 en 30%. Patiënten met therapieresistente hypertensie hebben een veel slechtere cardiovasculaire prognose (Pierdomenico, 2005). In verschillende studies wordt een 2 tot 3 keer verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit gevonden.

Wat is de beste behandelstrategie van true resistent hypertension als zogenaamd pseudo-resistentie (op basis van een witte-jasseneffect en/of therapieontrouw) en secundaire oorzaken zijn uitgesloten? Er lijkt in de literatuur eensgezindheid te bestaan over het gebruik van een thiazidediureticum, in het bijzonder chloorthalidon, als eerste keuze middel. Ook zijn er studies die een gunstig effect van mineralocorticoïdreceptorantagonisten, zoals spironolacton en eplerenone, suggereren om de bloeddruk verder te verlagen. Uiteraard horen calciumantagonisten en remmers van het renine-angiotensine systeem ook bij deze patiënten te worden gegeven, omdat ze waarschijnlijk het cardiovasculaire risico verlagen. Vastodosiscombinatiepreparaten van al deze middelen lijken een lagere bloeddruk en een betere medicatieadherentie te geven. Maar er zijn ook suggesties om het tijdstip van inname van de antihypertensiva in zo'n situatie meer op elkaar af te stemmen (zogenaamd chronotherapie) door bijvoorbeeld middelen voor het slapen te geven in plaats van een extra bloeddrukverlagend medicament toe te voegen.

## Conclusies

### *Bloeddruk*

<b>Redelijk GRADE</b>	<p>Bij patiënten met therapieresistente hypertensie resulteert het toevoegen van spironolacton aan de bestaande medicatie in een dagdosering van 25-50 mg in een klinisch relevante verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk vergeleken met placebo of toevoeging van ramipril.</p> <p><i>Bronnen (Wang, 2016)</i></p>
---------------------------	--

### *Percentage patiënten op streefwaarde & Hart- en vaatziekten*

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van spironolacton op het percentage patiënten op streefwaarde of op het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met therapieresistente hypertensie.</p>
----------------------------	--

### *Combinatietabletten*

<b>- GRADE</b>	<p>Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van combinatietabletten op bloeddruk, het percentage patiënten op streefwaarde of het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met therapieresistente hypertensie.</p>
--------------------	--

## Chronotherapie

### *Bloeddruk*

<b>Laag GRADE</b>	<p>Chronotherapie (1 medicijn voor het slapen gaan innemen) resulteert in een klinisch relevante verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk bij patiënten met therapieresistente hypertensie vergeleken met het innemen van alle medicamenten bij het opstaan.</p> <p><i>Bronnen (Hermida, 2008)</i></p>
-----------------------	--

### *Percentage on target*

<b>Laag GRADE</b>	<p>Chronotherapie (1 medicijn voor het slapen gaan innemen) verhoogt bij therapieresistente hypertensie het aantal patiënten dat de streefwaarde van de bloeddruk bereikt vergeleken met het innemen van alle medicamenten bij het opstaan.</p> <p><i>Bronnen (Hermida, 2008)</i></p>
-----------------------	---

### *Hart- en vaatziekten*

<b>- GRADE</b>	<p>Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van chronotherapie (1 medicament voor het slapen gaan) op het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met therapieresistente hypertensie.</p>
--------------------	--

## Samenvatting literatuur

### *Spironolacton of hoge dosering diureticum*

Wang (2016) ondernam een systematische zoekactie naar gerandomiseerde, gecontroleerde trials naar de effectiviteit en veiligheid van spironolacton bij patiënten met therapieresistente hypertensie. PubMed, EMBASE en de Cochrane Library werden tot december 2015 doorzocht. Alleen RCT's die het effect van additionele spironolacton op spreekkamerbloeddruk, ambulante bloeddruk of bijwerkingen onderzochten, werden geïnccludeerd. In totaal voldeden vijf trials aan deze criteria. In vier placebogecontroleerde trials werd toevoeging van spironolacton aan de bestaande medicatie onderzocht en in één trial werd de toevoeging van spironolacton of ramipril bestudeerd. De dosering van spironolacton liep uiteen van 25 tot 50 mg per dag en die van ramipril van 5 tot 10 mg. In totaal werden 553 patiënten in de systematische reviews geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd van deelnemers varieerde van ongeveer 50 tot 63 jaar en de gemiddelde duur van de follow up was 12 (range 8 tot 16) weken.

### *Resultaten*

#### I. Bloeddruk

Als uitkomst is gekozen voor het effect op 24-uur ambulante bloeddruk. Vier trials hadden gegevens over 24-uur ambulante bloeddruk gerapporteerd. Gemiddeld nam de systolische bloeddruk met 10,50 mmHg af in het voordeel van spironolacton (-10,50 mmHg 95%BI: -12,30 tot -8,71) en de diastolische bloeddruk met 4,09 mmHg (-4,09 mmHg 95%BI: -5,28 tot -2,91). De effecten op dag- en nachtbloeddrukwaarden waren vergelijkbaar (tabel 1). De effecten op de spreekkamerbloeddruk (tabel 1) waren het grootst, zoals dat meestal het geval is in vergelijking met 24-uurs bloeddrukmetingen.

### **Tabel 1 Gemiddelde verschillen in bloeddruk, gemeten met verschillende methoden, bij het gebruik van spironolacton ten opzichte van placebo/ramipril (gebaseerd op Wang, 2016)**

Meetmethode	Systolische bloeddruk in mmHg (95%BI)	Diastolische bloeddruk in mmHg (95%BI)
24-uurs ambulante bloeddruk	-10,50 (-12,30 tot -8,71)	-4,09 (-5,28 tot -2,91)
Dagbloeddruk	-10,20 (-12,41 tot -7,99)	-4,14 (-5,50 tot -2,78)
Nachtbloeddruk	-10,02 (-12,62 tot -7,41)	-3,21 (-4,84 tot -1,58)
Spreekkamerbloeddruk	-16,99 (-25,04 tot -8,95)	-6,18 (-9,30 tot -3,05)

## II. Percentage patiënten op streefwaarde

Wang (2016) rapporteerde geen gegevens over het percentage patiënten dat de bloeddrukstreefwaarden haalde bij gebruik van spironolacton.

## III. Hart- en vaatziekten

Wang (2016) rapporteerde geen gegevens over het risico op hart- en vaatziekten bij gebruik van spironolacton.

### *Bewijskracht van de literatuur*

**Bloeddruk:** De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met een niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; onduidelijkheid over de blinding van de uitkomst assessor).

Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk om de bewijskracht voor de uitkomstmaten percentage op bloeddrukstreefwaarden en hart- en vaatziekten te graderen.

### *Combinatietabletten*

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria waarbij het effect van combinatietabletten op de bloeddruk bij patiënten met therapieresistente hypertensie werd onderzocht.

### *Chronotherapie*

Hermida (2008) ondernam een gerandomiseerde, gecontroleerde trial naar de invloed van het veranderen van het innametijdstip van de medicatie op het circadiane ritme van bloeddruk zonder wijziging van het aantal of de dosering van de bloeddrukverlagende medicatie. Patiënten met ongecontroleerde hypertensie op basis van 24-uurs bloeddrukmetingen (dag >135/85 mmHg, nacht >120/70 mmHg) die drie antihypertensiva in een adequate dosering kregen kwamen in aanmerking. Alle patiënten gebruikten een diureticum in combinatie met een ACE-remmer (43%) of een angiotensine-II receptorblokker (82%). Als derde medicament werd bij 66% een calciumantagonist (dihydropyridine) of een  $\alpha$ -blokker (59%) gebruikt. Bij alle patiënten werd het derde medicament veranderd en vervolgens werden de deelnemers gerandomiseerd naar het innemen van alle medicamenten in de ochtend of het innemen van de nieuwe medicatie (1 tablet) vlak voor het naar bed gaan. Het kwam er dus op neer dat met name de calciumantagonist en de  $\alpha$ -blokker uitgewisseld werden en al dan niet van een ochtend- naar de avonddosering verschoven. Van de 265 patiënten die voldeden aan de in- en exclusiecriteria waren bij 250 (2 groepen van 125) daarvan na 12 weken valide 48-u ambulante bloeddrukmetingen beschikbaar. Waak- en slaaperioden werden met behulp van een activiteitenmeter, zogenaamde actigrafie, vastgesteld. De gemiddelde leeftijd was 60 jaar.

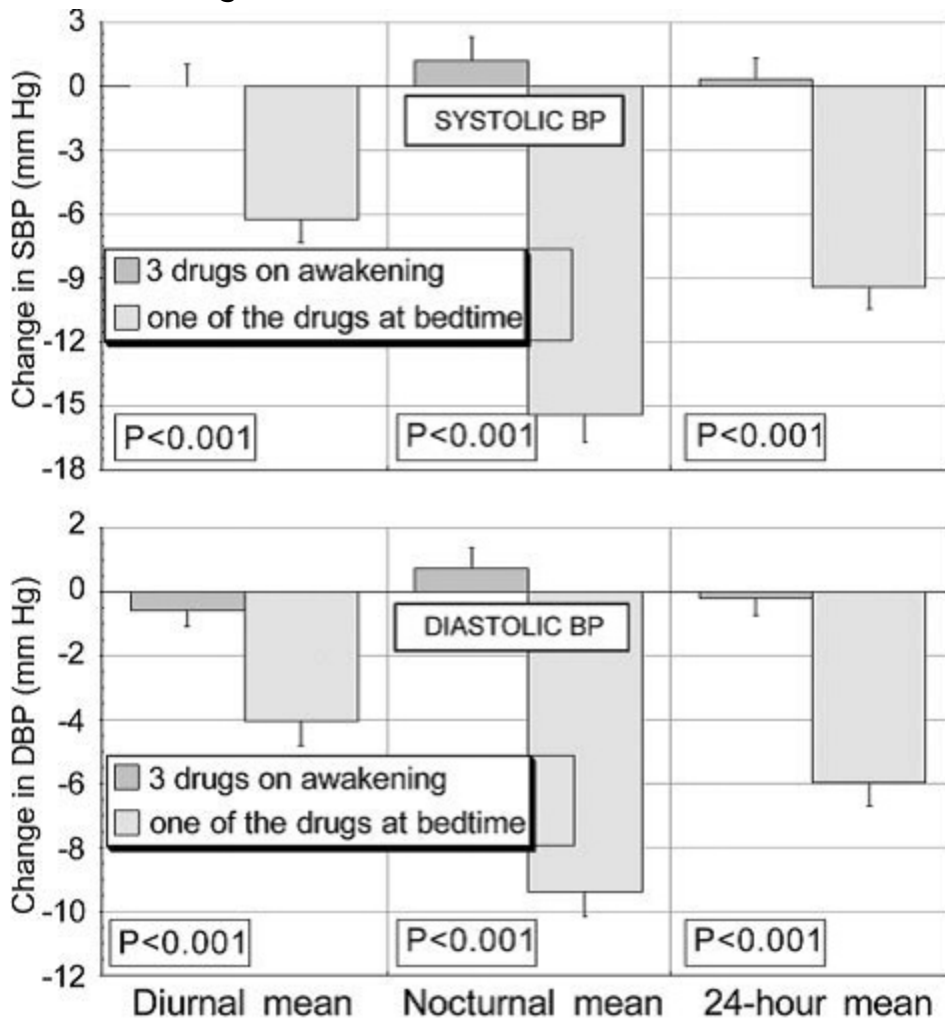


## Resultaten

### I. Bloeddruk

Systolische bloeddruk, gemeten tijdens waken, slapen en over 24 uur, was lager bij het innemen van 1 medicament vlak voor het naar bed gaan vergeleken met alle medicatie innemen bij het opstaan (figuur 1). Op de diastolische bloeddruk werd een vergelijkbaar effect gevonden (figuur 1).

**Figuur 1** Veranderingen van de gemiddelde van systolische en diastolische bloeddruk (mmHg) tijdens waken (diurnal), slapen (nocturnal) en gemiddeld over 24 uur na een interventieperiode van drie maanden (overgenomen uit Hermida, 2008)



### II. Percentage patiënten op streefwaarde

In de groep die alle medicatie 's morgens nam was na drie maanden bij één (0,8%) patiënt de bloeddruk op streefwaarde. Bij de groep die één middel voor het slapen innam, was dit bij 46/125 (37%) het geval. Het maakte niet uit welke van de vier combinaties van middelen (ACE-remmer of angiotensine II receptorblokker + diureticum + calciumantagonist of  $\alpha$ -blokker) werd gegeven.

### III. Hart- en vaatziekten

Hermida (2008) rapporteerde geen gegevens over hart- en vaatziekten.

### *Bewijskracht van de literatuur*

Bloeddruk: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; er was geen placebo gebruikt) en imprecisie (gering aantal patiënten geïncludeerd).

Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk om de bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten te graderen.

### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de effectiviteit van spironolacton of een hoge dosering diureticum, combinatietabletten en chronotherapie vergeleken met reguliere zorg bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

P patiënten met therapieresistente hypertensie;

I 1. spironolacton of een hoge dosering diureticum;

2. combinatietabletten;

3. chronotherapie;

C reguliere zorg;

O bloeddruk, percentage patiënten op streefwaarde, hart- en vaatziekten.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte bloeddruk en hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en percentage patiënten op streefwaarde een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Bloeddruk: de werkgroep definieerde een verschil van meer dan 5 mmHg in de gemiddelde systolische bloeddruk 24-uurs ABPM of een verschil van meer dan 10 mmHg de gemiddelde systolische bloeddruk in de spreekkamer als een klinisch relevant verschil.

Percentage patiënten op streefwaarde: de werkgroep definieerde een absoluut verschil van 20% in het voordeel van de interventie als een klinisch relevant verschil.

Hart- en vaatziekten: de werkgroep definieert een NNT over een periode van 10 jaar van 20 als een klinisch relevant verschil.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID) en EMBASE (Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 456 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews gezocht in ten minste twee databases met een gedetailleerde zoekstrategie,

- evidence-tabellen en risk of bias beoordeling en;
- gerandomiseerde trials bij patiënten met therapieresistente hypertensie waarbij de onder de l genoemde interventies werden vergeleken met reguliere zorg.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 36 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd.

### Resultaten

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse; een systematische review naar de effectiviteit van spironolacton bij patiënten met therapieresistente hypertensie en een RCT naar het effect van chronotherapie op bloeddruk bij patiënten met therapieresistente hypertensie. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### Referenties

- Danjuma MI, Mukherjee I, Kakaronidis J, et al. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16:1-10.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407.
- Gwoo S, Kim YN, Shin HS, et al. Predictors of hyperkalemia risk after hypertension control with aldosterone blockade according to the presence or absence of chronic kidney disease. *Nephron Clinical Practice.* 2014;381-6.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):69-76. Epub 2007 Oct 29. PubMed PMID: 17968001.
- Pierdomenica SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1422-1428.
- Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J.* 2011;32:2499-2506.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard B, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predicting cardiovascular Risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA.* 1999;282:539-46.
- Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure. A HOPE substudy. *Hypertension.* 2001;38:e28-e32.
- Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ.* 2016;25(10):1021-30. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.016. Epub 2016 Apr 11. PubMed PMID: 27118266.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. For The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, cross-over trial. *Lancet.* 2015;386:2059-68.

## Experimentele behandelopties bij patiënten met therapieresistente hypertensie

Omdat het levenslang volgen van een gezonde, bloeddrukverlagende leefstijl en het levenslang innemen van medicatie voor veel patiënten erg moeilijk is, is er de laatste jaren veel belangstelling voor bloeddrukverlagende interventies die beogen de bloeddruk blijvend te verlagen zodat medicatie niet meer noodzakelijk is of volstaan kan worden met minder medicatie in lagere doseringen. Hiervoor zijn inmiddels een aantal technieken ontwikkeld die zich richten op enerzijds beïnvloeding van het sympathische zenuwstelsel (renale denervatie, barostimulatie en carotis baroreflexactivatietherapie), anderzijds op hemodynamische mechanismen (AV-coupler) om de bloeddruk te verlagen.

Deze behandelmethodes hebben in de pers veel aandacht gekregen waardoor patiënten ook snel geïnteresseerd raakten om deze interventies te ondergaan. Met name renale denervatie is bij duizenden patiënten uitgevoerd. Om te beoordelen of deze behandelingen op dit moment bestaansgrond hebben volgt hieronder voor elk van deze interventies een bespreking van het wetenschappelijk bewijs voor werkzaamheid en vooral ook voor de veiligheid van de methodes.

De volgende subvragen zijn apart uitgewerkt:

1. Wat is de toegevoegde waarde van een iliacale arterioveneuze shunt bij patiënten met therapieresistente hypertensie?
2. Wat is de toegevoegde waarde van baroreflexactivatietherapie bij patiënten met therapieresistente hypertensie?
3. Wat is de plaats van de carotisstent bij de behandeling van patiënten met therapieresistente hypertensie?
4. Wat is de plaats van renale denervatie bij de behandeling van patiënten met therapieresistente hypertensie?

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

# Iliacale arterioveneuze shunt bij patiënten met therapieresistente hypertensie

## Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van een iliacale arterioveneuze shunt bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

## Aanbeveling

Behandel patiënten met therapieresistente hypertensie niet met een iliacale AV-anastomose.

## Overwegingen

Voor de rol van het aanleggen van een iliacale AV-anastomose als onderdeel van de behandeling van TRH lijkt op grond van de systematische literatuuranalyse maar beperkt bewijs. Er is uit een selectie van 403 artikelen slechts een studie gevonden die voldeed aan de inclusiecriteria. Deze studie toont dat de gemiddelde spreekkamerbloeddruk met 26,9/20,1 mmHg en de 24-uursbloeddruk met 13,5/13,5 mmHg verlaagd kan worden, waarbij het de vraag blijft of dit bloeddrukeffect significant verschilt als een juiste controlegroep gekozen zou zijn. Een studie met een andere patiëntencategorie, namelijk patiënten met COPD en hypertensie (maar geen TRH), heeft ook laten zien dat het aanleggen van een iliacale AV-shunt de bloeddruk verlaagt. Bij dialysepatiënten is aangetoond dat het aanleggen van AV-shunt in de arm ten behoeve van de vaattoegang voor dialyse leidt tot een bloeddrukverlaging. Deze aanvullende studies ondersteunen daarmee de aanname dat patiënten met TRH net als andere patiënten met hypertensie baat kunnen hebben van een iliacale AV-shunt.

Een belangrijke kanttekening dient echter geplaatst te worden. De studie van Lobo (2015) liet zien dat het plaatsen van een iliacale AV-anastomose gepaard ging met een hoge frequentie van vasculaire complicaties waaronder veneuze trombose en stenosering van de vena iliaca bij ongeveer 1/3 van de patiënten. Het is bovendien onbekend of de verhoogde veneuze terugstroom van bloed het risico op hartfalen zal vergroten. Langetermijndata hierover zijn nog niet bekend.

In onze analyse van de bewijskracht voor het inzetten van de iliacale AV-anastomose hebben we het bestaan van een publicatiebias formeel niet kunnen onderzoeken. Dit kan een extra verlaging van de bewijskracht betekenen. Bovendien is het van belang vast te stellen dat de fabrikant van de ROX Coupler, die de aanleg van een iliacale AV-shunt mogelijk maakt medeauteur was van de enige studie die in deze literatuuranalyse was opgenomen.

Naast het opnemen van een deugdelijke controlegroep om definitief bewijs voor het bloeddrukverlagend effect van de iliacale AV-anastomose aan te tonen, blijft de vraag bestaan of het simpelweg toevoegen van een antihypertensivum uit een andere geneesmiddelklasse niet even effectief is om de bloeddruk te verlagen bij TRH.

Samenvattend is het ondanks het grote bloeddrukverlagend effect van plaatsing van een iliacale AV-anastomose te vroeg om deze behandeloptie aan te bieden aan TRH-patiënten. Er is behoefte aan meer solide bewijs dat het device bloeddrukverlagend werkt. Het optreden van belangrijke bijwerkingen en het

gebrek aan lange termijndata zijn ook een sterk beperkende factor voor introductie van deze behandeloptie.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Naast leefstijladviezen en medicamenteuze therapie zijn de afgelopen jaren verschillende meer invasieve interventies onderzocht bij therapieresistente hypertensie (TRH)-patiënten. Een van deze interventieopties betreft het percutaan aanleggen van een arterioveneus (AV)-fistel in de iliacale vaten. Deze techniek is voor het eerst toegepast bij COPD-patiënten teneinde een verbetering van zuurstoftransport en hartminuutvolume te bewerkstelligen. Aangezien de aanleg van een shunt in grote vaten, zoals de iliacale vaten, tot een verlaging van de systemische vaatweerstand zal leiden, kan dit een effectieve manier zijn om de bloeddruk te verlagen. De bloeddrukverlaging die geobserveerd is na het aanleggen van een AV-shunt bij dialysepatiënten ondersteunt de potentiële gunstige effecten van een iliacale AV-shunt.

Op dit moment is er een device beschikbaar die percutane aanleg van een iliacale AV-shunt mogelijk maakt. Het zogenaamde Rox Anastomotic Coupler device, kortweg ROX Coupler, dat na cannulatie van zowel de arteria iliaca en vena iliaca via de femorale vaten door de interventieradioloog geplaatst worden, waarna een fistel van 4 mm doorsnede ontstaat.

## Conclusies

### Bloeddruk

<b>Ze er laag GRADE</b>	<p>Vanwege het onttrekken van blinderen van de uitkomstbeoordelaar en het zeer beperkte aantal studies is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het bloeddrukverlagend effect van een iliacale AV-anastomose bij therapieresistente patiënten.</p> <p><i>Bronnen (Lobo, 2015)</i></p>
-------------------------------------	---

### Mortaliteit

<b>- GRADE</b>	<p>Vanwege de kortdurende follow-up is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van een iliacale AV-anastomose op het risico om te overlijden binnen een bepaalde tijd.</p> <p><i>Bronnen (Lobo, 2015)</i></p>
--------------------	--

### Bijwerkingen

<b>Ze er laag GRADE</b>	<p>Het plaatsen van een iliacale AV-anastomose leidt op de korte termijn tot frequent optreden van vasculaire complicaties (trombose en stenosering van de vena iliaca). Langetermijnscomplicaties zijn onvoldoende onderzocht.</p> <p><i>Bronnen (Lobo, 2015)</i></p>
-------------------------------------	--

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies*

Lobo (2015) onderzocht het effect van een iliacale AV-anastomose op spreekkamerbloeddruk en 24-uursbloeddrukmeting na zes maanden bij patiënten met therapieresistente hypertensie in een open-label gerandomiseerde trial. Therapieresistente hypertensie was gedefinieerd als ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk boven 140 mmHg of diastolische bloeddruk boven 90 mmHg) in de spreekkamer of systolische bloeddruk boven 130 mmHg of diastolische bloeddruk boven 85 mmHg bij 24-uurs ambulante meting) ondanks het gebruik van tenminste drie of meer antihypertensiva in farmacologische bewezen effectieve doseringen, waaronder een diureticum. Patiënten met een eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, type I-diabetes, belangrijk coronarialijden of een verhoogde pulmonale arteriële druk werden geëxcludeerd. In totaal waren 83 patiënten geïncludeerd, waarbij 44 patiënten een iliacale AV-anastomose kregen en 39 patiënten alleen de medicamenteuze behandeling (dat wil zeggen continuering van de medicamenteuze therapie bij inclusie) kregen. Gegevens werden door de sponsor (commercieel bedrijf) verzameld, gemonitord en geanalyseerd.

### *Resultaten*

#### I. Bloeddrukverlaging

Bloeddruk was driemaal gemeten tijdens een bezoek aan de kliniek aan de niet-dominante arm. 24-uursbloeddruk werd gemeten met een gevalideerde non-invasieve ambulante bloeddrukmeter. Na zes maanden daalde de gemiddelde spreekkamerbloeddruk 26,9/20,1 mmHg in de groep die een AV-shunt kreeg ( $p < 0,0001$  voor beide waarden). In de controlegroep daalde de gemiddelde spreekkamerbloeddruk niet significant met 3,7/2,4 mmHg. De 24-uurs ambulante bloeddruk daalde gemiddeld 13,5/13,5 mmHg 6 maanden na het aanleggen van de shunt en 0,5/0,1 mmHg in de controlegroep. Bij 17 deelnemers was ten minste 6 maanden voorafgaand aan de trial een renale sympathicus denervatie uitgevoerd. Hiervan kregen tien patiënten een AV-fistel en zeven alleen medicamenteuze therapie. De veranderingen in bloeddruk waren vergelijkbaar in deze subgroep. In de interventiegroep kon bovendien bij meer patiënten bloeddrukverlagende medicatie worden afgebouwd ten opzichte van de controlegroep, terwijl bij een deel van de controlepatiënten de bloeddrukverlagende medicatie moest worden uitgebreid.

#### II. Mortaliteit

Tijdens de studie zijn geen patiënten overleden.

#### III. Bijwerkingen en complicaties

In de groep die een iliacale AV-anastomose geïmplanteerd kreeg, ontstonden >zeven dagen na implantatie een aantal bijwerkingen die waarschijnlijk door deze ingreep waren veroorzaakt. Bij één patiënt ontstond een diep-veneuze trombose. Bij 12 (29%) patiënten ontstond unilateraal oedeem van de benen dat bleek te berusten op een stenose van de vena iliaca.

Nadelige effecten op de korte termijn waren een dissectie van de arteria iliaca bij een patiënt en loslating van het device waarna een tweede poging ondernomen moest worden bij drie patiënten.

In de controlegroep was hospitalisatie in verband met hypertensieve crisis de belangrijkste bijwerking (vijf opnames bij in totaal drie patiënten).

### *Bewijskracht van de literatuur*

**Bloeddrukverlaging:** De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddrukverlaging is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; onduidelijkheid over blindering van de uitkomstbeoordelaar) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

**Mortaliteit:** Vanwege de kortdurende follow-up (zes maanden) is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van een iliacale AV-anastomose op het risico om te overlijden binnen een bepaalde tijd.

**Bijwerkingen:** De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias onduidelijkheid over blindering van de uitkomstbeoordelaar) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een brede systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van renale denervatie, barostimulatie, carotisstent of aanleggen van een iliacale AV-anastomose vergeleken met medicamenteuze behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

- P patiënten met therapieresistente hypertensie;
- I iliacale arterioveneuze shunt, baroreflexactivatietherapie, carotisstent of renale denervatie;
- C medicamenteuze behandeling;
- O medicatiegebruik/thuisbloeddruk/ABPM/bijwerkingen.

De volgende PICO is gebruikt bij het selecteren van relevante literatuur:

- P patiënten met therapieresistente hypertensie;
- I iliacale AV-anastomose;
- C medicamenteuze behandeling;
- O medicatiegebruik/thuisbloeddruk/ABPM/bijwerkingen.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte bloeddruk (thuis of ABPM) en de ontwikkeling van bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en medicatiegebruik een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

**Bloeddruk:** de werkgroep definieerde een verschil van meer dan 5 mmHg in de gemiddelde systolische bloeddruk 24-uurs ABPM of een verschil van meer dan 10 mmHg de gemiddelde systolische bloeddruk in de spreekkamer als een klinisch relevant verschil.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde, gecontroleerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 403 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:



- systematische review met een gedetailleerde zoekstrategie, evidence-tabel en risk of bias beoordeling;
- gerandomiseerde en gecontroleerde trials van AV-coupler vergeleken met medicamenteuze behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie drie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één studie definitief geselecteerd.

### *Resultaten*

Een onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

### **Referenties**

Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, et al. ROX CONTROL HTN Investigators. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomized controlled trial. Lancet. 2015;385(9978):1634-41. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62053-5. Erratum in: Lancet. 2016;387(10019):648. Lancet. 2015;385(9978):1622. PubMed PMID: 25620016.

# Baroreflexactivatietherapie bij patiënten met therapieresistente hypertensie

## Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van baroreflexactivatietherapie bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

## Aanbeveling

Overweeg het plaatsen van baroreflexactivatietherapie bij patiënten met therapieresistente hypertensie onder volgende voorwaarden:

- jonger dan 75 jaar;
- bewezen medicatieadherentie (zie module [Vaststellen adherentie](#));
- gemiddelde dagwaarde van de ambulant gemeten bloeddruk boven 160/100 mmHg ondanks adequate doseringen van spironolacton en/of een diureticum, chronotherapie of combinatietabletten.

## Overwegingen

Van de hierboven beschreven RCT, de Rheos Pivotal trial, zijn helaas geen 24-uurs ABPM-data bekend. De resultaten van deze dubbelblinde RCT komen wel met de eerder gepubliceerde DeBuT-HT-trial (Scheffers, 2010) overeen. Dit was een multicenter, prospectief, niet-gerandomiseerd, cohortonderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van het 1e generatie device. Hierin werden 45 patiënten met TRH >2 jaar vervolgd. Na respectievelijk 3 maanden, 1 jaar en 2 jaar was de spreekkamerbloeddruk 21/12 mmHg, 30/20 mmHg en 33/22 mmHg lager ( $p < 0.002$ ). De 24-uurs ABPM daalde respectievelijk 6/4 mmHg, 13/8 mmHg en 24/13 mmHg ( $p < 0.05$ ). Hoewel het verleidelijk is deze data te extrapoleren, is het ontbreken van de objectievere ABPM-data in de Rheos Pivotal trial toch een belangrijke tekortkoming.

Zoals al eerder beschreven is op dit moment het Rheos systeem niet meer in gebruik en wordt nu het 2e generatie systeem, de Barostim Neo, geïmplant. De batterij van dit device is veel kleiner en er hoeft maar één elektrode gepositioneerd te worden op de sinus carotis, zonder dat de arterie geheel vrij gelegd hoeft te worden. Hoppe, et al (2012) onderzochten in een relatief kleine cohortstudie ( $n=30$ ) de veiligheid van de Neo en publiceerden veel minder bijwerkingen: er werd geen zenuwletsel meer gerapporteerd; hematoomvorming en infecties van de batterijpocket kwamen nog wel voor, maar de incidentie was vergelijkbaar met die een gewone pacemakerimplantatie. De effecten op de (spreekkamer) bloeddrukken waren niet verschillend met die van het 1e generatie systeem (-26/12 mmHg zes maanden na implantatie) en significant lager vergeleken met placebobehandeling (Wachter, 2016). Wallbach (2016) onderzocht bij een cohort van 51 TRH-patiënten het effect van de Barostim Neo na zes maanden op de 24-uurs bloeddruk en vonden een significante verlaging van 8/5 mmHg ( $p < 0,01$ ).

Lange termijn resultaten met BAT zijn er alleen van het oude device. In de Rheos Pivotal trial vond Bakris (2012) na een gemiddelde follow-up van 28 maanden (range 22-53) een daling van de SBD van 33 mmHg. De Leeuw (2015, vooralsnog alleen beschikbaar als abstract) onderzocht alle casus die langer dan vijf jaar geïmplant waren en nog actieve therapie hadden. Hij vond dat in een cohort van 143 patiënten na 5 jaar behandeling de spreekkamerbloeddruk was gedaald van 179/103 naar 144/85 mmHg ( $p < 0,0001$ ). De

grootste bloeddrukdaling treedt in het eerste jaar van de behandeling op en in de follow-up periode van vijf jaar bereikte nagenoeg 50% van de patiënten een bloeddruk <140/90 mmHg met >één antihypertensivum minder (25% gaat van zes naar drie middelen). Helaas zijn er nog geen data met betrekking tot harde eindpunten gerapporteerd. De behandeling leidt niet tot afname van de nierfunctie (Alnima, 2013; Wallbach, 2014) en men vindt een significante afname van linkerventrikelhypertrofie (Bisognano, 2011) en vaatwandstijfheid (Wallbach, 2015). De kosten van de implantaties zijn in vergelijking met medicatie relatief duur. Maar een eerste Europese kosteneffectiviteitsstudie (Borisenko, 2014) toonde aan dat behandeling met een Barostim in vergelijking met optimale medicamenteuze therapie als kosteneffectief moet worden geduid, waarbij in het Markov model significante reducties van harde eindpunten (hartinfarct, beroerte, hartfalen en terminale nierinsufficiëntie) werden berekend.

Al met al lijkt BAT een positie te hebben verworven in geselecteerde casus met ernstige therapieresistente hypertensie. In het algemeen zijn dat patiënten waarbij ondanks allerlei, in de voorgaande stukken genoemde interventies, toch nog een sterk verhoogd 24-uurs bloeddruk blijft bestaan (grenswaarde ambulant gemeten dagwaarde: >160/100 mmHg). De implantaties worden in Nederland slechts in een beperkt aantal centra (met ervaring) gedaan. Er zijn echter met het 2e generatie device nieuwe RCT's nodig met 24-uurs ABPM als maat voor effectiviteit voordat een definitieve plaatsbepaling mogelijk is. Op dit moment lopen er nog twee (een Franse en Noord-Europese) multicenter RCT's met de Barostim Neo met een speciaal focus op veiligheid, effecten gemeten met 24-uurs ABPM en kosteneffectiviteit.

## Onderbouwing

### Achtergrond

De afgelopen jaren zijn er verschillende meer invasieve interventies onderzocht bij therapieresistente hypertensie (TRH)-patiënten. Eén van deze interventies is elektrische stimulatie van de baroreflex, baroreflexactivatietherapie (BAT). Het werkingsmechanisme van BAT is gebaseerd op de elektrische versterking van de baroreflex van de sinus carotis. Elektrische stimulatie van de afferente baroreflex zenuwen wordt door de hersencentra in de medulla oblongata (deel van de hersenstam) geregistreerd als een toename van de bloeddruk, met als gevolg dat de sympathische activiteit wordt verlaagd en de parasymphatische activiteit toeneemt. Dit resulteert in verlaging van de bloeddruk door een lagere hartslagfrequentie, afname van de water- en zoutreabsorptie door de nieren en vasodilatatie van de arteriolen. De elektrische stimulatie vindt plaats met behulp van een elektrode op het buitenoppervlak van de sinus carotis, daar waar de meeste baroreceptoren zitten. De elektrode is door middel van een subcutaan getunnelde draad verbonden met een pulse generator, vergelijkbaar met een pacemaker. De instellingen van de pulse generator (de batterij) kunnen met externe hardware zo aangepast worden dat de meest optimale bloeddrukverlaging verkregen wordt, zonder prikkeling van het omliggende weefsel. Op dit moment is alleen nog maar de zogenaamde 2e generatie-device beschikbaar, de Barostim Neo. De elektrode en de batterij van dit device is veel kleiner dan van het 1e generatie apparaat, het Rheos systeem. De elektrode van de Barostim Neo wordt, in tegenstelling tot die van de Rheos maar aan één zijde (meestal rechts) op de sinus carotis vastgehecht.

### Conclusies

#### *Bloeddruk*

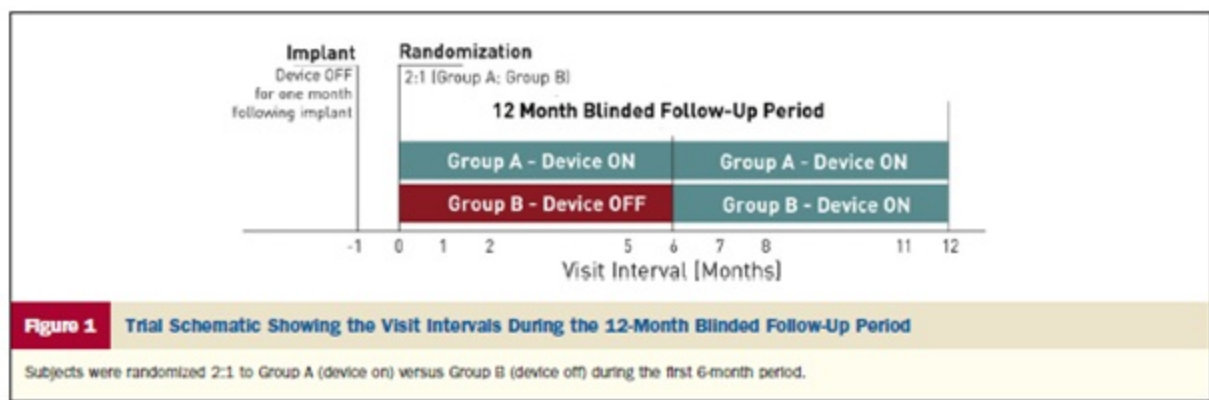
<p><b>Laag GRADE</b></p>	<p>BAT verlaagt de spreekkamerbloeddruk bij patiënten met TRH binnen een jaar met ongeveer 35 mmHg waardoor ruim 50% van de patiënten een bloeddruk op streefwaarde (SBD <math>\leq</math>140 mmHg) hebben.</p> <p><i>Bronnen (Bisognano, 2011)</i></p>
<p><b>- GRADE</b></p>	<p>Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van BAT op het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met TRH.</p> <p><i>Bronnen (Bisognano, 2011)</i></p>
<p><b>Laag GRADE</b></p>	<p>Implantatie van het 1e generatie device, het Rheos systeem, gaat met aanzienlijke, door de invasiviteit van de ingreep veroorzaakte, bijwerkingen gepaard, met name tijdelijk of permanent zenuwletsel in hals.</p> <p><i>Bronnen (Bisognano, 2011)</i></p>

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studie

In deze dubbelblinde RCT bij 265 patiënten met TRH (Bisognano, 2011) kreeg iedereen het Rheos systeem geïmplantéerd en werd na randomisatie (2:1) het device maar bij tweederde van de groep (A) geactiveerd, waarbij zowel de patiënt als de behandelaar niet op de hoogte waren van het feit of het device wel of niet aanstond. Bij de andere groep (B) werd het device pas na zes maanden aan gezet. De gemiddelde bloeddruk was bij aanvang 169/101 mmHg in groep A en 168/101 mmHg in groep B. De trial had vijf co-primaire eindpunten gericht op korte en lange termijn effectiviteit en veiligheid.

**Figuur 1 Trial schema (overgenomen uit Bisognano, 2011)**



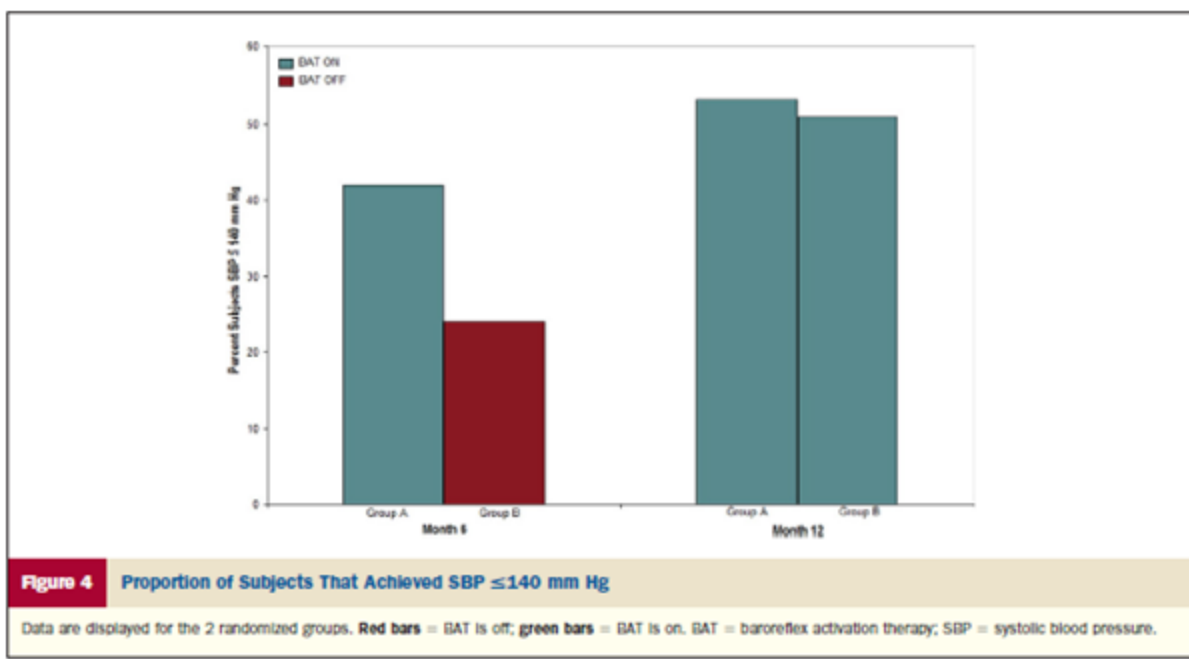
### Resultaten

#### I. Bloeddrukverlaging

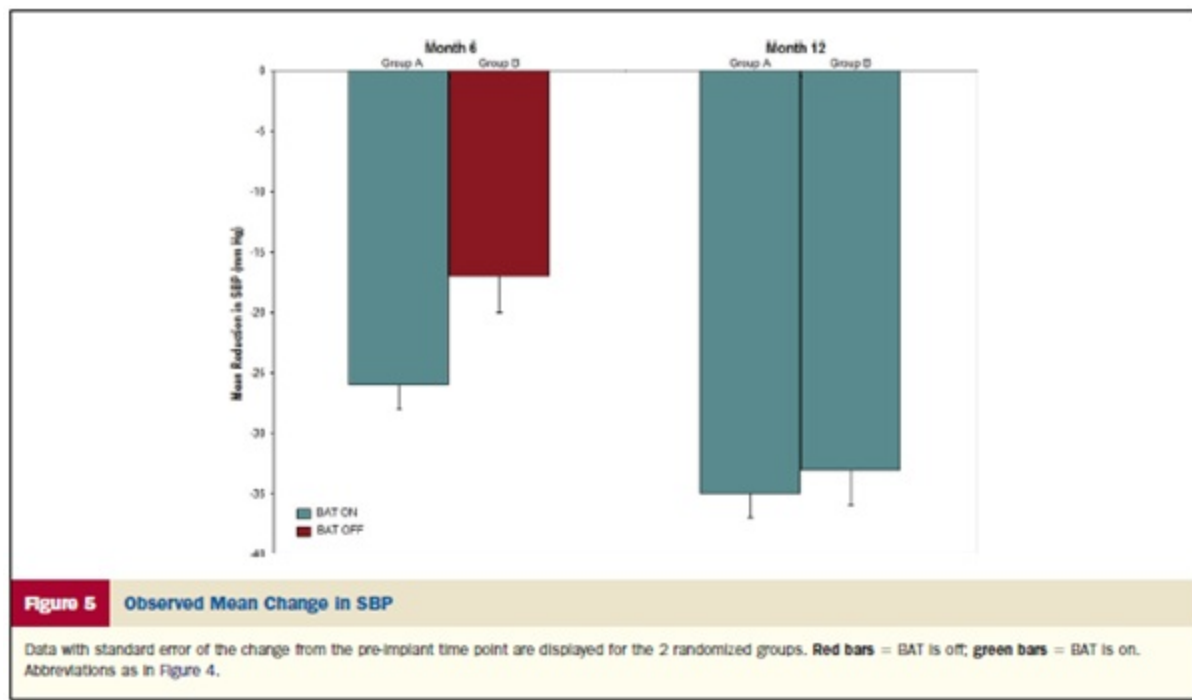
De trial had twee co-primaire bloeddrukeindpunten. Het eerste was een verschil van negen mmHg in spreekkamer SBD tussen de geactiveerde interventiegroep A (n=181) en de nog niet-geactiveerde

controlegroep B (n=84) zes maanden na implantatie (daling SBD 26 (SD30) mmHg [groep A, 54% responders] versus 17 (SD29) mmHg [groep B, 46% responders],  $p = 0,03$ ). Deze daling haalde echter niet het van tevoren vastgestelde verschil van 10 mmHg en het verschil in responders was ook niet significant. Na zes maanden had 42% van de patiënten in groep A een SBD  $\leq 140$  mmHg en 24% in groep B. Het tweede bloeddrukeindpunt, de lange termijn bloeddrukdaling werd wel gehaald: na 12 maanden had 88% ( $p < 0,001$ ) in groep A een daling van  $> 10$  mmHg ten opzichte van baseline en in beide groepen (groep B was op dit tijdstip ook al zes maanden geactiveerd) had  $> 50\%$  een SBD  $\leq 140$  mmHg. De gemiddelde daling van de SBD na 12 maanden was 35 mmHg (zie figuur 2 en 3), met een gemiddelde SBP van 142 mmHg (groep A) en 143 mmHg (groep B).

**Figuur 2** percentage patiënten met een bloeddruk op streefwaarde na 6 en 12 maanden in de twee interventiegroepen (overgenomen uit Bisognano, 2011)



**Figuur 3** bloeddrukdaling in mmHg na 6 en 12 maanden in de twee interventiegroepen (overgenomen uit Bisognano, 2011)



## II. Mortaliteit/morbiditeit/hart- en vaatziekten

Tijdens de studie zijn er geen patiënten overleden. Na zes maanden vond men een significante afname van hypertensiegerelateerde events (onder andere hypertensieve crisis) van 40% in groep A ten opzichte van groep B. Het voorkomen van hart- en vaatziekten is niet onderzocht in deze trial.

## III. Bijwerkingen en complicaties

Door de implantatie ontstonden er wel bijwerkingen: 4,4% passagère, postoperatief zenuwletsel, 4,8% permanent zenuwletsel (met name parese van de nervus hypoglossus), 4,8% klachten van de narcose, 4,8% algemene klachten ten gevolge van de operatie en in 2,6% voorbijgaande kortademigheid en wondcomplicaties. Het merendeel (76%) van de klachten waren van voorbijgaande aard en traden op <30 dagen na de ingreep.

### *Bewijskracht van de literatuur*

In het kort kunnen we stellen dat de trial een significant voordeel laat zien voor de eindpunten van lange termijn effectiviteit en veiligheid van het device en elektrische activatie van de baroreceptoren (BAT), maar niet op de verwachte bloeddrukdaling na 6 maanden ten opzichte van de niet-geactiveerde patiënten en ook niet ten aanzien van de acute bijwerkingen door de ingreep.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddrukverlaging is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias, alleen spreekkamerbloeddrukmetingen en geen 24-uurs ABPM) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk om de bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten te graderen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is ook met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

## Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een brede systematische literatuuranalyse verricht met de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van renale denervatie, carotis baroreflex activatietherapie (elektrisch of mechanisch met behulp van een stent) of AV-coupler vergeleken met standaard medicamenteuze behandeling?

P patiënten met therapieresistente hypertensie;

I iliacaal arterioveneuze shunt, baroreflexactivatietherapie, carotisstent of renale denervatie;

C medicamenteuze behandeling;

O medicatiegebruik/ thuisbloeddruk/ 24 uur ambulante bloeddrukmeting (24u-ABPM)/ bijwerkingen.

De volgende PICO is gebruikt bij het selecteren van relevante literatuur voor BAT:

P patiënten met therapieresistente hypertensie;

I elektrische baroreflexactivatietherapie;

C medicamenteuze behandeling;

O medicatiegebruik/thuisbloeddruk/24u-ABPM/bijwerkingen.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte bloeddruk gemeten met behulp van 24-uur-ABPM en de ontwikkeling van bijwerkingen/veiligheid voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; daarnaast werd spreekkamerbloeddruk een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat geacht.

Bloeddruk: de werkgroep definieerde een verschil van meer dan vijf mmHg in de gemiddelde systolische bloeddruk 24-uurs ABPM of een verschil van meer dan 10 mmHg de gemiddelde systolische bloeddruk in de spreekkamer als een klinisch relevant verschil.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde, gecontroleerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 370 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review met een gedetailleerde zoekstrategie, evidence-tabel en risk of bias beoordeling;
- gerandomiseerde en gecontroleerde trials van BAT (baroreflexactivatietherapie) vergeleken met medicamenteuze behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 16 studies geëxcludeerd (één beschrijvende literatuurreview en de

overige niet-gerandomiseerde cohortstudies en casusbesprekingen; zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één RCT definitief geselecteerd.

### Resultaten

Eén RCT is opgenomen in de literatuuranalyse.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Alnima T, de Leeuw PW, Tan FE, et al. Rheos Pivotal Trial I. Renal responses to long-term carotid baroreflex activation therapy in patients with drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61(6):1334-9.
- Bakris GL, Nadim MK, Haller H, et al. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):152-8.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-73.
- Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, et al. Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: results from European and United States trials of the Rheos system. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1787-8.
- Borisenko O, Beige J, Lovett EG, et al. Cost-effectiveness of Barostim therapy for the treatment of resistant hypertension in European settings. *J Hypertens*. 2014;32(3):681-92.
- Courand PY, Feugier P, Workineh S, et al. Baroreceptor stimulation for resistant hypertension: first implantation in France and literature review. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(12):690-6.
- Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(4):270-6.
- De Leeuw PW, Bakris GL, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy consistently maintains blood pressure reduction in a large resistant hypertension cohort for at least six years. *J Hypertens*. 2015;33 Suppl 1:e108.
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1254-8.
- Wachter R, Halbach M, Bakris GL, et al. An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens*. 2016;pii: S1933-1711(16)30602-7.
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al. Impact of baroreflex activation therapy on renal function--a pilot study. *Am J Nephrol*. 2014;40(4):371-80.
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al. Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(1):181-6.
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(4):701-9.



# Carotisstent bij patiënten met therapieresistente hypertensie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de carotisstent bij de behandeling van patiënten met therapieresistente hypertensie?

## Aanbeveling

Plaats bij patiënten met therapieresistente hypertensie geen carotisstent (MobiusHD device) als routinezorg.

## Overwegingen

Er is tot nu toe alleen een abstract voor een congres gepubliceerd (Spiering, 2015) van een niet-gerandomiseerd onderzoek bij 15 patiënten (zogenaamde first-in-man study). Plaatsing van het device gaf geen aanleiding tot ischemische complicaties. De auteurs stelden verder een significante verlaging van de spreekkamerbloeddruk vast. Het is nog veel te prematuur om een oordeel te vellen over deze manier van behandelen omdat er nog geen goed uitgevoerd klinisch onderzoek beschikbaar is die een gunstige balans tussen werkzaamheid en veiligheid van deze interventie heeft aangetoond bij therapieresistente hypertensie. Naar het oordeel van de werkgroep dient deze techniek vooralsnog uitsluitend in het kader van wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd te worden waarbij de ervaring van de renale denervatie leert dat de controle-arm uit een zogenaamde sham-interventie dient te bestaan.

## Onderbouwing

### Achtergrond

De zogenaamde carotisstent (MobiusHD device) heeft enige analogie met elektrische baroreflexactivatietherapie in de zin dat door de rechthoekige vorm van de stent de wandspanning van de sinus caroticus wordt verhoogd en daarmee een hogere bloeddruk wordt geregistreerd door de baroreceptoren in de vaatwand. Dit leidt via de baroreflex tot een lagere bloeddruk (remming van de sympathicus). Omdat naar verwachting voor deze behandeling nog maar weinig literatuur voorhanden is werd geen restrictie toegepast op type literatuur (originele studies/reviews).

### Samenvatting literatuur

Geen studies kwamen in aanmerking voor inclusie.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een brede systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van renale denervatie, carotis baroreflex activatietherapie (elektrisch of mechanisch met behulp van een stent) of AV-coupler vergeleken met standaard medicamenteuze behandeling?

P patiënten met therapieresistente hypertensie;

I iliacaal arterioveneuze shunt, baroreflexactivatietherapie, carotisstent of renale denervatie;

C medicamenteuze therapie;

O medicatiegebruik/thuisbloeddruk/ambulante bloeddrukmetingen (ABPM)/bijwerkingen.

Voor het selecteren van de literatuur werd gebruik gemaakt van de volgende PICO:

P patiënten met therapieresistente hypertensie;

I carotisstent (MobiusHD device);

C medicamenteuze therapie;

O medicatiegebruik/thuisbloeddruk/ambulante bloeddrukmetingen (ABPM)/bijwerkingen.

#### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte het bereiken van normotensie (<140/90 mmHg spreekkamerbloeddruk of <130/80 mmHg gemeten met een 24-uursbloeddrukmeter) en het optreden van complicaties voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en systolische bloeddrukdaling in mmHg en/of reductie in antihypertensiva voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Bloeddruk: de werkgroep definieerde een verschil van meer dan 5 mmHg in de gemiddelde systolische bloeddruk 24-uurs ABPM of een verschil van meer dan 10 mmHg de gemiddelde systolische bloeddruk in de spreekkamer als een klinisch relevant verschil.

#### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 403 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review met gedetailleerde zoekstrategie, evidence-tabellen en risico op bias beoordeling;
- gerandomiseerde trials bij patiënten met therapieresistente hypertensie waarbij carotisstent werd vergeleken met medicamenteuze therapie.

Op basis van titel en abstract werd in eerste instantie één studie geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werd vervolgens één studie geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en nul studies definitief geselecteerd.

Geen onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

Spiering W, Van Der Heyden J, Devireddy C, Foster MT 3rd, Bates MC, Kroon AA. LB02.05: CONTROLLING AND LOWERING BLOOD PRESSURE WITH THE MOBIUSHD DEVICE: FIRST-IN-MAN RESULTS (CALM-FIM STUDY). J Hypertens. 2015 Jun;33 Suppl 1:e86. doi: 10.1097/01.hjh.0000467583.73735.1f. PubMed PMID: 26102952.

# Renale denervatie bij patiënten met therapieresistente hypertensie

## Uitgangsvraag

Wat is de plaats van renale denervatie bij de behandeling van patiënten met therapieresistente hypertensie?

## Aanbeveling

Verricht geen renale denervatie als behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie.

## Overwegingen

De thans beschikbare gerandomiseerde studies naar de werkzaamheid van RDN leveren geen overtuigend bewijs dat deze techniek de bloeddruk meer verlaagt dan bloeddrukverlagende medicatie. De veiligheid van deze procedure op de lange termijn is nog onvoldoende duidelijk. In de meta-analyse van Fadl Elmula (2015) zijn wel data weergegeven over mogelijke complicaties. Echter, het aantal patiënten met een complicatie was te laag om een conclusie te kunnen trekken. Wel was het mogelijk om gegevens over de eGFR te poolen. Deze gegevens suggereren dat de nierfunctie in ieder geval niet achteruit gaat.

Het aantal beschikbare RCTs is echter beperkt, evenals het aantal onderzochte patiënten per studie. De grootste RCT die tot nu toe is verricht is de Simplicity-HTN3 studie, die met 535 gerandomiseerde patiënten qua omvang tenminste vijfmaal groter is dan de overige RCTs<sup>4</sup>. Deze sham-gecontroleerde studie toonde geen effect van RDN op de 24-uurs ambulante systolische bloeddruk. Critici van deze studie wijzen onder meer op de beperkte ervaring van de onderzoekers met RDN, het ontbreken van controle op de medicatieadherentie en de etnische samenstelling van de onderzoekspopulatie. Ongeveer een kwart van de onderzochte patiënten was namelijk van Afro-Amerikaanse origine en subgroepanalyse toonde bij hen geen bloeddrukverlagend effect van RDN, maar wel bij deelnemers die geen Afro-Amerikaanse achtergrond hadden. Verder werd in deze RCT uitsluitend gebruik gemaakt van de Simplicity™ katheter, zodat volgens de critici de resultaten niet zonder meer van toepassing hoeven te zijn op andere typen ablatiekatheters. Er worden momenteel nog diverse RCTs uitgevoerd naar de werkzaamheid van RDN, waarbij ablatiekatheters van verschillende fabrikanten worden onderzocht.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Renale denervatie is een techniek waarbij de autonome zenuwen van en naar de nieren met radiofrequente katheterablatie worden onderbroken. Hierbij wordt via de a. femoralis een ablatiekatheter opgevoerd tot in de nierarteriën en worden vervolgens in elke nierarterie een aantal radiofrequente ablaties uitgevoerd die zowel in de lengterichting als circulair van elkaar gescheiden zijn. De procedure wordt door een interventieradioloog uitgevoerd en duurt ongeveer 30 tot 45 minuten. In Nederland is deze percutane endovasculaire renale denervatie (RDN) voor het eerst in 2010 toegepast. In ongecontroleerde studies werden bij patiënten met therapieresistente hypertensie aanvankelijk veelbelovende resultaten behaald. Voor een meer betrouwbare bepaling van het bloeddrukverlagende effect van RDN zijn de afgelopen jaren diverse gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken uitgevoerd.

## Conclusies

*Medicatiegebruik*

- <b>GRADE</b>	Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van renale denervatie op medicatiegebruik door therapieresistente patiënten.
-------------------	--

*Bloeddruk (gemeten in de spreekkamer)*

<b>Zeer laag GRADE</b>	Renale denervatie leidt mogelijk tot een niet-relevante verlaging van de bloeddruk (gemeten in de spreekkamer) vergeleken met een controlegroep bij therapieresistente hypertensie.  <i>Bronnen (Yao, 2016)</i>
----------------------------	---

*Bloeddruk (24 uur-ABPM)*

<b>Zeer laag GRADE</b>	Renale denervatie leidt mogelijk tot een niet-relevante verlaging van de bloeddruk (24 uur-ABPM) vergeleken met een controlegroep bij therapieresistente hypertensie.  <i>Bronnen (Yao, 2016)</i>
----------------------------	---

*Bijwerkingen*

- <b>GRADE</b>	Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over de bijwerkingen van renale denervatie bij therapieresistente hypertensiepatiënten.
-------------------	---

**Samenvatting literatuur**

In de meta-analyse van Yao (2016) werd in de literatuurbestanden van Medline, Embase en Cochrane gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) waarbij RDN werd vergeleken met standaard medicamenteuze al dan niet in combinatie met een sham-procedure bij patiënten met therapieresistente hypertensie en waarbij de bloeddrukrespons na tenminste zes maanden werd vervolgd. Beoordeling en data-extractie werd door twee onafhankelijke reviewers uitgevoerd en eventuele verschillen werden door middel van consensus opgelost. De primaire uitkomstmaat was de gemiddelde verandering van systolische en diastolische bloeddruk in de spreekkamer na 6 maanden in vergelijking met de uitgangswaarde. Secundaire uitkomstmaten waren de veranderingen in 24-uurs ambulante bloeddrukmetingen (ABPM), de proportie van patiënten met een systolische bloeddrukdaling van 10 mmHg of meer en de proportie van patiënten met een goed gereguleerde bloeddruk na zes maanden. Er werden uiteindelijk negen RCT's in deze meta-analyse opgenomen met in totaal 1059 patiënten, waarvan 623 waren gerandomiseerd naar RDN. Bij vijf van deze studies was er sprake van een hoog risico op bias op een of meerdere onderdelen, vooral met betrekking tot blinding van proefpersonen en personeel (performance bias) en blinding bij de bepaling van de uitkomst (detection bias). Tussen de studies bestond overigens een aanzienlijke heterogeniteit, die onder meer verklaard kan worden door verschillen in onderzoekopzet, kenmerken onderzochte populatie (geslacht, leeftijd, BMI, etniciteit), bloeddrukrespons, comorbiditeit en gebruikte ablatiecateters. Bij vier van deze RCT's was de onderzoekopzet geblindeerd met uitvoering van een sham-procedure, bij de overige vijf RCT's was er sprake van een niet-geblindeerde onderzoekopzet zonder sham-procedure. Resultaten van deze

meta-analyse werden weergegeven in evidence-tabellen en forestplots. De gemiddelde verandering van systolische/diastolische bloeddruk in de spreekkamer zes maanden na RDN bedroeg -8,23/-3,77 mmHg (95%BI: -16,86 tot 0,39 resp. -7,21 tot -0,32 mmHg). RDN verlaagde na zes maanden de met ABPM gemeten gemiddelde systolische/diastolische bloeddruk met -3,34/-1,56 mmHg (95%BI: -5,30 tot -1,38 resp. -2,71 tot -0,41 mmHg). De proportie van patiënten met een in de spreekkamer gemeten systolische bloeddrukdaling van 10 mmHg of meer en de proportie van de patiënten met een goed gereguleerde bloeddruk na zes maanden verschilden niet tussen degenen die met RDN werden behandeld en de controlegroepen.

In de meta-analyse van Yao (2016) wordt geen aandacht besteed aan de mogelijke bijwerkingen van RDN.

### *Bewijskracht van de literatuur*

Medicatiegebruik: Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om de bewijskracht te graderen.

Bloeddruk (spreekkamermetingen): De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk, gemeten in de spreekkamer, is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen blinding van patiënten, personeel of uitkomstbeoordelaars); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en breed betrouwbaarheidsinterval (imprecisie).

Bloeddruk (24 uur-ABPM): De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk (24 uur-ABPM) is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen blinding van patiënten, personeel of uitkomstbeoordelaars); overschrijding van de grenzen van klinische besluitvorming (imprecisie).

Bijwerkingen: Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om de bewijskracht te graderen.

### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een brede systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van renale denervatie, barostimulatie, carotisstent of AV-coupler vergeleken met medicamenteuze behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

- P patiënten met therapieresistente hypertensie;
- I iliacaal arterioveneuze shunt, baroreflexactivatietherapie, carotisstent of renale denervatie;
- C medicamenteuze behandeling;
- O medicatiegebruik/thuisbloeddruk/ABPM/bijwerkingen.

De volgende PICO is gebruikt bij het selecteren van relevante literatuur:

- P patiënten met therapieresistente hypertensie;
- I renale denervatie;
- C medicamenteuze behandeling;
- O medicatiegebruik/thuisbloeddruk/ABPM/bijwerkingen.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte bloeddruk en de ontwikkeling van bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

**Bloeddruk:** de werkgroep definieerde een verschil van meer dan vijf mmHg in de gemiddelde systolische bloeddruk 24-uurs ABPM of een verschil van meer dan tien mmHg de gemiddelde systolische bloeddruk in de spreekkamer als een klinisch relevant verschil.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde, gecontroleerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 403 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review en meta-analyse met een gedetailleerde zoekstrategie, evidence-tabel en risk of bias beoordeling;
- gerandomiseerde en gecontroleerde trials van renale denervatie vergeleken met medicamenteuze behandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie.

In de periode 2015 tot 2016 zijn er drie meta-analyses gepubliceerd (Fadl Elmula, 2015; Yao, 2016; Zhang, 2016). De meta-analyse van Fadl Elmula (2015) bevat geen risico op bias beoordeling en is daarom verder buiten beschouwing gelaten. De meta-analyse van Zhang (2016) omvat naast gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken ook niet-gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken, waarmee er in deze meta-analyse een duidelijk risico op bias aanwezig is wegens ontbreken van adequate concealment of allocation in de niet gerandomiseerde studies. De recente review van Yao (2016) voldoet wel aan de voorwaarden van een adequate meta-analyse en zal hieronder nader worden beschreven.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370:1393-401.

Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, et al. European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2015;24:263-74.

Yao Y, Zhang D, Qian J, et al. The effect of renal denervation on resistant hypertension: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38:278-86.

Zhang X, Wu N, Yan W, et al. The effects of renal denervation on resistant hypertension patients: a meta-analysis. *Blood Press Monit.* 2016 ;21:206-14.

## Randvoorwaarden (Organisatie van Zorg voor therapieresistente hypertensie)

### Uitgangsvraag

1. Welke rol heeft preconsultatie in de communicatie tussen eerste en tweede lijn ten aanzien van therapieresistente hypertensie?
2. Hoe ziet een hypertensiekliniek in de tweede lijn eruit?
3. Welke voorwaarden zijn verbonden aan een bloeddrukmeting?
4. Welke informatie dient in de verwijzing naar de specialist door de huisarts gegeven te worden?
5. Welke patiënten worden na analyse en instelling van behandeling weer terugverwezen naar de huisarts en hoe dient dat te gebeuren?

### Aanbeveling

#### 1. Welke rol heeft preconsultatie in de communicatie tussen eerste en tweede lijn ten aanzien van therapieresistente hypertensie?

Zorg dat medisch specialisten die speciale expertise in het diagnosticeren en behandelen van therapieresistente hypertensie hebben, herkenbaar voor de eerste lijn zijn.

Maak een format voor preconsultatie.

#### 2. Hoe ziet een hypertensiekliniek in de tweede lijn eruit?

Stel voorwaarden aan een tweedelijnscentrum dat zich bezighoudt met therapieresistente hypertensie:

- aanwezigheid van een aantoonbaar in hypertensie geschoolde internist, idealiter blijkend uit een registratie als European Hypertension specialist;
- aanwezigheid van een in hypertensie geschoolde verpleegkundig specialist;
- aanwezigheid van ambulante en thuisbloeddrukmeetfaciliteit.

Maak afspraken omtrent het opvragen van aflevergegevens van medicatie van patiënten met een vermoeden op non-adherentie als oorzaak van therapieresistente hypertensie.

#### 3. Welke voorwaarden zijn verbonden aan een bloeddrukmeting?

Maak gebruik van gevalideerde automatische bloeddrukmeters voor diagnostische en therapeutische doeleinden en voer de metingen uit volgens algemeen geaccepteerde richtlijnen.

#### 4. Welke informatie dient in de verwijzing naar de specialist door de huisarts gegeven te worden?

Vraag bij de huisarts de onderstaande gegevens na bij verwijzing:

- spreekkamerbloeddrukken;



- ABPM of thuismetingen;
- relevante voorgeschiedenis;
- medicatie-overzicht;
- medicatiehistorie en eventuele intoleranties;
- nierfunctie en urineonderzoekbevindingen.

## **5. Welke patiënten worden na analyse en instelling van behandeling weer terugverwezen naar de huisarts en hoe dient dat te gebeuren?**

Overweeg bij elke patiënt met therapieresistente hypertensie na adequate diagnostiek en stabiel ingestelde behandeling deze terug te verwijzen naar de eerste lijn

Stel bij terugverwijzing een geïndividualiseerd behandel- en controleadvies aan de huisarts op.

### **Overwegingen**

#### **1. Welke rol heeft preconsultatie in de communicatie tussen eerste en tweede lijn ten aanzien van therapieresistente hypertensie?**

Soms is er twijfel of een hypertensieve patiënt verwezen moet worden naar een specialist. Dat kan zijn omdat de patiënt zelf wel of niet wil of dat de bevindingen die de huisarts heeft gedaan geen duidelijkheid scheppen. Het kan in zo'n geval gewenst zijn intercollegiaal overleg te voeren om een overbodige verwijzing te voorkomen of een wel aangewezen verwijzing tot stand te laten komen (preconsultatie). Dit soort overleg vindt ongetwijfeld al regelmatig plaats op diverse locaties, maar is waarschijnlijk sterk afhankelijk van de relatie tussen eerste en tweede lijn ter plekke. De kwaliteit van dit overleg is afhankelijk van de expertise van de specialist op het gebied van hypertensie, maar ook van hoe de vraag gesteld wordt en hoe hoog de communicatiebarrières tussen de eerste en tweede lijn zijn ten aanzien van hypertensie.

Op enkele plaatsen zijn transmurale zorggroepen actief (Maassen, 2014) waarbij bijvoorbeeld een patiënt zowel een specialist kan consulteren als een eerstelijnszorgverlener. In zo'n model zou intercollegiaal overleg over TRH goed mogelijk zijn maar het is niet vanzelfsprekend dat de betreffende specialist ook een bijzondere expertise heeft op het gebied van TRH.

Naar het oordeel van de commissie zou een als zodanig herkenbaar landelijk netwerk van specialisten met expertise in TRH ook een goede oplossing kunnen zijn. Preconsultatie van deze specialisten zal de doelmatigheid van verwijzingen verhogen. Dit kan in gestructureerd overleg, waarbij moderne communicatiemiddelen als beveiligde internetcommunicatie, Facetalk of telefonie ingezet kunnen worden. Om oppervlakkige, snelle adviezen op basis van beperkte informatie te voorkomen zouden deze consultaties uit moeten gaan van een gestructureerde casusbeschrijving die van tevoren wordt opgestuurd.

Om een dergelijke structuur te bewerkstelligen zouden een aantal randvoorwaarden vervuld moeten worden, zoals vergoeding door zorgverzekeraars.

#### **2. Hoe ziet een hypertensiekliniek in de tweede lijn eruit?**

In een kliniek die zich met therapieresistente hypertensie bezighoudt, dient/dienen uiteraard (een) internist(en) werkzaam te zijn met een grondige kennis van hypertensie. Een criterium daarvoor zou onder andere het predicaat European Hypertension Specialist van de European Society of Hypertension kunnen zijn. In diverse centra is een zorgpad hypertensie ontwikkeld (UMCU, RadboudUMC) dat leidend moet zijn voor de analyse en behandeling van hypertensiepatiënten. Idealiter zouden de diverse zorgpaden moeten leiden tot een uniform Nederlands zorgpad waarin dan tevens kwaliteitsindicatoren ondergebracht kunnen worden. Hiervoor is ook vereist dat gegevens over hypertensie en behandeling ervan op uniforme en opvraagbare wijze kunnen worden vastgelegd. In de praktijk betekent dit dat patiëntengegevens in een geautomatiseerd systeem opgeslagen moeten worden.

Omdat therapieresistente hypertensie vaak een secundaire vorm van hypertensie betreft dient de kliniek alle faciliteiten voor het diagnosticeren daarvan in huis te herbergen. Dat betekent dat in ieder geval alle hormonale diagnostiek gedaan moet kunnen worden en dat de betreffende hypertensiespecialisten de uitslagen correct kunnen interpreteren.

Voor de diagnostiek van hypertensie is het vaak noodzakelijk de medicatie te saneren of om te zetten. Dit vereist frequente controles die het beste door verpleegkundig specialisten uitgevoerd kunnen worden. Een hypertensiekliniek dient naar het oordeel van de commissie dan ook minstens één verpleegkundig specialist te herbergen die zich speciaal met hypertensie bezighoudt. Wenselijk voor een hypertensiekliniek is de mogelijkheid om adherentie te bepalen. Dat kan door het opvragen van gegevens over afgeleverde medicatie bij apothekers. Om juridische redenen moeten daarvoor afspraken gemaakt worden. Onderdeel daarvan is de afspraak dat patiënten standaard toestemming verlenen (informed consent) voor het opvragen van deze gegevens, bij voorkeur te regelen in de hypertensiekliniek zelf omdat patiënten soms hun medicatie bij meerdere apotheken afhalen. Er kan echter ook met de regionale apothekers worden afgesproken dat patiënten standaard toestemming verlenen aan de apotheker deze gegevens te leveren. Liefst beschikt de hypertensiekliniek ook over de mogelijkheid om plasmaspiegelbepalingen van antihypertensiva te verrichten of de bloeddrukresponse na gesuperviseerde inname van de medicatie te bepalen. Uiteraard dient een hypertensiekliniek ruime mogelijkheden van automatische bloeddrukmetingen te hebben. Het varen op spreekkamermetingen is naar de mening van de commissie inmiddels als obsoleet te beschouwen in een hypertensiekliniek.

### **3. Welke voorwaarden zijn verbonden aan een bloeddrukmeting?**

Een bloeddrukmeting in de spreekkamer met stethoscoop (Korotkoff-methode) dient alleen nog maar gebruikt te worden om de rechts-linksverschillen vast te stellen. Voor het meten van de bloeddrukresponse na opstaan ter bepaling van orthostatische hypotensie is deze methode ook bruikbaar. Voor het overige dient voor diagnostische en therapeutische doeleinden vooral gebruik gemaakt te worden van automatische (meestal oscillometrische) bloeddrukmeters, zowel voor thuisbloeddrukmetingen, ambulatory blood pressure measurement (ABPM) en voor de zogenaamde 30 minutenmetingen, dat wil zeggen een korte meting in een aparte ruimte waarbij over een periode van een half uur elke 3 tot 5 minuten een bloeddrukmeting met een automatische bloeddrukmeter wordt uitgevoerd. De afkapwaarde voor deze metingen is 135/85 mmHg (waarbij voor ABPM deze waarde geldt voor de gemiddelde bloeddruk overdag). Voor automatische metingen dienen gevalideerde (arm)meters gebruikt te worden. Welke instrumenten gevalideerd zijn is te

vinden op de site [dableducational.com](http://dableducational.com). Zie tabel 1 voor een correcte uitvoering van ABPM en thuisbloeddrukmeting. Bij zwangerschap of ritmestoornissen (met name atriumfibrilleren) kunnen oscillometrische meters minder betrouwbaar zijn.

**Tabel 1 Uitvoeren van ABPM en thuisbloeddrukmeting**

<b>ABPM (gebaseerd op Parati, 2014)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bij voorkeur uitvoeren op een werkdag, bij herhaling ook op een werkdag</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• instellen van apparaat volgens instructies van fabrikant</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• meetfrequentie: elke 15 of 30 minuten</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bij voorkeur scherm met meetwaarden inactiveren</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• manchet aan niet-dominante arm, met slangen aan de bovenkant, richting nek</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• adequate lengte van manchet, met midden op de arteria brachialis.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• proefmeting om te controleren dat alles werkt.</li> </ul>
<b>Instructie voor de patiënt</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tijdens meting arm stilhouden (liefst op harthoogte), tijdens autorijden liefst stoppen, indien mogelijk.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• uitleg over onderbreken en weer starten van apparaat voor douchen/bad, herplaatsen van manchet, markeren van a. Brachialis.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• invullen van een dagboekje: activiteiten, bijzonderheden, medicatie-inname etc.</li> </ul>
<b>Uitwerking van meting</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dag- en nacht(slaap-)periodes kunnen het best vastgesteld worden aan de hand van het dagboekje. Vaste intervallen mag ook maar laat de overgangsperiodes dan buiten beschouwing (alleen metingen van bijv 9-21 u en van 1-6 u).</li> </ul>
<b>De meting moet worden overgedaan als:</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• minder dan 70% van metingen gelukt is;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• er minder dan 20 valide dagmetingen en minder dan 7 valide nachtmetingen zijn.</li> </ul>
<b>Thuisbloeddrukmeting</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minstens 3-4 dagen, bij voorkeur 7 dagen achter elkaar meten</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 's morgens en 's avonds</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• meting na 5 minuten zitten</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• arm rustend op harthoogte (midden manchet op hoogte van midden van borstbeen)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• per keer twee metingen (of drie metingen waarvan de eerste buiten beschouwing blijft), met minstens 1 minuut tussenpoos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• na afloop worden de metingen gemiddeld en in een logboek of spreadsheet gezet</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• het resultaat, de thuisbloeddrukmeting, wordt bepaald door alle verkregen waarden te middelen.</li> </ul>

#### 4. Welke informatie dient in de verwijzing naar de specialist door de huisarts gegeven te worden?

Op veel plaatsen bevatten de verwijsbrieven van de eerste naar de tweede lijn standaard al een aantal gegevens die ook voor verwijzing voor TRH van belang zijn. Voor het beoordelen of de verwijzing zinvol is zijn echter nog enkele andere gegevens van belang waarvan de bloeddrukgegevens de belangrijkste zijn. Dit is vooral van toepassing op patiënten met een witte-jas-fenomeen tijdens het meten van de bloeddruk. Witte-jas-hypertensie behoeft geen aanvullende analyse of behandeling als bij ambulante bloeddrukmeting (ABPM) of bij gestructureerde thuismeting de streefwaarden voor de bloeddruk worden bereikt en er geen aanwijzingen voor orgaanschade zijn. Tegenwoordig heeft vrijwel elke huisarts toegang tot ABPM en als dat niet zo is kan de huisarts de patiënt een week lang thuis de bloeddruk thuis laten meten.

Een andere verklaring voor TRH is non-adherentie. Non-adherentie komt veel voor en het literatuuronderzoek beschreven in module 1, laat zien dat het vaststellen van non-adherentie moeilijk is. Naar het oordeel van de commissie is voor een verwijzing naar de tweede lijn het niet noodzakelijk dat de huisarts zich een oordeel heeft gevormd over de adherentie van de patiënt.

Wat verder van belang voor een verwijzing is het actuele medicatie-overzicht en de medicatiehistorie met een overzicht van eventuele intoleranties (gespecificeerd met de aard van de veroorzaakte klachten).

Tenslotte is vermelding van nierfunctie en urinesediment, met eiwituitscheiding in de urine van belang voor een goede triage. Achtergrond is dat bij het vermoeden van een nierziekte een patiënt beter op het spreekuur van de nefroloog, als die niet de hypertensiespecialist is, gepland kan worden ter uitsluiting van een nefrologische oorzaak van de hypertensie.

**Tabel 1 Gewenste informatie bij verwijzing naar een hypertensiespecialist**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• spreekkamerbloeddrukken</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABPM of thuismetingen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• relevante voorgeschiedenis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• medicatie-overzicht</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• medicatiehistorie en eventuele intoleranties</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nierfunctie en urineonderzoekbevindingen</li> </ul>

## 5. Welke patiënten worden na analyse en instelling van behandeling weer terugverwezen naar de huisarts en hoe dient dat te gebeuren?

De volgende patiënten kunnen naar de huisarts worden terugverwezen:

- alle patiënten die een stabiele, goed ingestelde bloeddruk hebben, ongeacht aantal bloeddrukmiddelen dat een patiënt gebruikt;
- alle patiënten bij wie geen verdere veranderingen in therapeutisch beleid te verwachten zijn, ook al is de bloeddruk niet optimaal ingesteld.

De overdracht naar de huisarts dient de volgende informatie te bevatten:

- diagnose
- aanbevolen controlefrequentie
- aanbevolen methode van bloeddruk meten (thuismeting, ABPM of spreekkamerbloeddruk en streefwaarde van de bloeddruk)
- inhoud controle anders dan CVRM (inclusief aanbevolen streefwaarden)
- afspraken die zijn gemaakt tussen arts en patiënt (individueel zorgplan met betrekking op hypertensie)

- medicatie overzicht niet alleen voor de overdracht naar de huisarts maar ook voor de patiënt.

## Onderbouwing

### Achtergrond

De initiële diagnostiek en behandeling van hypertensie vindt voornamelijk in de eerste lijn plaats. Dit heeft veel voordelen: de zorg is laagdrempelig en dichtbij beschikbaar, is goedkoop en er zijn gespecialiseerde praktijkondersteuners aanwezig om de zorg uit te voeren.

Het aantal patiënten met hypertensie in de eerste lijn is zeer groot. De variatie in leeftijd, klachten, ernst, complicaties en adherentie is aanzienlijk wat maakt dat het lastig kan zijn om voor alle patiënten een optimale situatie te bereiken. Dit geldt zeker ook voor patiënten die therapieresistente hypertensie (TRH) hebben. Zoals blijkt uit deze richtlijn zijn er veel verschillende oorzaken voor TRH. Het tijdig uiteenrafelen van de verschillende oorzaken is van belang om patiënten uiteindelijk optimaal te beschermen tegen de complicaties van hypertensie.

Niet alle oorzaken van TRH zijn te identificeren in de eerste lijn en sommige kunnen alleen door consultatie van tweede- of derdelijnsspecialisten worden gevonden. Hoewel exacte cijfers ontbreken is de door- en terugverwijzing tussen eerste en tweede lijn van patiënten met hypertensie vaak niet optimaal: patiënten die een verwijzing naar de specialist behoeven, krijgen die niet of pas laat in het beloop en omgekeerd blijven patiënten vaak lang hangen in de tweede lijn terwijl de zorg gemakkelijk overgenomen kan worden door de huisarts of praktijkondersteuner. Hoewel er wel adviezen in de CVRM-richtlijn staan om bij bepaalde aanwijzingen patiënten door te verwijzen, zijn er geen heldere adviezen hoe te handelen bij patiënten met een verdenking op TRH.

De uitgangsvraag van deze module is dan ook hoe verwijzingen en terugverwijzingen tussen eerstelijns en tweedelijns moeten plaatsvinden van patiënten met een therapieresistente hypertensie. De werkgroep geeft hierover een aantal aanbevelingen in het besef dat die niet onderbouwd (kunnen) worden door literatuurgegevens. Zij meent echter dat de discussie waarin de werkgroep tot de onderstaande deelvragen is gekomen voldoende diepgang én relevantie heeft om deze aanbevelingen waardevol te maken.

De deelvragen die de werkgroep na de discussie wil beantwoorden zijn:

1. welke rol heeft 'preconsultatie' (voor definitie zie verderop) in de communicatie tussen eerste en tweede lijn ten aanzien van therapieresistente hypertensie?
2. hoe ziet een hypertensiekliniek in de tweede lijn eruit?
3. welke voorwaarden zijn verbonden aan een bloeddrukmeting?
4. welke informatie dient in de verwijzing naar de specialist door de huisarts gegeven te worden?
5. welke patiënten kunnen na analyse en behandeling weer terugverwezen worden naar de huisarts en wie is de hoofdbehandelaar van patiënten met hypertensie?

In het onderstaande worden de deelvragen behandeld. Zoals gezegd is er geen literatuuronderzoek verricht om de vragen te beantwoorden. De aanbevelingen zijn opgesteld na discussie door de werkgroepleden en

definitief gemaakt na consultatie en eventueel aanpassing van de klankbordgroep.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 04-12-2017

Laatst geautoriseerd : 04-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

Maassen H. [Duurzame zorg in Maastricht]. Medisch Contact. 2014 (<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/Duurzame-zorg-in-Maastricht.htm>)

Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359-66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221. PubMed PMID: 24886823.