



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 5 november 2015

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, J. DEPOORTER, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, M. MOURAD, G. NIESTEN, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter : G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: TINE DE BACKER, ALEXANDRE PERSU

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: DOMINIQUE BOUDRY, NATASJA MORTIER, GILLES HENRARD

Leden CEG: PIERRE CHEVALIER, FRANCIS HELLER, FRIE NIESTEN

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER)

Deskundigen (sprekers)

B. BOLAND, M. BURNIER, S. KJELDSSEN, JM KRZESINSKI, J. STAESSEN

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Consensusvergadering

5 november 2015

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie

Juryrapport Volledige (lange) tekst

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

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - Consensusvergaderingen: <http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx#.VwTO9a3UjIU>).

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

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

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Bruno Meunier
Sophie Carlier

Vertegenwoordigers apothekers

Sandrine Peeters
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers paramedici

Sam Cordyn
Linda Deschacht

Vertegenwoordiger publiek

Diane Danneels
Maurice Vanbellinghen

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

| | |
|--|-----------|
| LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN | 1 |
| INLEIDING | 3 |
| 1. METHODOLOGIE VAN DE CONSENSUS-VERGADERING | 4 |
| 2. GRADE | 5 |
| 3. OVERZICHT VAN DE VRAGEN | 6 |
| 4. DEFINITIES | 8 |
| 5. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN | 10 |
| 6. KRITISCHE BESCHOUWINGEN VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP | 11 |
| 6.1. POPULATIE | 11 |
| 6.2. VERGELIJKINGEN | 13 |
| 6.3. EINDPUNTEN | 13 |
| 6.4. INTERPRETEREN VAN DE RESULTATEN | 14 |
| 7. CIJFERS OVER DE TERUGBETALING VAN GENEESMIDDELEN BIJ ARTERIËLE HYPERTENSIE (VAN DE CASTEELE 2015) | 16 |
| BESLUITEN | 24 |
| 1. DIAGNOSE | 24 |
| 1.1. WAT ZEGT DE LITERATUURSTUDIE? | 24 |
| 1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 24 |
| 1.1.2. Wat zeggen de studies? | 25 |
| 1.2. WAT ZEGT DE DESKUNDIGE? (STAESSEN 2015) | 25 |
| 1.3. WAT BESLUIT DE JURY? | 27 |
| 2. NIET-MEDICAMENTEUZE BEHANDELING | 30 |
| 2.1. WAT ZEGT DE LITERATUURSTUDIE? | 30 |
| 2.2. WAT ZEGT DE DESKUNDIGE? (KRZESINSKI 2015) | 30 |
| 2.3. WAT BESLUIT DE JURY? | 38 |
| 3. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING: THERAPEUTISCHE DOELEINDEN | 40 |
| 3.1. WAT ZIJN DE DREMPEL- EN STREEFWAARDEN VAN EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VOOR: EEN VOLWASSENE ZONDER COMORBIDITEIT OF COMPLICATIE VAN AHT? | 40 |
| 3.1.1. Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie <60 jaar | 40 |
| 3.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 40 |
| 3.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 40 |
| 3.1.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 41 |
| 3.1.1.1.3. Wat besluit de jury? | 41 |
| 3.1.2. Streefwaarden bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie <60 jaar | 42 |
| 3.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 42 |
| 3.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 42 |
| 3.1.2.1.2. Wat zeggen de studies? | 42 |
| 3.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 45 |
| 3.1.2.3. Wat besluit de jury? | 46 |
| 3.2. WAT ZIJN DE DREMPEL- EN STREEFWAARDEN VAN EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VOOR: | 46 |

| | |
|---|----|
| EEN VOLWASSENE MET COMPLICATIE (AANTASTING VAN EEN DOELWITORGAAN) TENGEVOLGE VAN AHT? | 46 |
| 3.2.1. Drempelwaarden voor de behandeling bij volwassenen die lijden aan hypertensie, met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan / target organ damage) | 46 |
| 3.2.1.1 Wat zegt de literatuurstudie? | 46 |
| 3.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 46 |
| 3.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 47 |
| 3.2.1.3. Wat besluit de jury? | 47 |
| 3.2.2. Streefwaarde voor de behandeling bij volwassenen die lijden aan hypertensie, met aantasting van een doelwitorgaan | 47 |
| 3.2.2.1 Wat zegt de literatuurstudie? | 47 |
| 3.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 47 |
| 3.2.2.1.2. Wat zeggen de studies? | 48 |
| 3.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 48 |
| 3.2.2.3. Wat besluit de jury? | 49 |
| 3.3. WAT ZIJN DE DREMPEL- EN STREEFWAARDEN VAN EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VOOR: EEN PERSOON OUDER DAN 60 JAAR? | 49 |
| 3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 49 |
| 3.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 49 |
| 3.3.1.1.1. Drempelwaarde voor behandeling bij ouderen | 49 |
| 3.3.1.1.2. Streefwaarden bij ouderen | 49 |
| 3.3.1.2. Wat zeggen de studies? | 50 |
| 3.3.1.2.1. Drempelwaarden bij ouderen \geq 60 jaar | 50 |
| 3.3.1.2.2. Streefwaarden bij ouderen \geq 60 jaar | 53 |
| 3.3.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015) | 54 |
| 3.3.3. Wat besluit de jury? (drempel- en streefwaarden tussen 60 en 80 jaar) | 56 |
| 3.4. WAT ZIJN DE DREMPEL- EN STREEFWAARDEN VAN EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VOOR: EEN VOLWASSENE DIE LIJDT AAN EEN VAN DE VOLGENDE AANDOENINGEN: DIABETES, NIERINSUFFICIËNTIE, HARTINSUFFICIËNTIE, CORONAIRE ISCHEMIE (ANGOR EN POSTINFARCT), CEREBROVASCULAIRE AANDOENING? | 56 |
| 3.4.1. Diabetes | 56 |
| 3.4.1.1. Drempelwaarden voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die lijdt aan type 2-diabetes | 56 |
| 3.4.1.1.1 Wat zegt de literatuurstudie? | 56 |
| 3.4.1.1.2 Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 57 |
| 3.4.1.1.3. Wat besluit de jury? | 57 |
| 3.4.1.2. Streefwaarde voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die lijdt aan type 2-diabetes | 57 |
| 3.4.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 57 |
| 3.4.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 57 |
| 3.4.1.2.1.2. Wat zeggen de studies? | 58 |
| 3.4.1.2.2. Wat zegt de deskundige?(Kjeldsen 2015) | 60 |
| 3.4.1.2.3. Wat besluit de jury? | 60 |
| 3.4.2. Nierinsufficiëntie | 61 |
| 3.4.2.1. Drempelwaarden voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die lijdt aan nierinsufficiëntie | 61 |
| 3.4.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 61 |
| 3.4.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 61 |
| 3.4.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 61 |
| 3.4.2.1.2. Wat besluit de jury? | 61 |
| 3.4.2.2. Streefwaarden voor de behandeling van hypertensie bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie | 62 |
| 3.4.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 62 |
| 3.4.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 62 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4.2.2.1.2. Wat zeggen de studies? | 62 |
| 3.4.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 64 |
| 3.4.2.2.3. Wat besluit de jury? | 64 |
| 3.4.3. Coronaire ischemie (angor en postinfarct) | 64 |
| 3.4.3.1. Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met coronair lijden | 64 |
| 3.4.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 64 |
| 3.4.3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 64 |
| 3.4.3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 64 |
| 3.4.3.1.3. Wat besluit de jury? | 65 |
| 3.4.3.2. Streefwaarden bij volwassenen met coronair lijden | 65 |
| 3.4.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 65 |
| 3.4.3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 65 |
| 3.4.3.2.1.1.1. Wat zeggen de studies? | 65 |
| 3.4.3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 66 |
| 3.4.3.2.3. Wat besluit de jury? | 67 |
| 3.4.4. Hartinsufficiëntie | 67 |
| 3.4.4.1. Drempelwaarden voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die aan hartinsufficiëntie lijdt | 67 |
| 3.4.4.2. Streefwaarde voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die aan hartinsufficiëntie lijdt | 67 |
| 3.4.4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 67 |
| 3.4.4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 67 |
| 3.4.4.2.1.2. Wat zeggen de studies? | 68 |
| 3.4.4.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 68 |
| 3.4.4.2.3. Wat besluit de jury? | 68 |
| 3.4.5. Cerebrovasculaire aandoening | 68 |
| 3.4.5.1. Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met een doorgemaakt CVA | 68 |
| 3.4.5.2. Streefwaarden bij volwassenen met een doorgemaakt CVA | 68 |
| 3.4.5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 68 |
| 3.4.5.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 68 |
| 3.4.5.2.1.1.1. Wat zeggen de studies? | 69 |
| 3.4.5.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 69 |
| 3.4.5.2.3. Wat besluit de jury? | 69 |
| 3.5. WAT ZIJN DE DREMPEL- EN STREEFWAARDEN VAN EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VOOR: EEN PERSOON OUDER DAN 80 JAAR? | 70 |
| 3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 70 |
| 3.5.1.1. Drempelwaarden | 70 |
| 3.5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 70 |
| 3.5.1.1.1.1. CHEP Hypertension 2015 (Daskalopoulou 2015) | 70 |
| 3.5.1.1.1.2. Samenvatting | 70 |
| 3.5.1.1.2. Wat zeggen de studies? | 71 |
| 3.5.1.2. Streefwaarden | 72 |
| 3.5.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 72 |
| 3.5.1.2.2. Wat zeggen de studies? | 73 |
| 3.5.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015) | 74 |
| 3.5.3. Wat besluit de jury: drempel- en streefwaarden voor 80-plussers | 76 |
| 4. INITIËLE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING: KEUZE BIJ EEN VOLWASSENE JONGER DAN 60 JAAR | 77 |
| 4.1. ANTIHYPERTENSIEVE BEHANDELING VAN VOLWASSENE MET PRIMAIRE ONGECOMPLICEERDE HYPERTENSIE (MET OF ZONDER RISICOFACTOREN) | 77 |
| 4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 77 |
| 4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 77 |

| | |
|--|-----|
| 4.1.1.1.1. Zonder risicofactoren | 77 |
| 4.1.1.1.2. Met risicofactoren | 79 |
| 4.1.1.2. Wat zeggen de studies (ongecompliceerde primaire hypertensie met of zonder risicofactoren)? | 79 |
| 4.1.1.2.1. Geneesmiddel versus placebo | 79 |
| 4.1.1.2.1.1. Thiazide-diuretica versus placebo | 79 |
| 4.1.1.2.1.2. Bèta-blokkers versus placebo | 80 |
| 4.1.1.2.1.3. Calciumantagonisten versus placebo | 81 |
| 4.1.1.2.1.4. ACE-inhibitoren versus placebo | 81 |
| 4.1.1.2.1.5. Sartanen versus placebo | 82 |
| 4.1.1.2.2. Geneesmiddel versus geneesmiddel | 82 |
| 4.1.1.2.2.1. Chloortalidon versus hydrochloorthiazide | 82 |
| 4.1.1.2.2.2. Diuretica versus bèta-blokkers | 82 |
| 4.1.1.2.2.3. Diuretica versus calciumantagonisten | 83 |
| 4.1.1.2.2.4. Diuretica versus ACE-inhibitoren | 84 |
| 4.1.1.2.2.5. Diuretica versus sartanen | 85 |
| 4.1.1.2.2.6. Bèta-blokkers versus ACE-inhibitoren | 85 |
| 4.1.1.2.2.7. Bèta-blokkers versus sartanen | 85 |
| 4.1.1.2.2.8. Bèta-blokkers versus calciumantagonisten | 86 |
| 4.1.1.2.2.9. ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten | 87 |
| 4.1.1.2.2.10. Sartanen versus calciumantagonisten | 87 |
| 4.1.1.2.2.11. ACE-inhibitoren versus sartanen bij patiënten zonder comorbiditeit | 88 |
| 4.1.1.2.3. Combinaties | 89 |
| 4.1.1.2.3.1. Calciumantagonisten+ diuretica versus diuretica+ placebo | 89 |
| 4.1.1.2.3.2. Calciumantagonist+ sartaan versus calciumantagonist + bèta-blokker versus calciumantagonist + diuretica | 89 |
| 4.1.1.2.3.3. ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum | 90 |
| 4.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015, Burnier 2015) | 91 |
| 4.1.3. Wat besluit de jury? | 93 |
| 4.2. WAT IS DE BESTE KEUZE (DOELTREFFENDHEID/VEILIGHEID) VOOR EEN INITIËLE BEHANDELING VAN AHT, IN MONOTHERAPIE VERSUS EEN ANDERE MONOTHERAPIE OF VERSUS EEN POLYFARMACOLOGISCHE AANPAK, BIJ EEN VOLWASSENE MET COMPLICATIE (AANTASTING VAN EEN DOELWITORGaan) TENGEVOLGE VAN AHT? | 94 |
| 4.3. WAT IS DE BESTE KEUZE (DOELTREFFENDHEID/VEILIGHEID) VOOR EEN INITIËLE BEHANDELING VAN AHT, IN MONOTHERAPIE VERSUS EEN ANDERE MONOTHERAPIE OF VERSUS EEN POLYFARMACOLOGISCHE AANPAK, BIJ EEN VOLWASSENE DIE LIJDT AAN EEN VAN DE VOLGENDE AANDOENINGEN: DIABETES, NIERINSUFFICIËNTIE, HARTINSUFFICIËNTIE, CORONAIRE ISCHEMIE (ANGOR EN POSTINFARCT), CEREBROVASCULAIRE AANDOENING? | 94 |
| 4.3.1. Antihypertensieve behandeling van volwassenen met type 2-diabetes | 94 |
| 4.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 94 |
| 4.3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 94 |
| 4.3.1.1.2. Wat zeggen de studies? | 95 |
| 4.3.1.1.2.1. Medicatieklasse versus alle andere klassen van bloeddrukverlagende medicatie | 95 |
| 4.3.1.1.2.2. ACE-inhibitor versus placebo; sartaan versus placebo; ACE-inhibitor versus calciumantagonist voor de preventie van chronisch nierlijden bij diabetici | 97 |
| 4.3.1.1.2.3. ACE-inhibitor versus sartaan | 98 |
| 4.3.1.1.2.4. ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum | 98 |
| 4.3.1.2. Wat zegt de deskundige? | 99 |
| 4.3.1.3. Wat besluit de jury? | 99 |
| 4.3.2 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie | 99 |
| 4.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 99 |
| 4.3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 99 |
| 4.3.2.1.1. Wat zeggen de studies? | 100 |
| 4.3.2.1.1.1. Resultaten van de consensusvergadering chronische nierinsufficiëntie 2014 | 100 |

| | |
|--|------------|
| 4.3.2.1.1.1.1. Medicamenteuze behandeling versus placebo | 100 |
| 4.3.2.1.1.1.2. ACE-inhibitoren versus sartanen | 103 |
| 4.3.2.1.1.1.3. ACE-inhibitoren versus bèta-blokkers | 104 |
| 4.3.2.1.1.1.4. ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten | 104 |
| 4.3.2.1.1.1.5. ACE-inhibitoren versus diuretica | 105 |
| 4.3.2.1.1.1.6. Sartanen versus calciumantagonisten | 105 |
| 4.3.2.1.1.1.7. Dubbele RAS-inhibitie | 106 |
| 4.3.2.1.1.2. Resultaten van een recente network-meta-analyse | 107 |
| 4.3.2.2. Wat zegt de deskundige? | 107 |
| 4.3.2.3. Wat besluit de jury? | 107 |
| 4.3.3. Antihypertensieve behandeling van volwassenen met coronair lijden | 109 |
| 4.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 109 |
| 4.3.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 109 |
| 4.3.3.1.1.1. Volwassenen met een doorgemaakt myocardinfarct | 109 |
| 4.3.3.1.1.2. Volwassenen met chronische stabiele angina pectoris | 109 |
| 4.3.3.1.2. Wat zeggen de studies? | 110 |
| 4.3.3.1.2.1. ACE-inhibitor versus placebo (+/- reeds ingenomen medicatie) in geval van stabiele coronaire aandoening | 110 |
| 4.3.3.1.2.2. Sartaan versus placebo bovenop andere medicatie bij hoogrisicopatiënten | 111 |
| 4.3.3.1.2.3. Calciumantagonisten versus bèta-blokker | 112 |
| 4.3.3.1.2.4. Sartaan versus andere bloeddrukverlagende medicatie | 112 |
| 4.3.3.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015) | 113 |
| 4.3.3.3. Wat besluit de jury? | 113 |
| 4.3.4 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met hartfalen | 114 |
| 4.3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 114 |
| 4.3.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 114 |
| 4.3.4.1.2. Wat zeggen de studies? | 115 |
| 4.3.4.2. Wat zegt de deskundige? | 115 |
| 4.3.4.3. Wat besluit de jury? | 116 |
| 4.3.5. Antihypertensieve behandeling van volwassenen met een doorgemaakt CVA | 116 |
| 4.3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 116 |
| 4.3.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 116 |
| 4.3.5.1.2. Wat zeggen de studies? | 117 |
| 4.3.5.1.2.1. Antihypertensieve behandeling versus placebo | 117 |
| 4.3.5.1.2.2. Vergelijking tussen verschillende antihypertensieve behandelingen | 119 |
| 4.3.5.1.2.2.1. ACE-inhibitor versus sartaan; ACE-inhibitor versus sartaan + ACE-inhibitor | 119 |
| 4.3.5.1.2.2.2. Sartaan versus calciumantagonist | 119 |
| 4.3.5.2. Wat zegt de deskundige? | 120 |
| 4.3.5.3. Wat besluit de jury? | 120 |
| 5. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING WANNEER DE VORIGE BEHANDELING(EN) NIET AANSLAAT (AANSLAAN) BIJ EEN VOLWASSENE JONGER DAN 60 JAAR? | 123 |
| 5.1. WAT ZEGT DE LITERATUURSTUDIE? | 123 |
| 5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 123 |
| 5.1.2. Wat zeggen de studies? | 124 |
| 5.1.2.1. Calciumantagonisten+ diuretica versus diuretica+ placebo | 124 |
| 5.1.2.2. Calciumantagonist + sartaan versus calciumantagonist + bèta-blokker versus calciumantagonist + diuretica | 124 |
| 5.1.2.3. ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum | 125 |
| 5.1.2.4. Resistente hypertensie | 126 |
| 5.2. WAT ZEGT DE DESKUNDIGE? (KJELDEN 2015) | 126 |
| 5.3. WAT BESLUIT DE JURY? | 126 |

| | |
|---|------------|
| 6. BEHANDELING VAN AHT BIJ EEN OUDERE (60+) | 128 |
| 6.1. WAT IS DE BESTE KEUZE (DOELTREFFENDHEID/VEILIGHEID) VOOR EEN INITIËLE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN AHT IN MONOTHERAPIE VERSUS EEN ANDERE MONOTHERAPIE OF VERSUS POLYTHERAPIE, BIJ EEN PERSOON TUSSEN 60 EN 79 JAAR? | 128 |
| 6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 128 |
| 6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 128 |
| 6.1.1.2. Wat zeggen de studies? | 129 |
| 6.1.1.2.1. Thiazidediuretica versus placebo | 129 |
| 6.1.1.2.2. Bèta- blokkers versus placebo | 129 |
| 6.1.1.2.3. Calciumantagonisten versus placebo | 130 |
| 6.1.1.2.4. Sartanen versus placebo | 130 |
| 6.1.1.2.5. ACE-inhibitoren versus diuretica | 131 |
| 6.1.1.2.6. Sartanen versus ACE-inhibitoren | 131 |
| 6.1.1.2.7. ACE-inhibitoren + calciumantagonisten versus ACE-inhibitoren + diuretica | 132 |
| 6.1.1.2.8. Sartanen + calciumantagonisten versus sartanen + diuretica | 132 |
| 6.1.1.2.9. Hogere dosis sartaan versus sartaan + calciumantagonist | 133 |
| 6.1.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015) | 133 |
| 6.1.3. Wat besluit de jury? | 134 |
| 6.2. WAT IS DE BESTE KEUZE (DOELTREFFENDHEID/VEILIGHEID) VOOR EEN INITIËLE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN AHT IN MONOTHERAPIE VERSUS EEN ANDERE MONOTHERAPIE OF VERSUS POLYTHERAPIE, BIJ EEN PERSOON VAN 80 JAAR EN OUDER? | 134 |
| 6.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 134 |
| 6.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 134 |
| 6.2.1.1. Wat zeggen de studies? | 135 |
| 6.2.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015) | 136 |
| 6.2.3. Wat besluit de jury? | 138 |
| 6.3. BEHANDELING VAN AHT BIJ EEN OUDERE (60+) | 139 |
| WANNEER DE STREEFWAARDEN BIJ EEN REEDS BEHANDELDE PATIËNT, NIET WORDEN BEREIKT, VOOR WELKE THERAPEUTISCHE STRATEGIE (DOELTREFFENDHEID, VEILIGHEID) VOOR DE TOEVOEGING VAN ANDERE ANTIHYPERTENSIVA KAN DAN HET BEST WORDEN GEOPTEERD BIJ | |
| - EEN PERSOON TUSSEN 60 EN 79 JAAR? | |
| - EEN PERSOON VAN 80 JAAR EN OUDER? | 139 |
| 6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? | 139 |
| 6.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? | 139 |
| 6.3.1.2. Wat zeggen de studies? | 140 |
| 6.3.1.2.1. Ouderen tussen 60 en 79 jaar | 140 |
| 6.3.1.2.2. Bij een persoon van 80 jaar en ouder | 142 |
| 6.3.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015) | 142 |
| 6.3.3. Wat besluit de jury? | 143 |
| 7. THERAPIETROUW EN INTERDISCIPLINAIRE ASPECTEN | 144 |
| 7.1. WAT ZEGT DE LITERATUURSTUDIE? | 144 |
| 7.2. WAT ZEGT DE DESKUNDIGE? (BURNIER 2015) | 144 |
| 7.3. WAT BESLUIT DE JURY? | 148 |
| ALGEMEEN BESLUIT | 150 |
| BIBLIOGRAFIE | 153 |



Lijst van gebruikte afkortingen

| | |
|------|--|
| ABPM | Ambulatory blood pressure measurement = ambulante bloeddrukmeting |
| ACE | Angiotensine converting enzyme |
| ACR | Albumin/creatinine ratio |
| AHT | Arteriële hypertensie |
| AMI | Acuut myocardinfarct |
| AOBP | Automated office blood pressure = geautomatiseerde bloeddrukmeting in de spreekkamer |
| ARB | Angiotensin receptor blocker (= sartaan) |
| BB | Bèta-blokker |
| BCFI | Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie |
| BI | Betrouwbaarheidsinterval |
| BMI | Body Mass Index |
| BNP | Brain natriuretic peptide |
| BP | Blood pressure |
| CAD | Coronary artery disease |
| CCB | Calcium channel blocker (= calciumantagonist) |
| CEG | Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen |
| CHD | Coronary heart disease |
| CKD | Chronic kidney disease |
| cm | Centimeter |
| CNI | Chronische nierinsufficiëntie |
| CVA | Cerebrovasculair accident |
| DBD | Diastolische bloeddruk |
| DBP | Diastolic blood pressure |
| DDD | Defined Daily Dose |
| EBM | Evidence Based Medecine |
| ESRD | End stage renal disease |
| g | Gram |
| GFR | Glomerular Filtration Rate |
| GGE | Gestandaardiseerde geriatrische evaluatie |
| GoR | Grade of recommendation |
| HBPM | Home blood pressure measurement = thuisbloeddrukmeting |
| HR | Hazard ratio |
| K | Kalium |
| kg | Killogram |
| LoE | Level of evidence |
| mg | Milligram (10^{-3} g) |
| MH | Masked Hypertension = gemaskeerde hypertensie |
| MI | Myocardinfarct |
| mL | Milliliter (10^{-3} L) |
| mmHg | Millimeter kwik |
| mmol | Millimol |
| Na | Natrium |
| NaCl | Natriumchloride |
| NEJM | New England Journal of Medicine |



| | |
|-------|---|
| NG | Not graded |
| NIH | National Institutes of Health (USA) |
| NNH | Number needed to harm |
| NNT | Number needed to treat |
| OBPM | Office blood pressure measurement = bloeddrukmeting in de spreekkamer |
| PAV | Perifeer arterieel vaatlijden |
| PROBE | Prospective randomized open blinded end-point |
| RAS | Renin-angiotensin system |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RIZIV | Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering |
| RR | Relatief risico |
| SBD | Systolische bloeddruk |
| SBP | Systolic blood pressure |
| Th | Thiazide |
| Th-I | Thiazide-like diuretic |
| TIA | Transient ischemic attack |

Inleiding

Op donderdag 5 november 2015 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie.

Deze consensusvergadering is de vierendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Deze consensusvergadering handelt specifiek over (niet limitatief):

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

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

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



1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 5 november 2015. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

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

2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.



3. Overzicht van de vragen

1. Diagnose

Welke technieken zijn gevalideerd voor het meten van de bloeddruk en welke diagnostische normen en drempels worden gehanteerd voor deze metingen?

2. Niet-medicamenteuze behandeling

Welke niet-medicamenteuze maatregelen (zoals levenshygiëne, consumptie van zout, gewicht...) kunnen worden aanbevolen voor de preventie en de behandeling van arteriële hypertensie (AHT)?

3. Medicamenteuze behandeling: therapeutische doeleinden

Wat zijn de drempel- en streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor:

- een volwassene zonder comorbiditeit of complicatie van AHT?
- een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) tengevolge van AHT?
- een persoon ouder dan 60 jaar?
- een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?
- een persoon ouder dan 80 jaar?

4. Initiële medicamenteuze behandeling: keuze bij een volwassene jonger dan 60 jaar

Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële behandeling van AHT, in monotherapie versus een andere monotherapie of versus een polyfarmacologische aanpak, bij

- een volwassene zonder comorbiditeit of complicatie van AHT?
- een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) tengevolge van AHT?
- een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?

5. Medicamenteuze behandeling wanneer de vorige behandeling(en) niet aanslaat (aanslaan) bij een volwassene jonger dan 60 jaar?

Wanneer de streefwaarden bij een reeds behandelde patiënt, niet worden bereikt, voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) voor de toevoeging van andere antihypertensiva kan dan het best worden geopteerd?

6. Behandeling van AHT bij een oudere (60+)

Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële medicamenteuze behandeling van AHT in monotherapie versus een andere monotherapie of versus polytherapie, bij

- een persoon tussen 60 en 79 jaar?
- een persoon van 80 jaar en ouder?

Wanneer de streefwaarden bij een reeds behandelde patiënt, niet worden bereikt, voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) voor de toevoeging van andere antihypertensiva kan dan het best worden geopteerd bij

- een persoon tussen 60 en 79 jaar?
- een persoon van 80 jaar en ouder?



7. Therapietrouw en interdisciplinaire aspecten

Welke maatregelen zijn doeltreffend (en doelmatig) om de therapietrouw bij een behandeling met antihypertensiva te verbeteren?

Verbeterd een interdisciplinaire samenwerking de therapietrouw?

Verbeterd een interdisciplinaire samenwerking de gezondheidstoestand van een patiënt met arteriële hypertensie op het vlak van bloeddrukcontrole en/of morbi-mortaliteit (en tegen welke kostprijs)?

4. Definities

Cardiovasculaire risico(factoren)

Het globaal cardiovasculair risico van een persoon wordt bepaald door de aan- of afwezigheid van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Deze *risicofactoren* zijn leeftijd, geslacht, roken, verhoogde bloeddruk, *hypercholesterolemie*, *diabetes*, *positieve* familiale anamnese voor *premature cardiovasculaire aandoeningen*, *gebrek aan gezonde voeding*, *gebrek aan* lichamelijke activiteit, *overgewicht*, *chronisch nierlijden* en persoonlijk *cardiovasculair* incident in de voorgeschiedenis.

(Domus Medica (aangepast: de cursief gedrukte woorden werden ingevoegd door de jury):

<http://www.domusmedica.be/documentatie/downloads/praktijkdocumenten/richtlijnen/701-hypertensie-1/file.html> p.341)

Gemaskeerde hypertensie

Gemaskeerde hypertensie wordt gekenmerkt door normale, bevestigde, bloeddrukwaarden bij conventionele bloeddrukmeting tijdens herhaalde raadplegingen en door verhoogde ambulante bloeddrukwaarden overdag. (Staessen 2015)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Orgaanschade (target organ damage)

In de “Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie (herziening)” van Domus Medica verstaat men onder ‘orgaanschade’ alle pathologische veranderingen van organen die een rechtstreeks gevolg kunnen zijn van hypertensie.

Voorbeelden zijn:

- cerebrovasculaire aandoening: CVA (ischemisch CVA, TIA, intracerebrale bloeding, aneurysmale subarachnoïdale bloeding) en dementie/*cognitieve stoornis* (vasculair en mogelijk ziekte van Alzheimer); (*cognitieve stoornis* is toegevoegd door de jury)
- hypertensieve retinopathie;
- linkerventrikeldisfunctie;
- coronaire hartziekte: myocardinfarct, angina pectoris, congestief hartfalen;



- chronische nierziekte: hypertensieve nefropathie (Glomerular Filtration Rate of GFR <60 mL/minuut/1,73 m²), albuminurie;
- perifeer arterieel vaatlijden (PAV): claudicatio intermittens

(Domus Medica:

<http://www.domusmedica.be/documentatie/downloads/praktijkdocumenten/richtlijnen/701-hypertensie-1/file.html> p.342)

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (<5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times Dm$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip "**werkzaamheid**" ("**efficacy**") verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip "**doeltreffendheid**" of "**effectiviteit**" ("**effectiveness**") verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De "**doeltreffendheid**" of "**effectiviteit**" van een interventie is over het algemeen lager dan de "**werkzaamheid**" omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de "**efficiëntie**" of "**doelmatigheid**" van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.



5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

6.1. Populatie

6.1.1. Comorbiditeit

De selectiecriteria voor de populaties verschilden tussen de geïncludeerde studies. Sommige studies includeerden patiënten met hypertensie en een comorbide aandoening, terwijl de patiënten in andere studies geen klinisch significante cardiovasculaire of niet-cardiovasculaire aandoeningen mochten vertonen.

Vaak waren één of meer additionele risicofactoren vereist uit een specifieke lijst van risicofactoren of comorbiditeit, waardoor een gemengde 'hoog risico' populatie met verschillende risicofactoren (bijv. diabetes OF myocardinfarct OF CVA) werd gecreëerd.

Vooraf bepaalde subgroepanalyses werden vaak uitgevoerd bij patiënten met en zonder diabetes, met en zonder nierinsufficiëntie of volgens leeftijd.

Er waren weinig studies bij patiënten met primair ongecompliceerde hypertensie zonder comorbiditeit.

Meta-analyses voegden vaak de resultaten samen van studiepopulaties met een laag cardiovasculair risico en met een hoog cardiovasculair risico (beide in primaire preventie) of ook van populaties met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire events (secundaire preventie). Uit deze resultaten is het moeilijk om een conclusie te trekken voor de individuele patiënt.

Het is ook belangrijk te beseffen dat een antihypertensivum meestal deel uitmaakt van een polymedicatie-schema (meestal zullen meerdere antihypertensiva worden gebruikt om de gewenste bloeddruk te bereiken). Wanneer een antihypertensieve behandeling wordt gestart, zal de patiënt meestal al andere geneesmiddelen nemen, of de patiënt zal in zijn leven ook andere geneesmiddelen dan antihypertensiva beginnen gebruiken.

6.1.2. Etniciteit

Etniciteit heeft soms een impact op de keuze van therapeutische strategie. Dit is het geval bij het zwarte populaties, waarbij bijvoorbeeld de NICE-richtlijnen (NICE 2011) een onderscheid maken. Meestal wordt de etniciteit van de deelnemers in de studie beschreven. Enkele studies werden uitgevoerd bij een populatie van hetzelfde ras, maar over het algemeen is de populatie gemengd.

Sommige grote studies die in deze literatuurstudie werden opgenomen, werden uitgevoerd in Aziatische populaties, wat de resultaten zou kunnen beïnvloeden. Het is niet zeker of deze resultaten eenvoudigweg kunnen geëxtrapoleerd worden naar een Belgische populatie, of dat er een zeker voorbehoud rond deze resultaten zou moeten bestaan.

6.1.3. Dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem

Omdat de Consensusconferentie over nierinsufficiëntie in 2014 hierover al informatie verschaftte, heeft het Organisatiecomité geen gedetailleerd rapport gevraagd over dubbele inhibitie van het RAS. In de Consensusconferentie nierinsufficiëntie 2014 werd besloten dat, ondanks een verbetering op vlak van proteïnurie, er nu uitgebreid bewijs is dat duale therapie een significant negatieve impact heeft, zonder enig voordeel op vlak van mortaliteit of nierfunctie.

6.1.4. Behandeling van resistente hypertensie

Studies waarin een derde of een vierde antihypertensivum wordt toegevoegd aan een bestaand medicatieschema, of studies over behandelingsresistente hypertensie bestaan maar zijn slechts van kortere duur en rapporteren enkel surrogaateindpunten zoals bloeddrukverandering. We vonden geen studies die harde eindpunten rapporteerden, waardoor we dus geen studies met deze populatie konden includeren.

6.1.5. Studies met een gemengde hypertensieve/normotensieve populatie

Onze literatuurzoektocht was gericht op patiënten met hypertensie, wat ook tot uiting komt in de zoekcriteria van onze Medline search.

De systematische reviews (NICE 2011 en JNC8 2014) die wij gebruikten als bron om relevante RCT's te vinden hebben dezelfde inclusiecriteria die wij gebruikten: enkel RCT's met een 100% hypertensieve populatie kwamen in aanmerking voor inclusie. Sommige interventies in specifieke subgroepen (bijv. patiënten met hartfalen, post-myocardinfarct, chronische nierinsufficiëntie...) werden evenwel niet bestudeerd bij een 100% hypertensieve populatie. Dit komt omdat bepaalde antihypertensiva gebruikt worden om deze aandoeningen te behandelen, ongeacht de initiële bloeddruk, omdat ze de overleving verbeteren of de morbiditeit verminderen.

Deze studies zijn soms relevant voor bepaalde klinische vragen/juryvragen omdat deze indirecte informatie kunnen geven over de keuze van een antihypertensivum in een specifieke populatie.

Sommige van de geïncludeerde richtlijnen baseren zich op deze indirecte informatie om aanbevelingen te doen.

In het geval de informatie uit deze studies met een niet 100% hypertensieve populatie nuttig kan zijn, wordt deze kort vermeld en worden de voornaamste resultaten weergegeven, maar deze studies worden niet in detail besproken aangezien zij buiten het bestek van deze literatuurstudie vallen.

De criteria om deze studies te rapporteren zijn als volgt: RCT's die een gemengd hypertensieve/normotensieve populatie bestuderen, die een relevantie vergelijking bestuderen in een relevante hoogrisico subgroep en die gegevens rapporteren over de subgroep van hypertensieve patiënten. Dit kan (en zal) geen volledige lijst zijn van alle studies in deze gemengde populatie, maar de bibliografiegroep kan de lezer hierdoor toch een idee geven waarom richtlijnen een bepaald antihypertensivum gebruiken bij een bepaalde aandoening.

6.1.6. Hartfalen

De bibliografiegroep vond weinig tot geen studies in een hypertensieve populatie met hartfalen. Richtlijnen raden bepaalde geneesmiddelen aan (ACE-inhibitoren, sartanen, bèta-blokkers, diuretica,...) voor de behandeling van hypertensie bij hartfalen. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op:

- Studies in hypertensieve populaties zonder hartfalen, waarin het eindpunt 'optreden van hartfalen' wordt geëvalueerd (bijv. studies met diuretica).
- Studies met deze antihypertensiva bij patiënten met hartfalen, die niet noodzakelijk hypertensie hebben. Dit zijn dus studies over geneesmiddelen die de prognose van hartfalen verbeteren (morbiditeit-mortaliteit).

De behandeling van hartfalen is complex en vereist een eigen, specifiek onderzoek. Omdat deze literatuurstudie geen analyse is van de behandeling van hartfalen, maar zich eerder focust op hypertensie, zou het bespreken van deze studies ons te ver leiden.

6.2. Vergelijkingen

6.2.1. Streefbloeddruk

De bibliografiegroep heeft studies geïnccludeerd die de streefbloeddruk op verschillende manieren evalueren.

Sommige studies vergeleken rechtstreeks twee verschillende streefwaarden, door de deelnemers te randomiseren naar verschillende streefwaarden (bijv. < 140 mmHg versus < 130 mmHg), ongeacht de bloeddrukwaarde die de deelnemers in de studie werkelijk behaalden. Niet enkel de keuze van de streefbloeddrukwaarde, maar ook de verschillende behandelstrategieën die gebruikt worden om deze waarde te behalen (keuze van geneesmiddel, intensificatie door andere middelen toe te voegen of het ophogen van de dosis) kan de uitkomst beïnvloeden.

Sommige studies vergeleken het risico dat geassocieerd is met verschillende bloeddrukwaarden die daadwerkelijk werden behaald in de studie. Dit zijn vaak observationele studies of post hoc analyses van behaalde bloeddrukwaarden in RCT's. Observationele studies zijn gevoelig voor selectiebias en andere verstoringen. In het geval dat een RCT de bereikte bloeddruk bekijkt als eindpunt, eerder dan de toegewezen streefwaarde, kan de interpretatie ook misleidend zijn. Deze methode negeert de principes van randomisatie en intention-to-treat analyses. De cohort met de lagere bereikte bloeddruk kan een populatie vertegenwoordigen die bij aanvang verschilt (lagere startbloeddruk, betere therapietrouw, patiënten waarbij de bloeddruk makkelijker te verlagen is) van het cohort met de hogere bereikte bloeddruk (Arguedas 2013). Aangezien de studieomstandigheden niet altijd een accurate weergave zijn van de realiteit van de klinische praktijk, is het moeilijk om de gerapporteerde resultaten te extrapoleren naar alle patiënten, en is de klinische relevantie beperkt (Michiels 2014).

Sommige studies gebruikten een vaste streefwaarde voor de bloeddruk, maar vergeleken het risico geassocieerd aan behandeling versus geen behandeling. Deze kunnen ons geen informatie verschaffen of dit de ideale bloeddruk streefwaarde is, maar enkel of deze streefwaarde een veilige doelstelling is.

6.2.2. Opmerking over head-to-head trials

Uit NICE 2011:

“De meeste studies rapporteerden vergelijkingen van twee of meer geneesmiddelenklassen in elke behandelarm volgens een trapsgewijs toedieningsprotocol. In zulke gevallen wordt een initieel antihypertensivum toegediend, gevolgd door ofwel:

- Een verhoging van de dosis van het eerste antihypertensivum, en/of
- Het toevoegen van een tweede antihypertensivum indien de vooraf bepaalde bloeddruk niet wordt bereikt met enkel het eerste middel.

Alle resultaten moeten dus geïnterpreteerd worden als een aangetoonde werkzaamheid en tolerabiliteit van een antihypertensivum wanneer dit gebruikt wordt als de eerste stap in een breder bloeddrukverlagend regime.”

Het therapeutisch arsenaal tegen hypertensie is zeer uitgebreid, met verschillende klassen van geneesmiddelen en meerdere geneesmiddelen per klasse. De mogelijke combinaties voor head-to-head trials, waarbij één geneesmiddel wordt vergeleken met een ander, zijn talrijk, en nog talrijker wanneer twee middelen worden vergeleken. Er zijn echter weinig zulke studies. Er zijn dus verschillende rechtstreekse vergelijkingen tussen geneesmiddelen nog niet bestudeerd.

6.3. Eindpunten

Het Organisatiecomité vraagt dat de bibliografiegroep enkel relevante harde eindpunten rapporteert.

Harde eindpunten zijn bijvoorbeeld mortaliteit, CVA of myocardinfarct.

Een intermediair eindpunt is bijvoorbeeld bloeddrukverlaging.

Harde eindpunten zijn minder beïnvloedbaar door factoren zoals gebrek aan allocation concealment of inadequate randomisatie, of door de evaluator. Dit is belangrijk gezien sommige studies open label waren, of open label met geblindeerde evaluatie van de eindpunten.

6.3.1. Bloeddrukmetingen

Er zijn vele verschillende technieken om de bloeddruk te meten: bloeddrukmetingen in het artsenkabinet (auscultatoir of oscillometrisch), meting van de thuisbloeddruk, ambulante bloeddruk monitoring,... De gebruikte meettechniek kan de gemeten bloeddrukwaarden beïnvloeden, en kan een oorzaak zijn van heterogeniteit tussen studies.

De meeste studies baseerden zich op bloeddrukmeting in het kabinet van de arts, maar de bibliografiegroep rapporteert ook enkele studies waar aan thuismeting wordt gedaan.

6.3.2. Samengestelde eindpunten

Veel studies gebruikten samengestelde eindpunten om de grootte van de studiepopulatie of de opvolgingsduur te beperken.

In een bruikbaar samengesteld eindpunt zouden alle componenten van even groot belang moeten zijn voor de patiënt en het verwachte effect van de interventie zou gelijkaardig moeten zijn. Het is belangrijk dat dit samengesteld eindpunt duidelijk omschreven wordt in het protocol en niet wordt gewijzigd in de loop van de studie (Chevalier 2009a).

Er is veel heterogeniteit tussen de samengestelde eindpunten van de studies in dit rapport. De interpretatie dient met omzichtigheid te gebeuren, rekening houdend met de hierboven beschreven factoren.

6.3.3. Bijwerkingen

Veel studies rapporteerden bijwerkingen, of het verlaten van de studie omwille van bijwerkingen. De bijwerkingen die werden gerapporteerd waren sterk afhankelijk van de vergelijking en verschilden doorheen de vergelijkende studies. Ook werkten de meeste studies met additionele antihypertensiva of met een stapsgewijs regime om de streefbloeddruk te bereiken. De andere gebruikte geneesmiddelen (naast het bestudeerde studiegeneesmiddel) kunnen een invloed hebben op de gerapporteerde bijwerkingen.

6.4. Interpreteren van de resultaten

6.4.1. Statistisch significant - klinisch relevant

Een RCT wordt vooral uitgevoerd om na te gaan of een behandeling statistisch significant beter is dan een vergelijkingsproduct (placebo of andere behandeling).

Sommige verschillen kunnen statistisch significant zijn als gevolg van een groot aantal patiënten, maar de klinische relevantie kan beperkt zijn. (Willenheimer 2001, Chevalier 2009b) Als het absolute risico zeer weinig daalt, zal het twijfelachtig zijn of de behandeling klinisch betekenisvolle resultaten zal opleveren bij een gegeven patiënt.

Het is moeilijk een cut-offwaarde voor klinische relevantie te bepalen. Dat hangt af van de ernst van de aandoening die men wil voorkomen, en moet worden afgewogen tegen de risico's en de bijwerkingen van de behandeling. Bij het evalueren van de risico-batenverhouding moeten de grootte van het therapeutische effect, de bijwerkingen, de kosten van de behandeling (en de keuzes van de maatschappij) worden geëvalueerd en moet ook rekening worden gehouden met het

fenomeen van medicalisering van een vrij gezonde populatie. Veel van die factoren zijn niet goed onderzocht of zijn moeilijk te meten.

Bij het ramen van de klinische relevantie van de behandeling moet ook rekening worden gehouden met de algemene toepasbaarheid van de resultaten van de studie

- Is de studiepopulatie representatief voor de patiënt die we willen behandelen?
- In hoeverre vormt een studie die enkele jaren duurt, een goede weerspiegeling van een levenslange behandeling?
- Is de therapietrouw in de algemene populatie vergelijkbaar met de therapietrouw in de studie?

6.4.2. Observationele studies

Voor de evaluatie van bloeddrukdrempel- en streefwaarden heeft de bibliografiegroep de resultaten van observationele studies mee in beschouwing genomen.

Een observationele studie kan geen oorzakelijk verband bewijzen, maar kan alleen een associatie aantonen tussen het gebruik van een geneesmiddel en een specifieke uitkomstmaat. De bewijskracht van observationele studies (in de GRADE-methode) is per definitie laag, hoewel die bewijskracht volgens bepaalde regels kan worden verhoogd of verlaagd.

6.4.3. Post-hoc analyses

Voor bepaalde populaties waren de beschikbare studies van zeer slechte kwaliteit: merendeels post-hoc subgroep analyses. Deze garanderen niet dat randomisatie bewaard is en groepen groot genoeg zijn om een effect te detecteren.

Enkele vooraf gedefinieerde subgroepanalyses werden gevonden, maar hierbij gebeurde er geen correctie voor het gebruik van meerdere vergelijkingen. Voorzichtigheid is geboden voor de interpretatie van deze analyses, omdat hoe meer subgroepanalyses uitgevoerd worden, hoe groter de kans is dat het gevonden resultaat veroorzaakt wordt door toeval (Chevalier 2006, Chevalier 2010).

7. Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie

(Van de Casteele 2015)

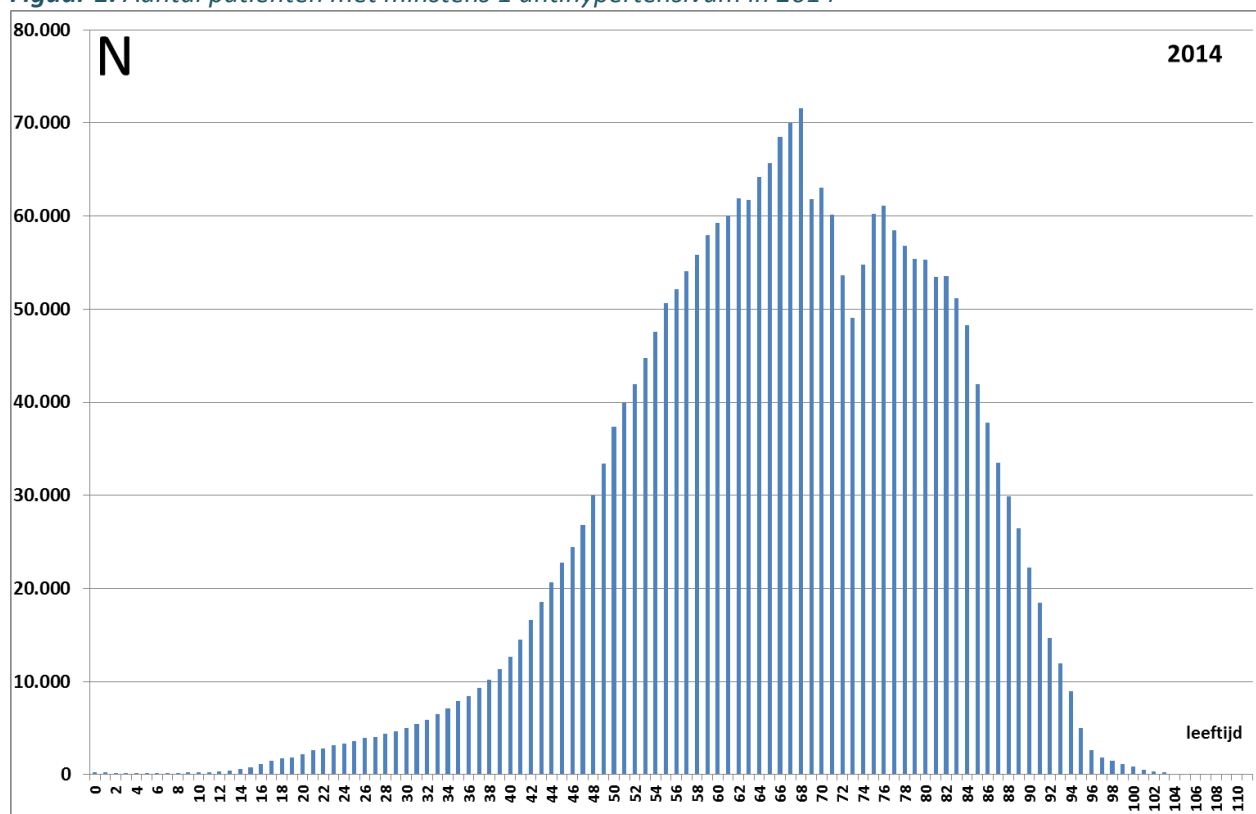
Vooreerst dient duidelijk te zijn dat het gebruik van antihypertensiva zoals hieronder voorgesteld, ruimer gaat dan de behandeling van patiënten met arteriële hypertensie. De verbruikscijfers slaan immers op alle indicaties van deze farmaca: angor pectoris, chronisch hartfalen, portale hypertensie, diabetische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

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

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

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

Figuur 1. Aantal patiënten met minstens 1 antihypertensivum in 2014



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



§ 1 De klassen der antihypertensiva

Bèta-blokkers

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

Tabel 1. RIZIV-uitgaven en aantallen patiënten voor de bèta-blokkers

| | RIZIV-uitgaven (€) | | | Aantal patiënten (N) | | |
|---|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|------------------|------------------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2012 | 2013 | 2014 |
| <u>mono</u> | 58.543.400 | 56.758.199 | 54.583.070 | 1.252.883 | 1.294.247 | 1.298.827 |
| <i>bisoprolol</i> ² | 26.447.115 | 26.068.755 | 25.551.449 | 673.836 | 695.746 | 723.339 |
| <i>nebivolol</i> ³ | 9.782.173 | 9.687.425 | 9.876.088 | 182.933 | 191.464 | 198.847 |
| <i>propranolol</i> ⁴ | 4.650.038 | 4.656.780 | 3.906.447 | 138.538 | 138.767 | 133.149 |
| overige | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| <u>combi</u> | 14.973.177 | 15.026.384 | 14.309.283 | 283.095 | 279.834 | 273.612 |
| <i>bisoprolol</i> + <i>thiazide</i> ⁵ | 8.567.662 | 8.353.804 | 8.005.019 | 195.157 | 191.236 | 185.642 |
| overige | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| <u>totaal</u> | <u>73.516.577</u> | <u>71.784.583</u> | <u>68.892.353</u> | <u>1.519.430</u> | <u>1.529.919</u> | <u>1.530.274</u> |

Calciumantagonisten

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

Tabel 2. RIZIV-uitgaven en aantallen patiënten voor de calciumantagonisten

| | RIZIV-uitgaven (€) | | | Aantal patiënten (N) | | |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------|----------------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2012 | 2013 | 2014 |
| <i>amlodipine</i> ⁶ | 18.669.887 | 14.673.912 | 12.041.167 | 300.462 | 295.815 | 289.523 |
| <i>lercanidipine</i> ⁷ | 5.958.971 | 5.670.847 | 5.288.589 | 87.103 | 93.133 | 96.730 |
| <i>barnidipine</i> ⁸ | 8.531.086 | 8.670.537 | 8.888.474 | 64.021 | 65.575 | 67.889 |
| overige | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| <u>totaal</u> | <u>44.863.090</u> | <u>39.672.615</u> | <u>36.022.460</u> | <u>579.696</u> | <u>574.666</u> | <u>567.050</u> |

² EMCONCOR, ISOTEN en generieken van bisoprolol

³ NOBITEN en generieken van nebivolol

⁴ INDERAL en generieken van propranolol

⁵ EMCORETIC, MAXOTEN en generieke combinaties

⁶ AMLOR en generieken van amlodipine

⁷ ZANIDIP en generieken

⁸ VASEXTEN

**Diuretica**

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

Tabel 3. RIZIV-uitgaven en aantallen patiënten voor de diuretica

| | RIZIV-uitgaven (€) | | | Aantal patiënten (N) | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------|----------------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2012 | 2013 | 2014 |
| mono | | | | | | |
| <i>furosemide</i> ⁹ | 4.423.540 | 4.237.682 | 4.112.278 | 206.216 | 197.346 | 192.508 |
| <i>bumetanide</i> ¹⁰ | 7.262.401 | 7.358.941 | 7.834.377 | 145.574 | 151.032 | 159.057 |
| <i>spironolacton</i> ¹¹ | 6.214.666 | 6.202.243 | 6.182.566 | 153.585 | 152.374 | 152.633 |
| <i>overige</i> | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| combi | 5.464.175 | 5.148.123 | 4.961.384 | 179.717 | 170.495 | 162.876 |
| <i>altizide+</i> <i>spironolacton</i> ¹² | 4.077.596 | 3.957.067 | 3.911.732 | 121.682 | 117.659 | 115.038 |
| <i>overige</i> | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| totaal | <u>27.400.434</u> | <u>26.770.514</u> | <u>26.711.603</u> | <u>677.042</u> | <u>659.929</u> | <u>649.853</u> |

ACE-inhibitoren

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

Tabel 4. RIZIV-uitgaven en aantallen patiënten voor de ACE-inhibitoren

| | RIZIV-uitgaven (€) | | | Aantal patiënten (N) | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------|---------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2012 | 2013 | 2014 |
| mono | | | | | | |
| <i>perindopril</i> ¹³ | 42.284.427 | 38.963.979 | 37.018.726 | 598.354 | 589.790 | 581.437 |
| <i>lisinopril</i> ¹⁴ | 18.864.550 | 18.251.892 | 18.378.001 | 256.164 | 268.995 | 278.307 |
| <i>ramipril</i> ¹⁵ | 9.634.117 | 8.426.428 | 7.522.366 | 169.138 | 160.326 | 151.472 |
| <i>overige</i> | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| combi | 30.020.053 | 33.070.943 | 35.236.053 | 281.138 | 302.184 | 319.235 |
| <i>perindopril</i> <i>+amlodipine</i> ¹⁶ | 14.624.846 | 17.428.648 | 19.679.353 | 83.451 | 99.344 | 111.317 |
| <i>perindopril</i> <i>+thiazide</i> ¹⁷ | 6.933.383 | 7.841.436 | 8.129.166 | 89.100 | 98.559 | 107.429 |
| <i>lisinopril</i> <i>+thiazide</i> ¹⁸ | 4.588.770 | 4.027.326 | 3.604.687 | 67.852 | 64.379 | 60.603 |
| <i>overige</i> | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| totaal | <u>72.304.480</u> | <u>72.034.922</u> | <u>72.254.779</u> | ... | ... | ... |

⁹ LASIX en generieken van furosemide¹⁰ BURINEX¹¹ ALDACTONE en generieken van spironolacton¹² ALDACTAZINE¹³ COVERSYL en generieken van perindopril¹⁴ ZESTRIL en generieken van lisinopril¹⁵ TRITACE en generieken van ramipril¹⁶ COVERAM¹⁷ COVERSYL PLUS, PRETERAX en generieken van perindopril+indapamide¹⁸ ZESTORETIC en generieken van lisinopril+hydrochloorthiazide

**Sartanen**

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

Tabel 5. RIZIV-uitgaven en aantallen patiënten voor de sartanen

| | RIZIV-uitgaven (€) | | | Aantal patiënten (N) | | |
|---|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------|---------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2012 | 2013 | 2014 |
| mono | 43.934.245 | 34.871.659 | 27.500.953 | 289.376 | 292.700 | 298.914 |
| losartan ¹⁹ | 8.123.506 | 7.831.741 | 6.334.525 | 91.964 | 97.742 | 101.873 |
| olmesartan ²⁰ | 8.011.256 | 8.231.004 | 8.385.591 | 46.885 | 47.854 | 48.514 |
| valsartan ²¹ | 4.531.890 | 3.527.999 | 2.863.172 | 38.041 | 39.574 | 41.374 |
| overige | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| combi | 56.339.880 | 55.569.856 | 46.528.126 | 264.469 | 271.973 | 276.880 |
| losartan +thiazide ²² | 4.624.207 | 4.257.651 | 3.151.514 | 45.085 | 46.651 | 47.654 |
| olmesartan +amlodipine ²³ | 7.992.783 | 8.466.067 | 8.781.878 | 32.410 | 33.816 | 34.877 |
| olmesartan +thiazide ²⁴ | 4.644.912 | 5.042.445 | 5.291.294 | 27.606 | 29.173 | 30.079 |
| overige | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| totaal | <u>100.274.125</u> | <u>90.441.515</u> | <u>74.029.079</u> | | | |

Renine-inhibitoren**Tabel 6.** RIZIV-uitgaven en aantallen patiënten voor de renine-inhibitoren

| | RIZIV-uitgaven (€) | | | Aantal patiënten (N) | | |
|--------------------------------------|--------------------|------------------|------------------|----------------------|---------------|--------------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2012 | 2013 | 2014 |
| mono | | | | | | |
| aliskiren ²⁵ | 2.636.513 | 2.078.250 | 1.723.737 | 10.802 | 8.111 | 6.656 |
| combi | | | | | | |
| aliskiren +thiazide ²⁶ | 931.928 | 835.405 | 745.477 | 3.843 | 3.308 | 2.914 |
| totaal | <u>3.568.441</u> | <u>2.913.655</u> | <u>2.469.215</u> | <u>14.038</u> | <u>10.982</u> | <u>9.267</u> |

¹⁹ COZAAR, LOORTAN en generieken van losartan

²⁰ BELSAR, OLMETEC en generiekenn van losartan

²¹ DIOVANE en generieken van valsartan

²² LOORTAN PLUS en generieken van losartan+hydrochloorthiazide

²³ FORZATEN en SEVIKAR

²⁴ BELSAR PLUS en OLMETEC PLUS

²⁵ RASILEZ

²⁶ RASILEZ HCT

Alfa-blokkers

Tabel 7. RIZIV-uitgaven en aantallen patiënten per jaar behandeld met alfa-blokkers

| | RIZIV-uitgaven (€) | | | Aantal patiënten (N) | | |
|-------------------------|--------------------|---------|---------|----------------------|-------|-------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2012 | 2013 | 2014 |
| prazosine ²⁷ | 284.956 | 265.981 | 251.164 | 4.337 | 4.114 | 3.925 |

Centraal werkende antihypertensiva

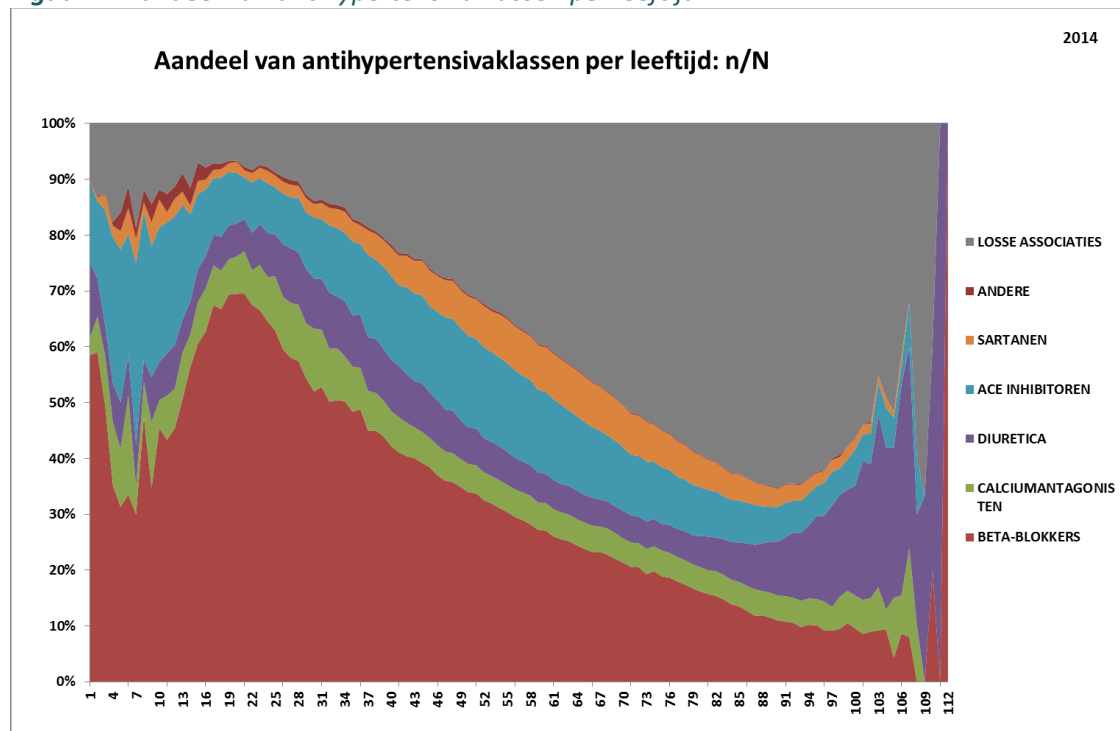
Tabel 8. RIZIV-uitgaven en aantallen patiënten voor de centraal werkende antihypertensiva

| | RIZIV-uitgaven (€) | | | Aantal patiënten (N) | | |
|--------------------------|--------------------|------------------|------------------|----------------------|---------------|---------------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2012 | 2013 | 2014 |
| clonidine ²⁸ | 332.228 | 318.747 | 306.147 | 9.435 | 9.351 | 9.103 |
| moxonidine ²⁹ | 4.995.203 | 4.957.634 | 4.826.556 | 70.667 | 70.494 | 70.784 |
| totaal | 5.327.432 | 5.276.381 | 5.132.702 | 79.295 | 79.056 | 79.103 |

§ 2 Aandeel van antihypertensivaklassen per leeftijd

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

Figuur 2. Aandeel van antihypertensivaklassen per leeftijd



²⁷ MINIPRESS

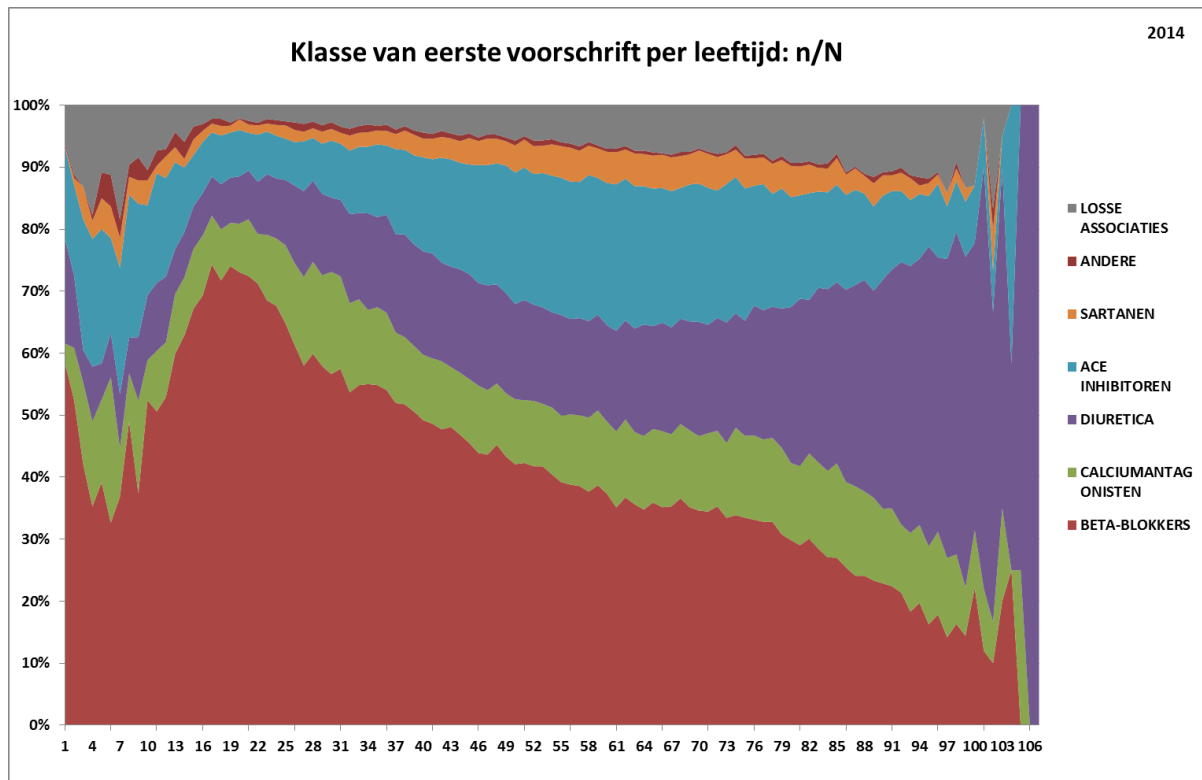
²⁸ CATAPRESSAN

²⁹ MOXON en generieken van moxonidine

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

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

Figuur 3. Klasse van eerste voorschrift per leeftijd



§ 4 Inschatting van dagkost voor het RIZIV per klasse

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

Tabel 9. RIZIV-dagkost (in €) van de verschillende klassen van antihypertensiva

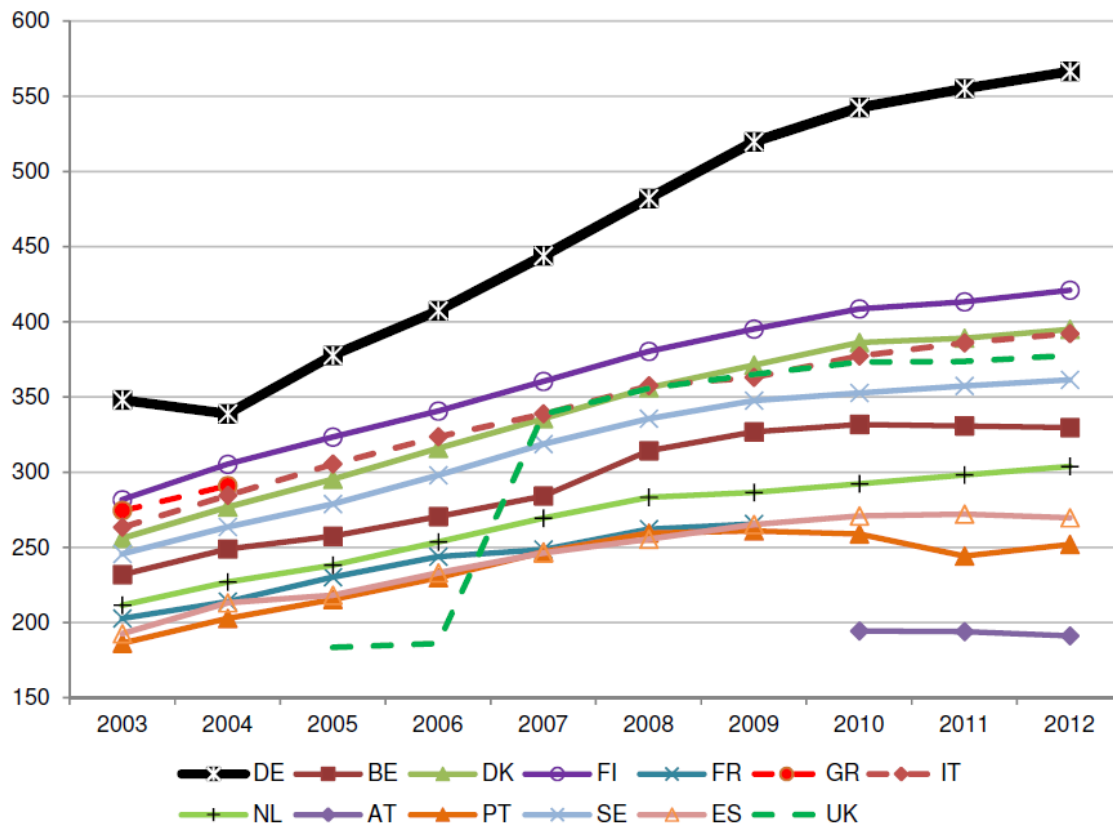
| Klasse antihypertensivum | molecule | RIZIV-dagkost in € (op basis van DDD) |
|------------------------------------|---------------|---|
| Bèta-blokkers | | Bereik: 0,18 à 0,66 Gewogen gemiddelde: 0,24 |
| <i>meest voorgeschreven</i> | bisoprolol | 0,25 |
| | nevigolol | 0,20 |
| | propranolol | 0,27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

§ 5 Vergelijking van Belgisch gebruik antihypertensiva met enkele landen (Busse 2015)

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

Figuur 4. Vergelijking van gebruik antihypertensiva in verschillende Europese landen

Abbildung 2.8 Antihypertensiva (DDD pro 1000 Einwohner pro Tag)



©Universitätsverlag der Technischen Universität Berlin

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



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 5 november 2015 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Diagnose

Welke technieken zijn gevalideerd voor het meten van de bloeddruk en welke diagnostische normen en drempels worden gehanteerd voor deze metingen?

1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In de richtlijn voor hypertensie 2015 van het CHEP (Canadian Hypertension Education Program) worden verschillende drempels vastgelegd voor de diagnose van hypertensie, afhankelijk van de meettechniek:

Om de bloeddruk te evalueren kunnen vier methoden worden gebruikt:

- Office blood pressure measurement (OBPM) (bloeddrukmeting in de spreekkamer): Een elektronische (oscillometrische) bloeddrukmeting aan de bovenarm is te verkiezen boven een meting door auscultatie (Grade C) (tenzij anders wordt gespecificeerd, verwijst OBPM in de CHEP-richtlijn naar elektronische [oscillometrische] bloeddrukmeting). Bij een spreekkamerbloeddrukmeting op conventionele wijze is een systolische bloeddruk (SBD) ≥ 140 mmHg of een diastolische bloeddruk (DBD) ≥ 90 mmHg hoog en is een SBD tussen 130 en 139 mmHg en/of een DBD tussen 85 en 89 mmHg hoog-normaal (Grade C).
- Automated office blood pressure (AOBP) (geautomatiseerde bloeddrukmeting in de spreekkamer): Bij een AOBP is een SBD ≥ 135 mmHg of een DBD ≥ 85 mmHg hoog (Grade D).
- Ambulatory blood pressure measurement (ABPM) (ambulante bloeddrukmeting): Bij een ABPM kunnen patiënten als hypertensief worden gediagnosticeerd wanneer hun gemiddelde SBD overdag ≥ 135 mmHg is of hun DBD ≥ 85 mmHg of wanneer hun gemiddelde 24-uurs SBD ≥ 130 mmHg is of hun DBD ≥ 80 mmHg (Grade C).
- Home blood pressure measurement (HBPM) (thuisbloeddrukmeting): Patiënten kunnen als hypertensief worden gediagnosticeerd wanneer hun gemiddelde SBD ≥ 135 mmHg is of hun DBD ≥ 85 mmHg (Grade C). Wanneer het resultaat van de OBPM hoog is en dat van de gemiddelde thuisbloeddruk $< 135/85$ mmHg, is het raadzaam om ofwel de thuismeting te herhalen om te bevestigen dat de thuisbloeddruk $< 135/85$ mmHg is of een 24-uurs ABPM uit te voeren om te bevestigen dat de gemiddelde 24-uurs ABPM $< 130/80$ mmHg is en de gemiddelde ABPM overdag $< 135/85$ mmHg alvorens de diagnose te stellen dat het om wittejassenhypertensie gaat (Grade D).

Verschillende richtlijnen hanteren licht van elkaar verschillende definities van hypertensie en normale bloeddruk. Sommige gebruikten slechts twee categorieën, andere tot zeven, om het spectrum van bloeddrukwaarden in op te delen. De meeste richtlijnen definiëren hypertensie als $\geq 140/90$ mmHg, gemeten op de praktijk. Met uitzondering van CHEP, werden door de richtlijnen geen niveaus van bewijskracht voorzien voor deze definities.

**Tabel 10.** Summary of categories of blood pressure values, as defined by selected guidelines

| Definition of hypertension | | | | |
|----------------------------|--------------------------------|--|--------|---|
| Guideline | Category | Systolic (mmHg) | | Diastolic (mmHg) |
| CHEP | High-normal | 130-139 (OBPM) | And/or | 85-89 (OBPM) |
| | High (hypertensive) | ≥140 (OBPM) ≥135 (AOBP, ABPM, HBPM) ≥130 (ABPM24h) | And/or | ≥90 (OBPM) ≥85 (AOBP, ABPM, HBPM) ≥80 (ABPM24h) |
| Domus | Hypertension | ≥140 | And/or | ≥90 |
| | Severe hypertension | ≥180 | And/or | ≥110 |
| | Isolated systolic hypertension | ≥140 | And | <90 |
| ESH/ESC | Optimal | <120 | And | <80 |
| | Normal | 120-129 | And/or | 80-84 |
| | High normal | 130-139 | And/or | 85-89 |
| | Grade 1 hypertension | 140-159 | And/or | 90-99 |
| | Grade 2 hypertension | 160-179 | And/or | 100-109 |
| | Grade 3 hypertension | ≥180 | And/or | ≥110 |
| | Isolated systolic hypertension | ≥140 | And | <90 |
| JNC-8 | Hypertension | ≥140 | And/or | ≥90 |
| NICE | Grade 1 hypertension | 140-159 | And/or | 90-99 |
| | Grade 2 hypertension | ≥160 | And/or | 100 |

OBPM= Office blood pressure measurement; AOBP= Automated office blood pressure; ABPM= Ambulatory blood pressure measurement; HBPM= Home blood pressure measurement; ABPM24h= 24-hour ambulatory blood pressure measurement

1.1.2. Wat zeggen de studies?

Er werd geen studie uitgevoerd door de bibliografiegroep.

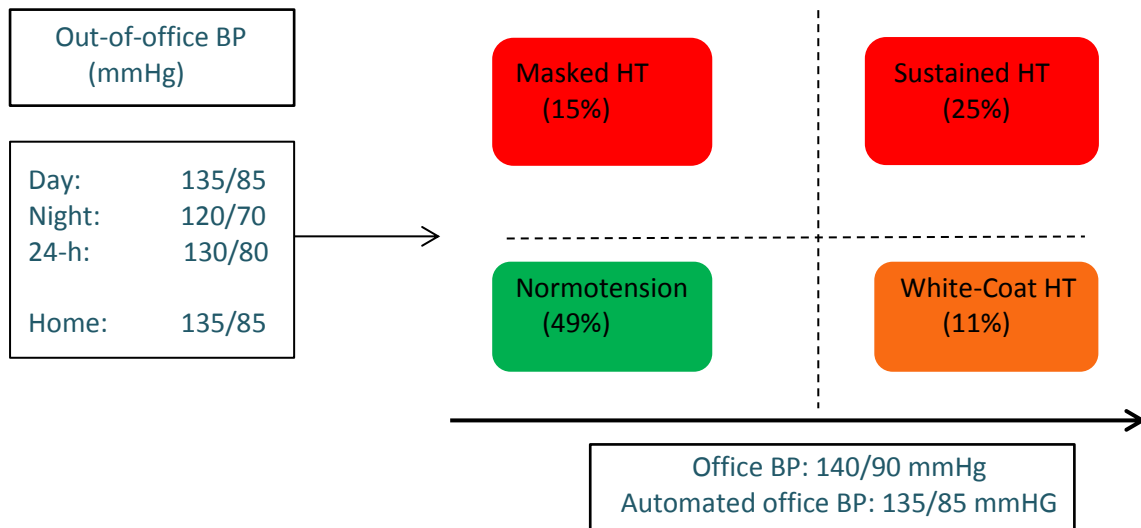
1.2. Wat zegt de deskundige? (Staessen 2015)

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen voor de behandeling van hypertensie start onvermijdelijk met een accurate meting van de bloeddruk. In event-gestuurde studies wordt overduidelijk aangetoond dat een bloeddrukmeting buiten de praktijkkamer een eerste vereiste is voor risicostratificatie en om te bepalen of het nodig is een behandeling met antihypertensiva te starten of aan te passen. Een 24-uurs ambulante monitoring is de state-of-the-art voor bloeddrukmeting en biedt een oplossing voor verschillende problemen waarvoor thuisbloeddrukmeting geen oplossing is, zoals het betrouwbaar diagnosticeren van nachtelijke hypertensie (de bloeddruk tijdens de slaap heeft de beste voorspellende waarde voor negatieve cardiovasculaire resultaten), hypotensie, of gemaskeerde hypertensie, een toestand die 15% van de algemene populaties treft en een risico met zich meebrengt dat even groot is als dat van een hypertensie die zowel binnen als buiten de praktijkkamer wordt vastgesteld. Bovendien is een 24-uurs ambulante bloeddrukmeting kostenefficiënt. Zorgverleners moeten bijgevolg de toegang tot deze techniek zowel in de eerstelijnszorg als in de gespecialiseerde zorg vergemakkelijken. Voorts ondersteunen resultaatgestuurde criteria unieke bloeddrukdrempelwaarden die zowel bij mannen als bij vrouwen en in alle leeftijdsgroepen toegepast kunnen worden. Deze drempelwaarden kunnen voor hoogrisicopatiënten met 10 mmHg voor de systolische druk en 5 mmHg voor de diastolische druk worden verlaagd. Bij hoogbejaarden zou men bij gebrek aan sterke bewijzen dat een behandeling nuttiger is dan observatie, terughoudend moeten zijn bij het nemen van beslissingen over een



behandeling. De conclusie is dat indien men de strijd wil aangaan tegen hypertensie, wereldwijd de belangrijkste cardiovasculaire doodsoorzaak, een accurate meting van de bloeddruk nodig is voor de diagnose en de behandeling. Dat is niet mogelijk zonder ambulante monitoring. Unieke bloeddrukdoelstellingen kunnen klinici die geconfronteerd worden met een toevloed van voorgestelde bloeddrukdrempelwaarden helpen om door de bomen het bos te zien.

Figuur 5. Masked Hypertension (MH) Cross-classification



HT = hypertensie; BP= Blood pressure

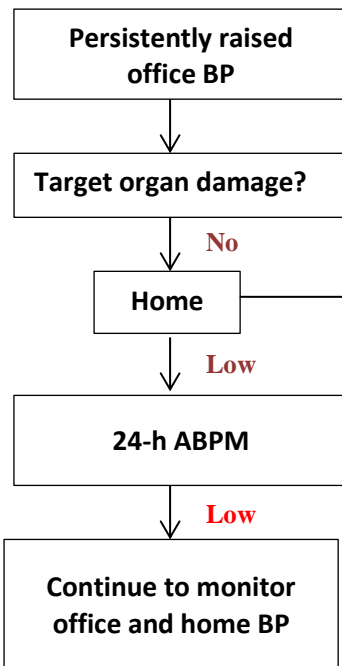
Tabel 11. Risicofactoren voor gemaskeerde hypertensie (MH)

| MH | Risicofactoren voor gemaskeerde hypertensie (Brguljan 2014) | | | | |
|---------------------------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Risicofactor | Odds | Sensitiviteit | Specificiteit | Misclassified |
| Pre-hypertensie | | 5,1 (4,3-6,0) | 82% | 53% | 42% |
| Leeftijd \geq 40 jaar | | 2,5 (2,1-2,9) | 79 | 39 | 53 |
| BMI \geq 25 kg/m ² | | 2,0 (1,8-2,3) | 64 | 56 | 42 |
| Alcohol | | 1,9 (1,7-2,2) | 60 | 52 | 43 |
| Diabetes | | 1,8 (1,3-2,4) | 6 | 96 | 21 |
| Roken | | 1,5 (1,3-1,7) | 39 | 70 | 36 |

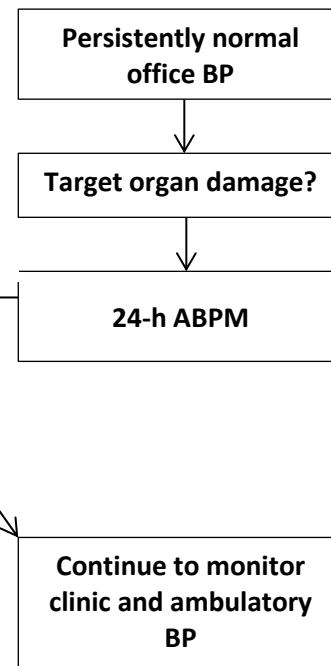


Figuur 6. Strategy of blood pressure monitoring (Staessen 2003)

White-coat hypertension (Isolated clinic hypertension)



Masked hypertension (Isolated clinic hypertension)



Conclusies

De meenaarhuisneembodschap van deze review is dat ambulante bloeddrukmonitoring de state-of-the-art techniek is inzake bloeddrukmeting en onmisbaar is voor de diagnose van hypertensie en voor de beslissing om een behandeling met antihypertensiva te starten of aan te passen. In een tijd waarin de kostprijs van het materiaal dat nodig is voor ambulante monitoring daalt, zouden zorgverleners een veralgemeende toegang tot deze state-of-the-art technologie zonder beperkingen van het aantal registraties moeten vergemakkelijken. De enige voorwaarde waaraan absoluut moet worden voldaan is dat artsen en verpleegkundigen, zowel in de eerstelijnszorg als in de gespecialiseerde zorg, kunnen aantonen dat ze de nodige vaardigheden hebben verworven om de principes te begrijpen van bloeddrukmeting, het aanbrengen van de cuff en het interpreteren van de resultaten van de ambulante bloeddrukmetingen. Thuisbloeddrukmeting is een interessante alternatieve aanpak, maar kan de ambulante monitoring niet vervangen. Eén zin vat alles goed samen: *“Als men de strijd wil aangaan tegen hypertensie, wereldwijd de belangrijkste cardiovasculaire doodsoorzaak, is een accurate bloeddrukmeting nodig voor de diagnose en de behandeling”*. Dat is gewoonweg niet mogelijk zonder ambulante bloeddrukmonitoring. Ten slotte kunnen unieke bloeddrukdoelstellingen klinici die geconfronteerd worden met een toevloed van voorgestelde bloeddrukdrempelwaarden helpen om door de bomen het bos te zien.

1.3. Wat besluit de jury?

De bloeddruk kan door middel van vier verschillende technieken gemeten worden:

- Bloeddrukmeting in de spreekkamer (Office blood pressure measurement (OBPM)): dit is de klassieke meting in het kabinet



- Geautomatiseerde bloeddrukmeting in de spreekkamer (Automated office blood pressure (AOBP)): dit is een herhaalde elektronische meting gedurende een langere periode in een rustige kamer waar de patiënt alleen zit
- Thuisbloeddrukmeting (Home blood pressure measurement (HBPM)): regelmatige metingen thuis, door de patiënt zelf en met een elektronische bloeddrukmeter
- Ambulante bloeddrukmeting (Ambulatory blood pressure measurement (ABPM)): niet-invasieve methode om 24-uurs bloeddrukregistraties te verkrijgen terwijl de patiënt in zijn eigen omgeving verblijft

Om op een correcte manier de bloeddruk te meten (OBPM), verwijst de jury naar het verslag van een voorgaande consensusvergadering en naar de richtlijn van de Domus Medica.

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_19991026.pdf p.11

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

<http://www.domusmedica.be/documentatie/downloads/praktijkdocumenten/richtlijnen/701-hypertensie-1/file.html> p.343

Tabel 1: Richtlijnen voor het meten van de bloeddruk op conventionele wijze. Dertig minuten vóór de meting mag de patiënt niet roken of koffiedrinken. Vóór de meting brengt de patiënt minstens vijf minuten door in een rustige omgeving. De patiënt zit op een stoel; de arm is ontbloot en ontspannen. De elleboog is gebogen, de manchet op harthoogte. Zoek eerst aan beide armen het bloeddrukverschil. Bedraagt deze meer dan 10 mmHg, gebruik dan daarna steeds de arm met de hoogste bloeddruk. De manchet is van gepaste grootte. Het opblaasbare gedeelte is 13 à 15 cm breed en 30 à 35 cm lang. De oppervlakte bedekt minstens 80% van de bovenarm. Langzame deflatie van de manchet: 2 mmHg per seconde. Verricht minstens twee metingen in een periode van ten minste drie minuten en bereken de gemiddelde waarde. De systolische bloeddruk wordt afgelezen bij de eerste Korotkoff-tonen (fase I) en de diastolische bloeddruk bij het verdwijnen van de tonen (fase V). Zoek eerst naar de grootteorde van de systolische bloeddruk door palpatie van de radialispols. Bij bejaarden wordt ook altijd in staande houding gemeten om orthostatische hypotensie uit te sluiten.

Een elektronische (oscillometrische) bloeddrukmeting aan de bovenarm is te verkiezen boven auscultatie (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

Bij verhoogde bloeddruk tijdens een meting in de spreekkamer (OBPM en AOBP) is een bijkomende bevestiging door middel van thuisbloeddrukmeting (HBPM) door de patiënt zelf en met een elektronische bloeddrukmeter aangewezen om wittejassenhypertensie uit te sluiten. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Bij vaststelling van normale tensies door middel van OBPM, AOBP of HBPM kan, bij sterk verhoogd cardiovasculair risico en/of orgaanschade (zoals bijv. linkerventrikelhypertrofie), ABPM overwogen worden voor vaststelling van eventuele gemaskeerde hypertensie. (*expert opinion, zwakke aanbeveling*)



De jury stelt vast dat er over de behandeling van gemaskeerde hypertensie geen evidentie bestaat gebaseerd op RCT's op klinische eindpunten en dat ABPM in België niet terugbetaald wordt.

Wat de diagnostische normen en drempels betreft die gehanteerd worden voor deze metingen, sluit de jury zich aan bij de conclusie van de literatuurstudie betreffende de definitie van hypertensie: Verschillende richtlijnen hanteren licht van elkaar verschillende definities van hypertensie en normale bloeddruk. Sommige gebruikten slechts twee categorieën, andere tot zeven, om het spectrum van bloeddrukwaarden in op te delen. **De meeste richtlijnen definiëren hypertensie als een bloeddrukwaarde $\geq 140/90$ mmHg, gemeten op de praktijk. - De jury sluit zich aan bij deze definitie.** - Met uitzondering van CHEP, werden door de richtlijnen geen niveaus van bewijskracht voorzien voor deze definities.

Betreffende de 'normaalwaarden' voor HBPM en ABPM vindt de jury in het hele dossier alleen waarden in de CHEP-richtlijn en bij de deskundige (Staessen), die beide volgende waarden aanhalen: voor HBPM $<135/85$ mmHg en voor ABPM $<130/80$ mmHg (gemiddelde over 24 uur). Alle andere richtlijnen spreken zich niet uit.



2. Niet-medicamenteuze behandeling

Welke niet-medicamenteuze maatregelen (zoals levenshygiëne, consumptie van zout, gewicht...) kunnen worden aanbevolen voor de preventie en de behandeling van arteriële hypertensie?

2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er zijn geen literatuurgegevens beschikbaar.

2.2. Wat zegt de deskundige? (Krzyszinski 2015)

2.2.1. Inleiding

Arteriële hypertensie treft ongeveer een vierde van de algemene populatie en is een pathologische aandoening die een risico op hospitalisatie, op cardiovasculaire en renale complicaties en een verhoogde globale mortaliteit met zich meebrengt.

De behandeling omvat antihypertensiva, maar volgens de internationale richtlijnen voor de behandeling van arteriële hypertensie vormen hygiëno-diëtische maatregelen de basis van de tenlasteneming van hypertensieve patiënten (ESH/ESC 2013).

Dit overzicht tracht een antwoord te bieden op de volgende vraag: welke niet-medicamenteuze maatregelen moeten op het vlak van de preventie en de behandeling van arteriële hypertensie worden aanbevolen?

Uit de lezing van de literatuur blijkt dat 5 factoren voldoen aan die criteria die steunen op vele overeenstemmende observationele en interventionele studies en op fysiopathologische gegevens die mogelijke mechanismen voor de vastgestelde fenomenen leveren.

De volgende factoren zullen achtereenvolgens worden besproken: de effecten van gewichtsverlies door een dieet, van lichaamsbeweging, van de beperking van de inname van natrium via de voeding, van de verhoogde inname van kalium via de voeding en van de vermindering van de alcoholconsumptie. De wetenschappelijke bewijzen voor andere mogelijke factoren die individueel in aanmerking worden genomen, zoals omgaan met stress, de vermindering van de koffieconsumptie, de toename van de consumptie van thee, look, voedingsvezels, calcium of magnesium, zijn tot nu toe ontoereikend en zullen in dit overzicht niet aan bod komen. Dat geldt ook voor roken, een acute hypertensiefactor en welbekende oorzaak van vasculaire aandoeningen en ernstigere hypertensie. Stoppen met roken is inderdaad een van de absoluut noodzakelijke maatregelen.

Wij zullen eerst trachten om voor elke voedingsparameter of individueel gewijzigde levensstijl het werkingsmechanisme vast te stellen, alsook de doeltreffendheid ervan voor de verlaging van de arteriële bloeddruk, en de aanbevelingen die op dat vlak aan een hypertensieve patiënt moeten worden voorgesteld.

Vervolgens zullen we proberen na te gaan of de gelijktijdige toepassing van meerdere hygiëno-diëtische maatregelen een toegevoegd effect heeft voor de verlaging van de arteriële bloeddruk.

Tot slot zal er dieper worden ingegaan op de mogelijkheid dat die maatregelen de ontwikkeling van arteriële hypertensie kunnen voorkomen, meer bepaald in risicogezinnen of voor arteriële bloeddrukkniveaus die zich op de grens bevinden van de definitie van arteriële hypertensie.



2.2.2. Arteriële hypertensie, overgewicht en obesitas

2.2.2.1. De prevalentie van arteriële hypertensie volgens de body mass index (BMI, uitgedrukt in kg/m^2) is hoog en stijgt exponentieel met die BMI. Het verband tussen obesitas en hypertensie vertoont echter een grote individuele variabiliteit die te wijten is aan genetische factoren, hormonale factoren (verschil naargelang van het geslacht) of de vetverdeling. Het is bovendien geweten dat wanneer een obese persoon hypertensief wordt, de resistentie voor een medicamenteuze behandeling groter is.

2.2.2.2. Meerdere werkingsmechanismen verklaren het ontstaan van arteriële hypertensie bij overgewicht, meer bepaald de activering van het sympathisch zenuwstelsel en van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, de verandering van de endotheelfunctie, hyperinsulinisme, de toename van de leptineproductie. Dit leidt zowel tot vasoconstrictie, zout- en waterretentie, als tot een hoog hartminuutvolume, wat de ontwikkeling van arteriële hypertensie bevordert, met een verhoging van de cardiale pre- en afterloads. Die vorm van hypertensie is vooral frequent bij personen met viscerale obesitas.

2.2.2.3. Laten we nu enkele studies analyseren met betrekking tot het effect van gewichtsverlies op de arteriële bloeddruk.

2.2.2.3.1. Meta-analyse van 25 gerandomiseerde studies, die werden uitgevoerd tussen 1966 en 2002 en betrekking hadden op 4.874 deelnemers, waarvan de helft aan hypertensie leed; 25 % van al die patiënten werden behandeld met antihypertensiva. Uit dit werk bleek dat een gewichtsverlies van 1 kg gepaard ging met een daling van de systolische bloeddruk met 1,1 mmHg; de diastolische bloeddruk daalde met 0,9 mmHg. De gemiddelde duur van die studies bedroeg 35 weken, de uitersten waren 8 en 260 weken. De daling van de arteriële bloeddruk hing nauw samen met het gewichtsverlies, en die bloeddrukdaling was groter bij patiënten die met antihypertensiva werden behandeld. In deze meta-analyse was het aantal opgaves lager dan 5 %. Er was geen verschil in respons volgens de leeftijd (jonger of ouder dan 45 jaar) of het geslacht. Er moet worden opgemerkt dat het gewichtsverlies ofwel werd verkregen door alleen een dieet, ofwel door de stimulatie van lichaamsbeweging, ofwel door de combinatie van beide methodes. Vooral die combinatie leverde het beste resultaat op op het vlak van de daling van de arteriële bloeddruk (Neter 2003).

2.2.2.3.2. Die verhouding van 1 mmHg daling van de arteriële bloeddruk / 1 kg gewichtsverlies werd vooral vastgesteld in kortetermijnstudies. Wanneer men studies op langere termijn (meerdere maanden of zelfs jaren) bekijkt, dan stelt men vast dat die 1-op-1-verhouding wordt afgezwakt aangezien de daling van de arteriële bloeddruk vaak kleiner is. Bovendien zal het vastgestelde gewichtsverlies mettertijd ook eerder afnemen, met een progressieve terugkeer naar het oorspronkelijke gewicht. Dit verlies van effect op het gewicht is welbekend en brengt het probleem aan het licht dat de motivatie op lange termijn om die diëtische maatregelen te volgen, afneemt. In 2009 bleek uit een systematische studie van de literatuurgegevens inzake het langetermijneffect (minstens 2 jaar) van gewichtsverlies op de arteriële bloeddruk, dat bij obese personen met een BMI van $< 35 \text{ kg}/\text{m}^2$, met een leeftijd tussen 18 en 65 jaar, een toepassing van diëtische adviezen om gewicht te verliezen, gepaard ging met resultaten die varieerden naargelang van de studie: het gewichtsverschil kon gaan van -11 kg tot +4 kg, met een variatie van de systolische bloeddruk van -13 tot +6 mmHg en een variatie van de diastolische bloeddruk van -7 tot +2 mmHg.

2.2.2.3.3. In 2011 werd er een nieuw systematisch overzicht opgesteld van de studies over het effect van gewichtsverlies op arteriële hypertensie (Siebenhofer 2011). Uit deze analyse, op basis van 8 gerandomiseerde gecontroleerde studies met 2.100 hypertensieve obesitaspatiënten tussen 45 en 66 jaar oud, die 6 tot 36 maanden werden gevolgd, is gebleken dat het gewichtsverlies gepaard ging met een gemiddelde daling van de systolische bloeddruk met 4,5 mmHg (BI -7,2 tot -1,8) en van de diastolische bloeddruk met 3,2 mmHg (BI -4,8 tot -1,5) (deze gegevens werden enkel in 3 studies van



de acht vermeld) voor een gemiddeld gewichtsverlies van 4 kg dat in 5 studies werd vermeld (-4,8 tot -3,2 kg). Er waren geen studies over de morbi-mortaliteit en er was geen informatie beschikbaar over de nevenwerkingen van de diëtetiek.

2.2.2.3.4. Ook al wordt in de internationale richtlijnen voor de tenlasteneming van hypertensie systematisch aanbevolen om een gewichtsverlies na te streven bij een persoon met overgewicht of een obese persoon met arteriële hypertensie, toch vermelden zij niet de methode die moet worden gevolgd om daartoe te komen. De personen die erin slagen om gewicht te verliezen en dat effect op lange termijn kunnen behouden, ondervinden een bloeddrukverlagend effect dat bevorderlijk is voor de doeltreffendheid van de geneesmiddelen tegen hypertensie in vergelijking met de personen van wie het gewicht progressief naar een nieuwe toename evolueert. Om daarin te slagen, moet men waarschijnlijk een calorierestrictie combineren met lichaamsbeweging (Miller 2002).

2.2.3. Lichaamsbeweging en arteriële hypertensie

2.2.3.1. Het risico om arteriële hypertensie te ontwikkelen is groter bij patiënten met een sedentaire levensstijl, met of zonder overgewicht. Hoe beter de lichaamsconditie, hoe minder frequent arteriële hypertensie voorkomt (Huai 2013).

2.2.3.2. Bij een hypertensieve patiënt kan het bloeddrukniveau dalen bij een lichaamsbewegingsprogramma. De daling van de arteriële bloeddruk in rust is des te duidelijker wanneer er regelmatig aan lichaamsbeweging wordt gedaan. Wanneer er dagelijks aan lichaamsbeweging wordt gedaan, is de daling van de arteriële bloeddruk duidelijk groter dan wanneer er 3 keer/week aan lichaamsbeweging wordt gedaan, al is die laatste frequentie op zich doeltreffender om de arteriële bloeddruk te verlagen dan volledige sedentariteit.

2.2.3.3. Om de daling van de arteriële bloeddruk als gevolg van lichaamsbeweging te verklaren, moet er rekening worden gehouden met de daling van de perifere vasculaire resistenties door verbetering van de endotheelfunctie, en met de daling van de hartfrequentie. Naast die hemodynamische verbetering stelt men een daling vast van de insulineresistentie, van de triglyceriden, en een toename van het HDL-cholesterolgehalte.

2.2.3.4. Deze hemodynamische en metabole effecten worden voornamelijk opgemerkt wanneer er sport wordt beoefend volgens de dynamische aërobe methode, zoals duursport (snelwandelen, hardlopen, fietsen, zwemmen). Uit een meta-analyse (Cornelissen 2005) blijkt dat dit soort dynamische lichaamsbeweging de arteriële systolische bloeddruk bij een hypertensieve patiënt deed dalen met 6,9 mmHg en de arteriële diastolische bloeddruk met 4,9 mmHg. De daling van de arteriële bloeddruk hield verband met een vermindering van de adrenergische activiteit en van de activiteit van het renine-angiotensinesysteem. Ze ging gepaard met een daling van de hartslag in rust, een gewichtsverlies van 1,2 kg, een vermindering van de buikomtrek met 2,8 cm en een verbetering van de tekenen van insulineresistentie. Het effect leek gekoppeld te zijn aan de wekelijkse frequentie.

2.2.3.5. Het is nu welbekend dat lichaamsbeweging deel uitmaakt van de primaire en secundaire preventie van arteriële hypertensie. Het ideale voorschrift voor lichaamsbeweging is om deze indien mogelijk alle dagen van de week te beoefenen, met een gematigde intensiteit van 40 tot 60% van de zuurstofreserve. De duur van de dagelijkse lichaamsbeweging moet minstens 30 minuten bedragen, in één keer of gespreid over meerdere momenten van de dag. De voornaamste lichaamsbeweging zou een duursport moeten zijn, die wordt afgewisseld met zogenaamde weerstandsoefeningen die ook gecombineerd doeltreffend lijken te zijn.



2.2.4. Arteriële hypertensie en beperking van de natriuminname

2.2.4.1. Het verband tussen zout (NaCl) en de arteriële bloeddruk blijft controversieel, ondanks talrijke studies die sinds meer dan een eeuw over het thema zijn uitgevoerd. Die discussie tussen de voorstanders van een beperking van de natriuminname en hun tegenstanders vloeit enerzijds voort uit het voorstel van een beperking van de zoutinname bij de hele bevolking, wat volgens sommige tegenstanders van die maatregel het cardiovasculair risico dreigt te verhogen ten gevolge van endocriene en metabole responsen die ongunstig zijn voor de gezondheid; anderzijds is een deel van de verklaring voor die controverse het feit dat slechts bij sommige hypertensieve patiënten een zoutgevoeligheid bestaat, waardoor hun arterieel bloeddrukniveau aanzienlijk kan worden verlaagd bij een beperking van de natriuminname, in tegenstelling tot andere hypertensieve patiënten, bij wie de arteriële bloeddruk onveranderd blijft of zelfs stijgt bij die beperking van de zoutinname.

Er werden meerdere hypothesen naar voren geschoven, waaronder de hypothese dat hypertensieve patiënten een hyperactiviteit vertonen van de sympathische en renine-angiotensinesystemen. Die patiënten lijden ook vaak aan hyperurikemie en consumeren vrij weinig kalium. Dat leidt tot een renale vasoconstrictie die de uitscheiding van natrium doet dalen. Vervolgens treden er glomerulaire en tubulaire veranderingen op en ontstaat er een zoutgevoeligheid. Dat laatste wordt vooral opgemerkt bij ouderen en/of personen van het zwarte ras, bij zeer hypertensieve patiënten of personen die veel zout consumeren, en die zoutgevoeligheid neemt af bij een grotere consumptie van kalium, zoals onlangs is bevestigd (Mente 2014).

2.2.4.2. He en McGregor hebben in 2013 een overzicht opgesteld van de langetermijneffecten van een gematigde beperking van de zoutinname op de arteriële bloeddruk (He 2013). De doelstellingen van die meta-analyse bestonden erin om de effecten op lange termijn te testen van een gematigde beperking van de zoutinname op de arteriële bloeddruk, om een dosis/respons-curve op te stellen tussen de inname van natrium via de voeding en de arteriële bloeddruk, om opnieuw de tekenen trachten te zoeken voor zoutgevoeligheid (op basis van geslacht of ras) en om te testen of er nadelige metabole en endocriene effecten waren van de gematigde beperking van de natriuminname. Uit de voornaamste resultaten van die meta-analyse, die betrekking had op 34 studies met 3.230 deelnemers en waarvan de duur minstens 4 weken bedroeg, bleek dat een gemiddelde daling van het urinair natrium met 75 mmol/24 uur (-4,4 g zout) gepaard ging met een daling van de systolische arteriële bloeddruk met 4,2 mmHg (BI 5,2-3,2), en een daling van de diastolische arteriële bloeddruk met 2,1 mmHg (BI 2,7-1,4). Dit effect was meer uitgesproken bij hypertensieve personen dan bij normotensieve personen (respectievelijk -5,4/2,8 mmHg tegenover -2,4/1 mmHg). Aan de hand van een meta-regressie van die studies kon worden bevestigd dat ouderdom, het zwarte ras, het arteriële bloeddrukniveau en de amplitude van de wijzigingen van het urinair natrium op 24 uur tijd, duidelijk gekoppeld waren aan een grotere daling van de arteriële bloeddruk bij een beperking van de natriuminname. Wat de metabole gevolgen betreft, is er natuurlijk een lichte activering geweest van de renine-activiteit en een stijging van het aldosteronergehalte, alsook van de activiteit van het sympathisch stelsel, maar er is geen wijziging geweest op het vlak van de lipidenparameters, wat aldus de betrekkelijke metabole neutraliteit aantoont van deze gematigde beperking van de natriuminname. De beperking van de natriuminname verbetert bovendien de doeltreffendheid van de antihypertensiva.

2.2.4.3. Bovendien werd er, rekening houdende met de gegevens van de studie INTERSALT, een transversale studie die betrekking had op meer dan 10.000 personen van over heel de wereld van 20 tot 59 jaar oud, vastgesteld dat de stijging van de gemiddelde systolische bloeddruk tussen 25 en 55 jaar 10 mmHg meer bedroeg indien de dagelijkse inname van NaCl met 100 mmol (5,7 g) werd verhoogd (Intersalt Cooperative Research Group 1988).



2.2.4.4. In de huidige richtlijnen over de beperking van de zoutinname bij hypertensieve patiënten wordt aanbevolen om maximaal 6 g NaCl per dag in te nemen (100 mmol/dag). De voedingsindustrie moet inspanningen leveren om de toevoeging van zout in de bereiding van voedingsmiddelen te verminderen met 40%; de patiënt moet de inname van toegevoegd zout met 40% verminderen door minder zout te gebruiken aan tafel of bij het koken en kiezen van voedingsmiddelen.

2.2.5. Arteriële hypertensie en de consumptie van kalium

2.2.5.1. In onze moderne voeding is men geneigd om de consumptie van zout te bevorderen, ten nadele van de consumptie van kalium. Dat onevenwicht zorgt op cellulair niveau voor een accumulatie van natrium en calcium, wat vasoconstrictie bevordert en, op renaal niveau, voor de renale retentie van natrium, met een neiging tot expansie van het extracellulair volume. Eigenlijk speelt de kaliuminname een grote rol bij de controle van de arteriële bloeddruk, met een effect dat er nauw mee samenhangt en omgekeerd is aan dat van natrium. De nieren waren, toen de voeding van de mens zeer arm aan natrium en rijk aan kalium was, enigszins voorbereid om kalium uit te scheiden en het natriumverlies zoveel mogelijk te beperken.

2.2.5.2. Uit de INTERSALT-studie (Intersalt Cooperative Research Group 1988) bleek dat de urinaire uitscheiding van kalium omgekeerd evenredig was aan de stijgende curve van de arteriële bloeddruk met de leeftijd. Uit de analyse van de eerste gecontroleerde gerandomiseerde studies over een kaliumsupplement via de voeding bij 425 onbehandelde hypertensieve patiënten ouder dan 18 jaar die gedurende 8 tot 16 weken werden gevolgd, bleek de systolische arteriële bloeddruk te zijn gedaald met 3,9 mmHg, en de diastolische arteriële bloeddruk met 1,5 mmHg, maar die daling was niet relevant op statistisch vlak. Van die 5 studies werden er slechts 2 dubbelblind uitgevoerd; de kwaliteit van de studies werd dan ook als vrij laag beschouwd.

Onlangs hebben Binia et al. opnieuw een meta-analyse uitgevoerd van de nieuwe gerandomiseerde studies over de dagelijkse consumptie van kalium via de voeding en vooral over de impact van de verhouding urinair Na/K (natrium/kalium) op de arteriële bloeddruk (Binia 2015). Aan de hand van dit werk, dat 15 studies betrof, kon er een significante daling worden vastgesteld, zowel van de systolische arteriële bloeddruk (-6,8 mmHg) als van de diastolische arteriële bloeddruk (-4,6 mmHg), bij hypertensieve patiënten die geen antihypertensiva innamen. De effecten waren vooral significant wanneer de dagelijkse verhouding urinair Na/K daalde ten gevolge van een verhoging van het urinaire kalium, wat goed het effect van de supplementaire inname van kalium weergeeft. Dit effect van kalium op de bloeddruk was des te duidelijker bij een hoge natriuminname, zoals onlangs is bevestigd (Mente 2014).

2.2.5.3. Er wordt momenteel dan ook aangeraden om meer kalium via de voeding op te nemen, in de vorm van fruit en groenten, bij hypertensieve patiënten die niet met geneesmiddelen worden behandeld, vooral bij diegenen bij wie de consumptie van natrium moeilijk kan worden verminderd. De consumptie van verse producten is belangrijk, want kalium is van nature in grote hoeveelheden in voedingsmiddelen aanwezig, maar gaat deels verloren wanneer die worden verwerkt. Omgekeerd is natriumchloride in lage hoeveelheden in natuurlijke voedingsmiddelen aanwezig, maar wordt het in de meeste bereide voedingsmiddelen toegevoegd. Men moet proberen om de gebruikelijke innames van natrium en kalium van elke hypertensieve patiënt te evalueren. Jammer genoeg vereist de urinaire dosering van natrium en kalium meerdere urine-inzamelingen op 24 uur tijd om de gebruikelijke inname te beoordelen, aangezien die laatste bij één bepaald individu sterk kan variëren van de ene dag tot de andere. Het ideaal zou zijn om een urinaire verhouding natrium/kalium te hebben van ongeveer 1, wat neerkomt op een beperking van de natriuminname via de voeding tot 100 mmol/dag en een kaliuminname van minstens 90 mmol/dag.



2.2.6. Arteriële hypertensie en alcoholconsumptie

2.2.6.1. Het is al lange tijd bekend dat een regelmatige en aanzienlijke alcoholconsumptie gepaard gaat met een stijging van de arteriële bloeddruk, zowel bij mannen als bij vrouwen, met een significant rechtstreeks verband tussen de incidentie van hypertensie en de hoeveelheid opgenomen alcohol. Het hypertensief effect van alcohol is uitsluitend te wijten aan het ethanol en hangt enkel af van de dosis, ongeacht de aard van de alcoholhoudende dranken. Die stijging van de bloeddruk treedt op zodra de consumptie meer dan 2 glazen alcohol per dag bedraagt (20 g ethanol).

2.2.6.2. De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het hypertensief effect van alcohol treden in werking door de vorming van acetaldehyde, een vasoconstrictorische agens en alcoholmetaboliet dat bovendien zelf een hypertensief effect heeft door de stimulatie van het sympathisch stelsel en het renine-angiotensinesysteem.

2.2.6.3. Uit een meta-analyse van 15 gerandomiseerde gecontroleerde proeven bij meer dan 2.200 personen blijkt dat een gemiddelde daling met 2/3 van de alcoholconsumptie gedurende enkele weken, bij regelmatige verbruikers de systolische bloeddruk met 3,3 mmHg doet dalen en de diastolische bloeddruk met 2,1 mmHg. Die daling van de bloeddruk houdt rechtstreeks verband met de vermindering van die ethanolconsumptie (Xin 2001). Het effect van alcohol op de bloeddruk is bovendien snel omkeerbaar.

2.2.6.4. Het is dus nuttig om een hypertensieve patiënt die gewend is om alcohol te consumeren, aan te raden om indien mogelijk zijn alcoholconsumptie stop te zetten of om, bij mannen, de ethanolconsumptie tot 2 glazen/dag te beperken en bij vrouwen tot 1 glas/dag, teneinde de arteriële bloeddruk te doen dalen.

2.2.7. Multifactoriële niet-medicamenteuze aanpak en arteriële hypertensie

Uit de vorige gegevens, waarbij ernaar wordt gestreefd een specifieke factor van de diëtetiek of van de lichaamsbeweging van hypertensieve patiënten te wijzigen, blijkt dus een voordeel met betrekking tot de daling van de arteriële bloeddruk, maar het gaat om een relatief kleine daling. Mag men een groter effect verwachten indien meerdere hygiëno-diëtische maatregelen worden gecombineerd om arteriële hypertensie te bestrijden? Uit meerdere gecontroleerde studies blijkt dat een meervoudige actie mogelijk en nuttig is, tenminste op korte termijn.

2.2.7.1. In die context is vooral de DASH-studie (Dietary Approaches to Stop Hypertension) een bijzonder goed voorbeeld; in meerdere opeenvolgende delen ervan wordt de impact geanalyseerd van verscheidene diëtische maatregelen (Appel 1997). Aan deze studie namen 459 volwassenen met gematigde tot lichte hypertensie deel; zij aten gedurende 3 weken volgens een dieet arm aan fruit, groenten en zuivelproducten en met een vetgehalte dat dicht aanleunde bij de gemiddelde voeding in de Verenigde Staten. Die patiënten werden vervolgens gerandomiseerd, de ene groep kreeg een voeding rijk aan fruit en groenten, de andere een voeding rijk aan fruit, groenten en vetarme zuivelproducten, met minder vlees en voedingsmiddelen met geraffineerde suikers, een derde groep werd gedurende 8 weken onderworpen aan een controlevoeding. Gedurende die periode moesten de hoeveelheid geconsumeerde natrium en het gewicht constant blijven. Dat soort voeding verdubbelde de kaliuminname, en het gecombineerde dieet rijk aan fruit, groenten en vetarme zuivelproducten deed de inname van proteïnen zeer lichtjes stijgen, maar verlaagde de geconsumeerde hoeveelheid dierlijk vlees, vet en cholesterol. De groepen bestonden telkens uit meer dan 150 personen van ongeveer 45 jaar; 60 % was van het zwarte ras; de gemiddelde BMI bedroeg 27,5 kg/m²; de initiële arteriële bloeddruk die zowel op het consultatiekabinet als na 24 uur werd gemeten, was binnen de groepen stabiel en gelijkaardig, namelijk ongeveer 132/85 mmHg.



Uit deze studie bleek de doeltreffendheid van een dieet rijk aan fruit en groenten in vergelijking met de gebruikelijke voeding (-2,8/-1,1 mmHg). Die daling van de arteriële bloeddruk was nog meer uitgesproken bij toepassing van een gecombineerd dieet rijk aan fruit, groenten en vetarme melkproducten (-5,2/-3 mmHg). Die aanpak had enerzijds een antihypertensief therapeutisch effect, maar voorkwam anderzijds het optreden van hypertensie bij personen die bij aanvang van de studie hoog-normale waarden van arteriële bloeddruk vertoonden.

2.2.7.2. Deze studie werd vervolgens gebruikt om de bijkomende impact te testen van een beperking van de natriuminname gekoppeld aan dat DASH-dieet.

Sacks et al. (Sacks 2001) hebben de effecten op de arteriële bloeddruk getest van een beperking van de natriuminname toegepast op de gebruikelijke voeding van de Amerikanen of in combinatie met de DASH-voeding. De personen werden onderworpen aan 3 soorten natriumhoudende voeding: ofwel een hoge zoutinname (3,3 g Na/dag of 9 g zout), ofwel een intermediair dieet (2,5 g Na/dag, 7,5 g zout), ofwel, tot slot, een zoutarm dieet (1,5 g Na/dag, of 4 g zout).

In deze studie verlaagde de meest strikte beperking van de natriuminname wel degelijk de systolische arteriële bloeddruk in de groep die onderworpen was aan de gebruikelijke Amerikaanse voeding (-6,7 mmHg). In de groep die bestond uit patiënten die het DASH-dieet volgden, verhoogde de toevoeging van de beperking van de natriuminname het antihypertensief effect dat reeds met het DASH-dieet werd vastgesteld. De amplitude van het antihypertensief effect van het zoutarm dieet was een beetje kleiner (-3 mmHg) in vergelijking met de amplitude die werd vastgesteld in de groep "beperking van de natriuminname en klassieke voeding". Dit bijkomend effect van de toegevoegde beperking van de natriuminname werd vastgesteld ongeacht het geslacht, het ras en het bloeddrukniveau.

In vergelijking met een gebruikelijke voeding zonder beperking van de natriuminname, kon er bij het DASH-dieet en een zoutrestrictie tot minder dan 4 g/dag bij hypertensieve patiënten een verschil van systolische bloeddruk worden vastgesteld van 11,5 mmHg en bij normotensieve personen een verschil van 7,1 mmHg. Een bijkomend belangrijk punt dat werd vastgesteld, is dat een DASH-dieet gekoppeld aan een lage natriuminname, de neiging tot stijging van de systolische bloeddruk met de leeftijd doet afnemen in vergelijking met een klassieke voeding waarbij de inname van natrium via de voeding niet wordt beperkt. Dit versterkt dan ook het idee dat de beperking van de natriuminname, maar ook de inname van voeding die rijker is aan kalium en minder rijk aan vetten, een gunstig effect kan hebben op de vaatwand en de stijging van de arteriële bloeddruk met de leeftijd kan beperken.

2.2.7.3. In deze DASH-studie werd tot slot aandacht besteed aan het effect van de toevoeging gedurende 4 maanden van een hypocalorische aanpak gekoppeld aan regelmatige lichaamsbeweging, bij patiënten met een hoog-normale bloeddruk of onbehandelde hypertensieve patiënten met overgewicht of obesitas (Blumenthal 2010). Aldus werd aangetoond dat die aanpak bij deze patiënten met overgewicht of zelfs obesitas, de arteriële bloeddruk nog meer doet dalen (-16,1/-9,9 mmHg) in vergelijking met het DASH-dieet alleen (-11,2/-7,5 mmHg). Gedurende die periode van 4 maanden werd bij een controlegroep, die werd onderworpen aan een zogenaamd normale voeding, een daling van de bloeddruk met 3,4/3,8 mmHg vastgesteld. Naast de grotere verlaging van de bloeddruk, heeft het DASH-dieet gekoppeld aan een gewichtsinterventie een gunstig effect gehad op de linkerventrikelmassa, op de vasculaire toestand (snelheid van de polsslag), wat deels kan worden verklaard door een vermindering van de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel (verbetering van de gevoeligheid van de baroreflex).

2.2.7.4. De resultaten van deze DASH-studie + gewichtsverlies bevestigen die van een eerder gepubliceerd werk waarin men de doeltreffendheid van een geïsoleerde niet-medicamenteuze aanpak of een aanpak gekoppeld aan antihypertensiva wou testen (TOMHS, Treatment Of Mild



Hypertension Study) (Elmer 1995). In dit werk, dat een periode van 4 jaar omspande, zagen personen onder placebo en met een diëtische multifactoriële interventie (beperking van calorieën, van zout, stimulatie van lichaamsbeweging en beperking van de alcoholconsumptie) hun arteriële bloeddruk significant dalen, waardoor velen hun bloeddruk konden normaliseren. Deze doeltreffendheid van de hygiëno-diëtische aanpak in deze interventionele studie over lichte arteriële hypertensie nam af in de tijd, meer bepaald op het vlak van het aantal patiënten die normotensief werden zonder antihypertensiva te gebruiken, maar bleef toch significant gunstig aangezien 40% van de patiënten die trouw de hygiëno-diëtische regels bleven volgen, normotensief bleven zonder geneesmiddelen, tegenover bijna 0% in de groep die de gebruikelijke voeding at. Deze daling van het aantal personen zonder antihypertensiva werd verklaard doordat bij de patiënten het gewicht geleidelijk opnieuw toenam, ze geleidelijk hun vroegere natriumconsumptie hernamen en de frequentie en de intensiteit van hun lichaamsbeweging afnam.

2.2.7.5. Bij hypertensieve patiënten met overgewicht die worden behandeld, is het ook logisch om een gewichtsverlies voor te stellen, alsook het volgen van een dieet rijk aan verse groenten en fruit, een inname van NaCl van niet meer dan 6 g/dag en minstens 3 keer per week een gematigde lichaamsbeweging van 30 tot 45 minuten. Wanneer deze wijzigingen enkele weken worden volgehouden, kan een daling van de bloeddruk worden verkregen die vergelijkbaar is met de daling die wordt vastgesteld bij de toepassing van medicamenteuze behandelingen tegen hypertensie. Miller et al. (Miller 2002) hebben bijvoorbeeld, via een Holter-bloeddrukmeting, 44 patiënten met lichte hypertensie en overgewicht gevolgd die met een antihypertensivum werden behandeld. Die patiënten werden ofwel verzocht om hygiëno-diëtische wijzigingen te volgen (3 keer per week lichaamsbeweging, hypocalorisch en matig natriumbepert dieet, kaliumsupplementen, supplementen van granen en vetarm) gedurende 9 weken, ofwel werden ze gewoon gevolgd zonder specifiek advies. De duidelijke daling van de arteriële bloeddruk die werd gemeten door een ambulante techniek waarbij de bloeddruk op 24 uur tijd werd gemeten, bedroeg 9,5/5,3 mmHg in de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep, met een gewichtsverlies van 4,9 kg en ook een daling van hun cholesterol.

2.2.8. Preventie van arteriële hypertensie

2.2.8.1. In een studie over de preventie van hypertensie (TOHP - Phase 2), die betrekking had op het effect van een geïsoleerde vermindering van de calorie-inname, bedroeg het gewichtsverlies na 6 maanden 4,5 kg bij personen die nog normotensief waren, maar overgewicht hadden, waardoor de bloeddruk met 3,7/2,7 mmHg kon worden verminderd, met een daling van het risico om hypertensief te worden van meer dan 40% (Stevens 2011). Jammer genoeg neemt die daling van de bloeddruk af in de tijd en bedraagt ze na 6 jaar nog slechts 1,3/0,9 mmHg, ten gevolge van een nieuwe toename van het gewicht tot het niveau van bij aanvang van de studie.

2.2.8.2. Voorts werd het effect van een aanpak die op meerdere hygiëno-diëtische factoren berust, ook onderzocht met betrekking tot de preventie van de ontwikkeling van arteriële hypertensie bij risicopersonen of patiënten met lichte hypertensie. Stamler et al. (Stamler 1989) hebben bijvoorbeeld aangetoond dat bij personen met een hoog-normale arteriële bloeddruk, het volgen van hygiëno-diëtische regels die een gewichtsverlies van enkele kg's inhouden, alsook een vermindering met 25% van de inname van natrium via de voeding en met 30% van de alcoholconsumptie en een toename van de lichaamsbeweging, het risico om hypertensief te worden met meer dan de helft beperkte (9% versus 19%) gedurende een observatieperiode van 8 jaar. Die vermindering van het risico om hypertensief te worden, werd vervolgens in sommige studies bevestigd, zoals in de DASH-studie, met een hypocalorisch dieet en lichaamsbeweging (Blumenthal 2010), maar niet in alle studies (Jiang 2015).



2.2.9. Conclusie

Dit overzicht van de niet-medicamenteuze maatregelen om hypertensie aan te pakken, bevestigt de waarde van de aanbevelingen die in 2013 door de Europese verenigingen voor hypertensie en cardiologie werden gepubliceerd (ESH/ESC 2013): zout beperken tot minder dan 6 g/dag, de alcoholconsumptie beperken tot minder dan 2 glazen/dag, meer fruit, groenten en vetarme zuivelproducten consumeren, minstens 5 keer en indien mogelijk 7 keer/week matig intensieve lichaamsbeweging beoefenen en trachten het gewicht te doen dalen. Ook stoppen met roken is noodzakelijk. Dit alles vereist echter dat de patiënten op lange termijn worden gemotiveerd, aangezien het voor hen moeilijk is om hun eetgewoontes en gedrag te veranderen in een omgeving die zich tracht te verzetten tegen de beperking van de risicofactoren (aanzetten om niet te bewegen, gemakkelijke toegang tot minder dure bereide voedingsmiddelen die rijk zijn aan zout en calorieën, hoge kostprijs van natuurlijke voedingsmiddelen die rijk zijn aan kalium, reclame voor alcoholische dranken). De aanpak moet geïndividualiseerd zijn, met zeer frequente aanmoedigingen, met becijferde en redelijke doelstellingen op het vlak van verandering en een zeer regelmatige follow-up (met de hulp van diëtisten, psychologen,...).

De actie van professionele zorgverleners op hygiëno-diëtisch vlak moet een prominent element zijn van een therapeutische aanpak van de verhoging van de arteriële bloeddruk. Er moet enkel nog worden aangetoond dat de preventie van de ontwikkeling van hypertensie bij de populatie met een hoog-normale bloeddruk op lange termijn ook bij de hele algemene populatie wordt vastgesteld.

2.3. Wat besluit de jury?

Over dit onderwerp zijn geen langetermijnstudies met harde eindpunten uitgevoerd. De graad van evidentie is over het algemeen laag.

Desalniettemin kan de jury volgende aanbevelingen maken in de preventie en de behandeling van arteriële hypertensie:

- Aanpassingen van de levensstijl (gewichtsverlies in geval van overgewicht, fysieke activiteit, rookstop, beperking van de zoutinname, meer groenten en fruit, enz.). (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- Bij matige hypertensie wordt aanbevolen enkel deze aanpassingen gedurende drie maanden te volgen alvorens - bij persisteren van de hoge bloeddruk - medicatie te adviseren.
- Rookstop (*sterke aanbeveling*)
- Gewichtsverlies is aanbevolen voor patiënten met overgewicht of obesitas (*GRADE C, sterke aanbeveling*). Hiertoe lijkt een combinatie van voedingsadvies en fysieke activiteit aangewezen.
- Fysieke activiteit wordt aanbevolen om de arteriële bloeddruk overdag te doen dalen. De literatuur is echter heterogeen; de gegevens betreffende de frequentie, de intensiteit en het soort activiteit worden niet gepreciseerd en zijn vooral gebaseerd op adviezen van experts. Momenteel lijkt op basis van bepaalde RCT's de minimaal aanbeveling overeen te stemmen met een activiteitsniveau dat schommelt tussen 40-60% van het maximale zuurstofverbruik, met een frequentie van minstens twee sessies per week en een duur van minstens 30 minuten. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)
- Alcoholconsumptie moet beperkt worden (*expert opinion, sterke aanbeveling*) tot maximum 2 eenheden/dag voor mannen en maximum 1 eenheid/dag voor vrouwen (*expert opinion, zwakke aanbeveling*).
- Een beperkte consumptie (maximaal 6 g/dag) van natrium³⁰ (*GRADE C, sterke aanbeveling*) en verhoogde inname van kalium (*GRADE C, sterke aanbeveling*) via de voeding kunnen bijdragen

³⁰ 14.12.2018: een aandachtige lezer wijst er op dat "natrium" moet vervangen worden door "NaCl"



tot het verlagen van de bloeddruk. Eenvoudige maatregelen zoals het weglaten van het zoutvat en bereide voedingsmiddelen en het toevoegen van kaliumrijke voedingsmiddelen kunnen volstaan (*expert opinion, sterke aanbeveling*).



3. Medicamenteuze behandeling: therapeutische doeleinden

3.1. Wat zijn de drempel- en streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor: een volwassene zonder comorbiditeit of complicatie van AHT?

3.1.1. Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie <60 jaar

3.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De meeste richtlijnen zijn het erover eens dat behandeling moet worden gestart bij een systolische bloeddruk van ≥ 160 mmHg en/of een diastolische bloeddruk van ≥ 100 mmHg, bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie. De twee richtlijnen die de timing vermelden, suggereren dat farmacologische behandeling zou moeten worden gestart na een periode van enkele weken met niet-farmacologische interventies. Ze stellen ook voor om een farmacologische behandeling meteen te starten als bloeddrukwaarden $\geq 180/\geq 110$ mmHg bedragen. JNC-8 heeft als drempelwaarde een systolische bloeddruk (SBD) van ≥ 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk (DBD) van ≥ 90 mmHg. ESH/ESC stelt voor om farmacologische behandeling enkel aan deze drempelwaarde te starten na meerdere maanden met niet-farmacologische interventies. Geen enkele richtlijn beveelt aan om de behandeling te starten bij bloeddrukwaarden lager dan 140/90 mmHg.

**Tabel 12.** Summary of BP thresholds in primary uncomplicated hypertension in selected guidelines

| | AGREE | Systolic (mmHg) | OR | Diastolic (mmHg) | Timing | GoR/LoE |
|----------------|-------|-----------------|----|------------------|----------------------|---------|
| CHEP | 82% | ≥160 | | ≥100 | - | A |
| Domus | 73% | >180 | | >110 | immediately | 1C |
| | | 160-179 | | 100-109 | After several weeks | 1C |
| ESH/ESC | 50% | ≥180 | | ≥110 | immediately | IA |
| | | 160-179 | | 100-109 | After several weeks | IA |
| | | 140-159 | | 90-99 | After several months | IlaB |
| | | 130-139 | | 85-89 | NOT recommended | IIIA |
| JNC-8 | 82% | ≥140 | | ≥90 | - | E |
| NICE | 84% | ≥160 | | ≥100 | - | NG |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat een medicamenteuze behandeling van milde hypertensie bij volwassenen <60 jaar nuttig is voor de preventie van cardiovasculaire ziekten. Het NNT is evenwel relatief hoog voor deze populatie zonder complicaties of doelorgaanbeschadiging en het is niet onredelijk bijkomende bloeddrukmetingen (24-uurs- en thuisbloeddrukmetingen) te gebruiken om mensen met langdurige hypertensie te onderscheiden van mensen met pseudo-hypertensie en nadien de mensen met langdurige hypertensie die het hoogste risico lopen medicamenteus te behandelen. Bovendien kunnen sommigen met dergelijke bloeddruk baat hebben bij een niet-medicamenteuze interventie, hoewel niet evidence-based, en een follow-up om na te gaan of na een tijdje langdurige hypertensie ontstaat. Patiënten met milde hypertensie en geen orgaanschade kunnen bovendien hun eigen mening en motivatie hebben waarmee rekening moet worden gehouden bij het geven van behandelingsaanbevelingen.

3.1.1.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt een drempelwaarde voor van ≥160 mmHg systolische bloeddruk **of** van ≥100 mmHg diastolische bloeddruk bij volwassenen <60 jaar die aan ongecompliceerde en persisterende hypertensie lijden na een proefperiode van enkele maanden met niet-farmacologische interventies.

De jury stelt voor om onmiddellijk een medicamenteuze behandeling te starten bij patiënten met een systolische bloeddruk van ≥180 mmHg **of** een diastolische bloeddruk van ≥110 mmHg.

(GRADE C, sterke aanbeveling)



3.1.2. Streefwaarden bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie <60 jaar

3.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Bij patiënten met primaire ongecompliceerde hypertensie is de streefwaarde <140/90 mmHg in alle richtlijnen.

Tabel 13. Summary of BP targets in primary uncomplicated hypertension in selected guidelines

| | AGREE | Systolic (mmHg) | GoR/LoE | Diastolic (mmHg) | GoR/LoE |
|----------------|-------|-----------------|---------|------------------|------------------|
| CHEP | 82% | <140 | C | <90 | A |
| Domus | 73% | <140 | 1B | <90 | 1B |
| ESH/ESC | 50% | <140 | IB | <90 | IA |
| JNC-8 | 82% | <140 | E | <90 | A for ages 30-59 |
| | | | | | E for ages 18-29 |
| NICE | 84% | <140 | NG | <90 | NG |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.

3.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?

| |
|--|
| More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged < 65 years |
| Bibliography: BPLTTC 2008 |

| |
|---|
| Tight BP control (<130mmHg SBP) to usual control (<140mmHg SBP) in patients without diabetes |
| Bibliography: Verdecchia 2009 |

| |
|--|
| Usual home BP control (125-134/80-84 mmHg) versus tight home BP control <125/<80 mmHg |
| Bibliography: Asayama 2012 |

De systematische review die door NICE 2011 werd uitgevoerd, vond 7 publicaties (meta-analyses of RCT's), die striktere versus minder strikte bloeddrukregeling vergeleek. De RCT's BPLTTC 2008 en Verdecchia 2009 rapporteerden harde eindpunten bij niet-bejaarden.

De BPLTTC 2008 systematische review en meta-analyse includeerde 31 RCT's met in totaal 190.606 deelnemers met hypertensie. Het was niet duidelijk of er ook onderliggend diabetes of nierlijden aanwezig was. Een striktere bloeddrukstreefwaarde werd vergeleken met een minder strikte streefwaarde, maar de precieze bloeddrukwaarden die daarmee overeenkwamen werden niet gespecificeerd. Een onderscheid werd gemaakt tussen deelnemers <65 jaar en deelnemers ≥65 jaar. De kwaliteit van deze systematische review/meta-analyse werd door NICE 2011 als matig (moderate) beoordeeld, vooral omdat de kwaliteit van de geïnccludeerde studies varieerde van laag tot hoog.

Bij hypertensieve patiënten <65 jaar met ongecompliceerde hypertensie, resulteerde een niet-gespecificeerde "striktere bloeddrukstreefwaarde" niet in een statistisch significant verschil van risico van cardiovasculaire events (een composiet van fataal en niet-fataal CVA, coronaire hartziekte en hartfalen), in vergelijking met een niet-gespecificeerde "minder strikte bloeddrukstreefwaarde".

GRADE: LOW quality of evidence



Een RCT door Verdecchia 2009 vergeleek strikte bloeddrukregeling (<130 mmHg SBD) met standaard bloeddrukregeling (<140 mmHg) bij 1.111 hypertensieve patiënten met een SBD van 150 mmHg of hoger en zonder diabetes. Het primaire eindpunt was linkerventrikelhypertrofie. Een composiet cardiovasculair eindpunt (waaronder mortaliteit, cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte, hartfalen, nierfalen, voorkamerfibrillatie) was een secundair eindpunt. Na 2 jaar was een strikte bloeddrukregeling statistisch significant beter voor het verminderen van een groot composiet *secundair* ('*secundair*' wordt toegevoegd door de jury) eindpunt van cardiovasculaire events.

GRADE: LOW quality of evidence

De bibliografiegroep vond een bijkomende RCT van Asayama 2012 die een standard thuisgemeten bloeddrukstreefwaarde van 125-134/80-84 mmHg vergeleek met een striktere thuisgemeten streefwaarde (<125/<80 mmHg) bij Japanse patiënten met milde tot matige hypertensie. Er was een mediane follow-up van 5,3 jaar.

Er was geen statistisch significant verschil van een composiet eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardiinfarct tussen standaard en strikte thuisgemeten streefwaarde bij Japanse hypertensiepatiënten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Observationele gegevens

Om de optimale bloeddrukstreefwaarde te beoordelen, rapporteerde NICE 2011 ook studies die de verhouding tussen de bereikte bloeddruk tijdens de behandeling en klinische uitkomsten evalueerde.

NICE stelt duidelijk dat deze studies "die post-hoc stratificatie van bereikte bloeddrukwaarden tijdens de behandeling versus uitkomsten gebruiken", niet gerandomiseerd, en potentieel verstoord zijn door het feit dat de bloeddrukrespons op behandeling mogelijk een onderliggende vasculaire schade reflecteert,... d.w.z. patiënten die minder goed op de behandeling reageren, kunnen een grotere onderliggende vasculaire schade hebben en bijgevolg een hoger risico lopen om symptomen te vertonen die voldoen aan klinische beoordelingscriteria. Bovendien worden in dergelijke studies meestal de resultaten niet gecorrigeerd voor de bloeddruk tijdens de basismeting, de leeftijd en andere belangrijke variabelen.

NICE vond 2 systematische reviews en 5 analyses van RCT's.

- In 2 studies en 1 systematische review/meta-analyse, was een hogere bereikte bloeddruk geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculaire events. (Denardo 2010 = A-priori subanalyse van INVEST, Shimamoto 2008 = within-group vergelijking van J-HEALTH, Wang 2005 = systematische review/meta-analyse).
- In 1 systematische review/meta-analyse, correleerde de bereikte systolische bloeddruk niet met het risico op cardiovasculaire events. Diastolische bloeddruk leidde niet tot verschillen in risico zolang de systolische bloeddruk voldoende daalde. (Zanchetti 2009)
- In 2 studies zag men bij een bloeddruk van <140/90 een lager risico van cardiovasculaire events (Coca 2008; Shimamoto 2008 = within-group vergelijking van J-HEALTH)
- In 1 studie was het laagste risico van CVA aan een bloeddruk van 115/75 mmHg. In een andere studie, was het laagste risico aan een diastolische bloeddruk van <90 mmHg. (Coca 2008)

In het literatuuronderzoek vond de bibliografiegroep enkele bijkomende analyses die de verhouding tussen bloeddruk tijdens de behandeling versus klinische uitkomsten onderzochten.



Reboldi 2014

Deze post-hoc analyse van een RCT van Verdecchia 2009 bij 1.111 niet-diabetische, behandelde patiënten met hypertensie, die gestratificeerd zijn in patiënten met en zonder cardiovasculaire ziekte, beoordeelde strikte controle (SBD <130 mmHg) versus standaard controle (SBD <140 mmHg) voor een composiet eindpunt van totale mortaliteit, cardiovasculaire en renale events. Bij hypertensieve patiënten zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, was een SBD streefwaarde van <130 mmHg geassocieerd met een significante vermindering van het composiet eindpunt na 2 jaar follow-up, in tegenstelling tot bij patiënten met cardiovasculaire ziekte. De componenten van het composiet eindpunt die significant verschilden tussen de groepen waren nieuwe voorkamerfibrillatie en coronaire revascularisatie.³¹

Sim 2014

Dit retrospectief cohortonderzoek bij 398.419 behandelde patiënten met hypertensie, met een gemiddelde follow-up van 4 jaar, evalueerde het risico van mortaliteit en terminaal nierfalen bij verschillende bereikte bloeddrukwaarden. Systolische bloeddrukwaarden boven en onder 130-139 mmHg waren geassocieerd met een significante toename van het composiet eindpunt (mortaliteit of ESRD (End stage renal disease)). Zowel een hoge (>90 mmHg) als een lage (<50 mmHg) diastolische bloeddruk was geassocieerd met een significante toename van het risico, in vergelijking met een diastolische bloeddruk van 80-89 mmHg, terwijl een diastolische bloeddruk tussen 60-79 mmHg geassocieerd leek met het laagste risico.

Kario 2014

Deze analyse met gegevens van een prospectief cohortonderzoek bij 21.591 Japanse hypertensiepatiënten, die gedurende 2 jaar werden gevolgd, beoordeelde het risico van majeure cardiovasculaire events bij verschillende bloeddrukwaarden tijdens de behandeling, thuis en op de praktijk gemeten. Een bloeddrukwaarde gemeten op de praktijk van >150 mmHg en een 's morgens thuisgemeten bloeddruk van >145 mmHg was geassocieerd met een significant gestegen risico, vergeleken met een lage bereikte bloeddruk (<130 mmHg voor praktijk- en <125 mmHg voor thuisgemeten bloeddruk). Er was geen significant verschil van risico in de *range* van <130 tot <150 mmHg (praktijkgemeten bloeddruk) of <125 tot <145 mmHg (thuisgemeten bloeddruk).

Howard 2015

Dit prospectief cohortonderzoek bij 26.875 patiënten ouder dan 45 jaar, zonder voorgeschiedenis van CVA tijdens de basismeting, en een follow-up van 6,3 jaar, beoordeelde het risico van een nieuw CVA bij verschillende bereikte systolische bloeddrukwaarden, gestratificeerd volgens aantal gebruikte bloeddrukverlagende geneesmiddelen (0 tot 3). In vergelijking met een bloeddruk van <120 mmHg bij onbehandelde patiënten, leek het risico significant te stijgen zowel bij toename van de bloeddruk als bij toename van het aantal bloeddrukverlagende middelen. Het risico van een nieuw CVA was significant hoger bij patiënten die 2 of 3 antihypertensiva namen, zelfs al was hun bloeddruk laag (<120 mmHg).

Barengo 2013

In dit prospectief cohortonderzoek, werden 26.113 patiënten, zowel normo- als hypertensieven zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekten, hartfalen of kanker tijdens de basismeting, gevolgd gedurende een mediaan van 16 jaar. Vergeleken met normotensieve (<140/<90 mmHg), onbehandelde patiënten, was er geen verschil van risico van cardiovasculaire ziekte en totale mortaliteit bij behandelde hypertensieve patiënten met een bereikte bloeddruk van <140/<90 mmHg. Er was een significant verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte en mortaliteit bij

³¹ De jury merkt op dat 'revascularisatie' in feite geen beoordelingscriterium is maar een klinische beslissing, die tot een beoordelingscriterium omgevormd wordt. Het zou kunnen dat bepaalde revascularisaties in se niet nuttig waren maar, doordat ze uitgevoerd werden, worden ze een beoordelingscriterium, dat aan de andere samengestelde criteria toegevoegd wordt.



behandelde hypertensieven waarbij de systolische bloeddruk, de diastolische, of beide, niet onder controle waren (SBD >140 EN/OF DBD >90 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

NICE 2011 stelde als conclusie: "... dat de meeste klinische trials een bloeddrukstreefwaarde van <140/90 mmHg hadden aangenomen en dat er geen overtuigende evidentie was voor een lagere streefwaarde voor de medicamenteuze behandeling van hypertensie. Dat gezegd zijnde, de evidentie die specifiek de optimale bloeddrukstreefwaarden voor hypertensie onderzocht, is ontoereikend en als gevolg kon de optimale streefwaarde niet duidelijk of met zekerheid worden gedefinieerd."

3.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

De deskundige suggereert dat een bloeddruk <120 mmHg de beste is. Dit is gebaseerd op de resultaten van de SPRINT-studie³² die enkele dagen na de consensusmeeting werd gepubliceerd na de voorstelling van de resultaten op het AHA (American Heart Association) congres te Orlando (NEJM, 9 november 2015). In deze studie werden 9.361 patiënten gerandomiseerd tussen een strikte (<120 mmHg) en minder strikte bloeddrukcontrole (<140 mmHg). Na 3,26 jaar werd de studie voortijdig stopgezet wegens een significante daling van het gecombineerde primaire eindpunt (myocardinfarct, acuut coronair syndroom, stroke, hartfalen en cardiovasculaire dood) in de intensief behandelde groep (1,65% versus 2,19%, HR 0,75 (p=0.003).

Opmerking van de jury: 1,65% per jaar versus 2,19% per jaar. De mediane follow-up was 3,26 jaar. De absolute risicoreductie bedroeg 1,62% na 3,26 jaar. NNT = 62 (95% BI 38,8 tot 152,6)

| |
|--|
| <p>Landmark NIH study shows intensive blood pressure management may save lives (Press Release From NIH Sept. 11, 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • The SPRINT Study started in 2009 • N=9,300 hypertensive patients above 50 years • Randomized to SBP target <120 mmHg vs. <140 mmHg • Heart attack and heart failure, as well as stroke, reduced by almost a third and the risk of death by almost a quarter |
| <p>To be presented at AHA, Orlando, Nov. 9 at 14.00-15.30 (Kjeldsen)</p> |

³² De door de deskundige aangehaalde SPRINT-studie geeft een statistisch significante daling van cardiovasculaire samengestelde eindpunten bij verdere bloeddrukdaling, maar de jury vraagt verdere uitklaring hiervan om de klinische relevantie te duiden.

In het artikel dat werd gepubliceerd door The SPRINT Research Group (Ambrosius 2014) waren 9.361 niet-diabetici met een verhoogd cardiovasculair risico gerandomiseerd in een groep die een intensieve behandeling kreeg (streefwaarde systolische bloeddruk: <120 mmHg) en een groep die de standaardbehandeling kreeg (streefwaarde: < 140 mmHg). De jury wil in dat verband twee opmerkingen maken.

Ten eerste hebben we als klinici nood aan de resultaten van clinical trials op het vlak van de number needed to treat (NNT) / number needed to harm (NNH).

De NNT (GraphPad software) voor de primaire samengestelde outcome toonde een voordeel voor de groep die de intensieve behandeling kreeg: 62 (95% CI 38,8 tot 152,6). De intensieve behandeling was ook de oorzaak van ernstige bijwerkingen: 220 patiënten in de groep die een intensieve behandeling kreeg en 118 in de groep die een standaardbehandeling kreeg. Het NNH was 46 (95% CI 34 tot 70).

Ten tweede werd de trial vroeger (na 3,26 jaar) stopgezet dan na het geplande gemiddelde van 5 jaar. Zelfs met 562 primaire events kan dit leiden tot een te hoge inschatting van de voordelen. Anderzijds moeten dit type patiënten levenslang antihypertensiva nemen en momenteel weten we niet of het percentage bijwerkingen toeneemt bij een langere blootstelling aan de geneesmiddelen.



3.1.2.3. Wat besluit de jury?

De jury wordt geconfronteerd met de moeilijkheid om uit de studies de gegevens voor de leeftijdscategorie <60 jaar te extraheren omdat de gerandomiseerde en observationele studies werden uitgevoerd in gevarieerde leeftijdspopulaties die zowel personen ouder als jonger dan 60 jaar omvatten. Van de studies waarbij het bereiken van een lage streefwaarde van 130 mmHg systolische bloeddruk, wordt vergeleken met een streefwaarde van 140 mmHg systolische bloeddruk (standaard), wijst één studie (Verdecchia) op een statistisch significant effect op een samengesteld criterium (mortaliteit, cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen, hartfalen, nierfalen en voorkamerfibrillatie. Er moet worden opgemerkt dat voorkamerfibrillatie het criterium is waarbij het statistisch significant effect wordt aangetoond.)

In de meeste klinische studies wordt een streefwaarde aangenomen van <140/90 mmHg. De jury beveelt dezelfde streefwaarde aan. Aan de hand van de huidige gegevens kan niet worden bevestigd dat het beogen van lagere streefwaarden nuttig is in de klinische praktijk. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

De door de deskundige aangehaalde SPRINT-studie geeft een statistisch significante daling van cardiovasculaire composite eindpunten bij verdere bloeddrukdaling, maar de jury vraagt verdere uitklaring hiervan om de klinische relevantie te duiden.

3.2. Wat zijn de drempel- en streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor: een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) tengevolge van AHT?

Opmerking van de jury: gezien de antwoorden op deze vraag – vooral in de literatuurstudie – erg verstrengd zijn met het antwoord op de vraag naar drempel- en streefwaarden bij personen met arteriële hypertensie EN andere cardiovasculaire risicofactoren, zal de jury telkens ook aandacht schenken aan dit aspect.

3.2.1. Drempelwaarden voor de behandeling bij volwassenen die lijden aan hypertensie, met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan / target organ damage)

3.2.1.1 Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij personen met orgaanschade of cardiovasculaire risicofactoren, een farmacologische behandeling moet worden gestart bij een SBD ≥ 140 of een DBD ≥ 90 mmHg. De CHEP-richtlijn specificeert dat voor deze drempelwaarde, het niveau van bewijskracht lager is dan voor een SBD van 160 mmHg of hoger.

**Tabel 14.** Summary of **BP thresholds** in patients with **organ damage or cardiovascular risk factors** in selected guidelines.

| | AGREE | Systolic (mmHg) | GoR/ LoE | OR | Diastolic (mmHg) | GoR/ LoE |
|----------------|-------|-----------------|----------|----|------------------|----------|
| CHEP | 82% | 140-160 | C | | ≥90 | A |
| | | >160 | A | | | |
| Domus* | 73% | >140 | 1B | | >90 | 1B |
| ESH/ESC | 50% | ≥140 | 1B | | ≥90 | 1B |
| NICE** | 84% | ≥140 | NG | | ≥90 | NG |

*if SCORE is >10% **if 10 years cardiovascular risk is >20%; GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

Personen met met een aantasting van een doelwitorgaan ('target organ damage') (linkerventrikelhypertrofie met hartfalen (systolisch, diastolisch) en renale disfunctie) lopen een zeer hoog risico op ernstige hart- en nierziekte en een medicamenteuze behandeling van hun bloeddruk boven 140/9 mmHg wordt niet in vraag gesteld. De bloeddrukstreefwaarde moet bekeken worden in het licht van de SPRINT-studie, maar het is goed mogelijk dat voor hen een streefwaarde <120 mmHg wordt vooropgesteld. Een follow-up voor patiënten met cardiale of renale hypertensie met het oog op normalisering van hun bloeddruk is nodig aangezien dat hun prognose verbetert, zoals duidelijk wordt beschreven in de ESH-/ESC-richtlijnen voor hypertensie uit 2013.

3.2.1.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt voor om – overeenkomstig de richtlijnen – een drempelwaarde ≥ 140/90 mmHg voor de behandeling van hypertensie bij patiënten met aantasting van een doelwitorgaan en bij personen met bijkomende risicofactoren te hanteren.

3.2.2. Streefwaarde voor de behandeling bij volwassenen die lijden aan hypertensie, met aantasting van een doelwitorgaan

3.2.2.1 Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De jury merkt op dat in de geselecteerde richtlijnen geen specifieke gegevens te vinden zijn over streefwaarden bij patiënten met orgaanschade.

De streefwaarde bij patiënten met bijkomende cardiovasculaire risicofactoren wordt enkel besproken in een van de geselecteerde richtlijnen. Deze streefwaarde is <140/90 mmHg.

**Tabel 15.** Summary of BP targets in people with cardiovascular risk factors in selected guidelines.

| | AGREE | Systolic (mmHg) | GoR/LoE | Diastolic (mmHg) | GoR/LoE |
|---------|-------|-----------------|---------|------------------|---------|
| ESH/ESC | 50% | <140 | IB | <90 | IA |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

-

Observationele gegevens

Reboldi 2014

Deze post-hoc analyse van een RCT bij 1.111 niet-diabetische, behandelde patiënten met hypertensie, die gestratificeerd zijn in patiënten met en zonder cardiovasculaire ziekte, beoordeelde strikte controle (SBD <130 mmHg) versus standaard controle (SBD <140 mmHg) voor een composiet eindpunt van totale mortaliteit, cardiovasculaire en renale events. Bij hypertensieve patiënten met cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, was een SBD streefwaarde van <130 mmHg niet geassocieerd met een significante vermindering van het composiet eindpunt na 2 jaar follow-up, in tegenstelling tot bij patiënten zonder cardiovasculaire ziekte.

Weber 2013

Deze analyse van gegevens van een RCT bij 10.705 hypertensiepatiënten met een hoog risico op cardiovasculaire events, en met 37,5 maanden follow-up, evalueerde het risico van cardiovasculaire events en mortaliteit bij verschillende bereikte bloeddrukwaarden. Een bereikte SBD van 130 tot <140 mmHg, vergeleken met >140 mmHg, was statistisch significant geassocieerd met een vermindering van de primaire uitkomst (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA) en alle secundaire uitkomsten (cardiovasculaire mortaliteit, totale mortaliteit, totaal CVA, totaal myocardinfarct (MI), klinische coronaire events, >50% verhoging van het serum creatinine). Een SBD van 120 tot <130 mmHg, vergeleken met 130-<140 mmHg, was niet significant geassocieerd met een verdere vermindering van het risico, behalve voor de renale eindpunten. Een zeer lage SBD (110 tot <120 mmHg), vergeleken met een SBD van 120 tot <130 mmHg, was significant geassocieerd met een vermeerdering van totale mortaliteit en klinische coronaire events.

Conclusie: Bij hypertensieve patiënten met hoog cardiovasculair risico, lijken systolische bloeddrukwaarden van zowel >140 mmHg als <120 mmHg geassocieerd met een verhoogd risico van morbiditeit en mortaliteit. Een systolische bloeddrukstreefwaarde van <130 mmHg lijkt niet geassocieerd met een duidelijk verdere daling van morbiditeit en mortaliteit, vergeleken met een streefwaarde van <140 mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

3.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

De deskundige stelt voor om de resultaten van de SPRINT-studie te extrapoleren naar alle categorieën van hypertensieve patiënten.



3.2.2.3. Wat besluit de jury?

De jury wordt opnieuw geconfronteerd met het probleem dat er – vanuit RCT's – geen opdeling kan worden gemaakt tussen "de patiënten jonger dan 60 jaar" en "de patiënten ouder dan 60 jaar".

De jury baseert zich dus op de observationele studies (waarin niets wordt gezegd over de diastolische bloeddruk) en beveelt bij hypertensieve patiënten met cardiovasculaire risicofactoren aan om te streven naar systolische bloeddrukwaarden tussen 130 en <140 mmHg.

In de aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering wordt aangeraden om een diastolische bloeddruk van <90 mmHg na te streven.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

Uit heel het voorgelegde dossier kan de jury geen argumenten halen om bij hypertensiepatiënten met orgaanschade andere streefwaarden aan te bevelen.

3.3. Wat zijn de drempel- en streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor: een persoon ouder dan 60 jaar?

3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

3.3.1.1.1. Drempelwaarde voor behandeling bij ouderen

De richtlijnen zijn het niet eens over de drempelwaarde om behandeling te starten voor hypertensie bij ouderen.

- CHEP stelt dat de leeftijd geen rol speelt in het kiezen van een drempelwaarde, enkel de cardiovasculaire risicofactoren.
- ESH/ESC stelt dat de drempelwaarde voor personen ≥ 65 jaar, een SDB is van ≥ 160 mmHg, maar dat een lagere drempelwaarde kan worden overwogen als de behandeling goed wordt verdragen en als de patiënt jonger is dan 80 jaar.
- JNC-8 adviseert een drempelwaarde van $\geq 150/90$ voor alle patiënten van 60 jaar en ouder.

3.3.1.1.2. Streefwaarden bij ouderen

Voor ouderen (60/65 jaar tot 80 jaar) variëren de streefwaarden van <150 tot <140 mmHg in verschillende richtlijnen.

De meeste richtlijnen vermelden om rekening te houden met de algemene gezondheid en de tolerantie voor de behandeling bij het bepalen van de streefwaarde bij ouderen.



3.3.1.2. Wat zeggen de studies?

3.3.1.2.1. Drempelwaarden bij ouderen ≥ 60 jaar

| |
|---|
| Treatment versus no treatment in patients ≥ 60y at SBP thresholds ≥ 160 mmHg |
| SHEP 1991, Syst-Eur 1997 (Staessen 1997) (from JNC-8 2014 (James 2014)) |

| |
|--|
| Treatment versus no treatment at SBP thresholds ≥ 160 and DBP thresholds ≥ 90 mmHg in ≥ 60y |
| EWPHE 1985 (from JNC-8 2014 (James 2014)) |

JNC-8 2014 voerde een systematische review uit die antihypertensieve behandeling vergeleek met geen antihypertensieve behandeling, in patiënten met primaire ongecompliceerde hypertensie die 60 jaar of ouder waren.

Drie van de geïnccludeerde RCT's evalueerden antihypertensieve behandeling versus geen antihypertensieve behandeling in personen ≥ 60 jaar. Eén studie includeerde personen van 80 jaar of ouder. Deze laatste zal in het hoofdstuk 3.5.1.1.2. worden besproken.

De 3 RCT's met personen ≥ 60 jaar includeerden hypertensieve patiënten met een SBD variërend van 160 tot 239 mmHg. Twee studies (SHEP 1991, Syst-Eur 1997) includeerden enkel ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie (DBD < 95 of 90 mmHg). De medicatie die in de eerste stap werd gegeven, was in één studie chloortalidon en in de andere studie nitrendipine. De derde studie (EWPHE 1985) includeerde alleen ouderen met zowel systolische als diastolische hypertensie (DBD 90-119 mmHg), behandeld met hydrochloorthiazide of placebo.

De follow-up was 2 tot 4,6 jaar.

Geïsoleerde systolische hypertensie

In de twee studies met geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, werd totale mortaliteit niet op significante wijze beïnvloed door behandeling, vergeleken met geen behandeling of placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten ≥ 60 jaar en met geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde behandeling met chloortalidon het risico van niet-fataal myocardinfarct en coronair hartlijden.

Bij patiënten ≥ 60 jaar en met geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde behandeling met nitrendipine (+/- bijkomende medicatie) het risico op totale cardiale eindpunten (combinatie van fatale en niet-fatale), maar het resulteerde niet in een statistisch significant verschil in het risico van niet-fataal myocardinfarct, fataal myocardinfarct of coronaire mortaliteit, wanneer deze apart werden beoordeeld. Het is mogelijk dat het verschil tussen beide studies het verschil tussen de medicamenteuze behandelingen reflecteert.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Bij patiënten ≥ 60 jaar en geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde de behandeling van hypertensie het risico op CVA (combinatie van fataal en niet-fataal).

GRADE: HIGH quality of evidence

Bij patiënten ≥ 60 jaar en geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde behandeling met chloortalidon het risico op hartfalen (combinatie fataal en niet-fataal) maar behandeling met nitrendipine (+/- bijkomende medicatie) had geen significante invloed op dit risico. Het is mogelijk dat het verschil tussen beide studies het verschil tussen de medicamenteuze behandelingen reflecteert.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence



Systolische en diastolische hypertensie

In de studie met zowel systolische als diastolische hypertensie, was totale mortaliteit ook niet significant verschillend tussen behandeling en geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

In de studie met zowel systolische als diastolische hypertensie, verminderde de behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiale mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

In de studie met zowel systolische als diastolische hypertensie, verminderde de behandeling met hydrochloorthiazide het risico van niet-fatale cerebrovasculaire events, maar niet van cerebrovasculaire mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

In de studie met zowel systolische als diastolische hypertensie, verminderde de behandeling met hydrochloorthiazide het risico van ernstig congestief hartfalen.

GRADE: LOW quality of evidence

Observationele gegevens: drempelwaarden bij ouderen ≥ 60 jaar

Blom 2013

Dit prospectief cohortonderzoek volgde 4.621 Nederlands personen ≥ 55 jaar zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, voor een mediaan van 14,9 jaar. Wanneer men deelnemers categoriseerde in leeftijdsgroepen van 10 jaar, zag men enkel bij personen van 55 tot 64 jaar met een SBD ≥ 160 mmHg verhoogde totale mortaliteit in vergelijking met de referentie-SBD van < 140 mmHg, en een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit bij 140 mmHg en hoger.

Wanneer deelnemers gecategoriseerd werden in leeftijdsgroepen van 5 jaar, was het verhoogde risico bij hogere SBD's aanwezig tot de leeftijd van 75 jaar, maar het 95% betrouwbaarheidsinterval van de hazard ratio's bevonden zich dicht bij 1 (= geen verschil in risico).

De auteurs besluiten: tussen de leeftijd van 55 en 75 jaar voorspelt een hoge SBD een hoger risico op mortaliteit, maar vanaf de leeftijd van 75 jaar toont een significante trend dat SBD-waarden het risico op mortaliteit niet meer voorspellen.

Blom 2013 refereerde ook naar 17 andere observationele studies die vonden dat een hoge SBD het mortaliteitsrisico niet voorspelde vanaf de leeftijd van 75 jaar.

Gutiérrez-Misis 2013

Dit mediterrane cohortonderzoek volgde 1.182 personen van ≥ 65 jaar voor een periode van 17 jaar. De associatie tussen risico van mortaliteit en verschillende SBD- en DBD-waarden tijdens de basismeting, werd beoordeeld.

Vergeleken met een referentie-SBD van 136 mmHg, was een SBD van 170 mmHg en hoger geassocieerd met een verhoogd risico van mortaliteit. SBD's van 160 mmHg en lager (tot SBD 80 mmHg) toonden geen statistisch significant verschil van risico van mortaliteit, vergeleken met een referentie-SBD van 136 mmHg. Betrouwbaarheidsintervallen waren echter wijd bij lagere SBD's en hierdoor werd een relatie in de vorm van een U-curve gevonden tussen SBD en mortaliteit.

Vergeleken met een referentie-SBD van 80-84 mmHg, was een DBD < 60 mmHg geassocieerd met een hogere mortaliteit.



Lohr 2015

Dit retrospectief cohortonderzoek bij 15.221 veteranen van ≥ 70 jaar zonder chronische nierinsufficiëntie tijdens de basismeting, onderzocht de associatie tussen verschillende SBD-waarden tijdens de basismeting en het risico van chronische nierinsufficiëntie of mortaliteit. De follow-up was +/- 4 jaar.

Een SBD tijdens de basismeting van 140 mmHg of hoger was geassocieerd met een verhoogde incidentie van chronische nierinsufficiëntie, vergeleken met een referentie-SBD van 130-139 mmHg. Er werd geen associatie gevonden voor verschillende diastolische bloeddrukwaarden.

Een SBD tijdens de basismeting van 140 mmHg of hoger was niet geassocieerd met een verschil van risico van mortaliteit, vergeleken met een referentie-SBD van 130-139 mmHg. Een SBD tijdens de basismeting van < 129 mmHg was geassocieerd met een hoger risico van mortaliteit, vergeleken met een referentie-SBD van 130-139 mmHg. Opnieuw werd er geen associatie gevonden voor de verschillende diastolische bloeddrukwaarden.

Rapsomaniki 2014

Dit cohortonderzoek van 1.250.000 patiënten met 5,2 jaar follow-up, in een populatie zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, suggereert dat het laagste risico van cardiovasculaire ziekte bij personen met de leeftijd van 60-79 jaar (alsook in andere leeftijdsgroepen) geobserveerd werd bij een SBD-waarde tijdens de basismeting van 90-114 mmHg en een DBD-waarde van 60-74 mmHg, zonder bewijs van een J-curve met verhoogd risico bij lagere bloeddrukwaarden. Alhoewel verhoogde bloeddrukken geassocieerd waren met verhoogd cardiovasculair risico bij alle leeftijdsgroepen, verminderde de sterkte van de associaties van zowel systolische als diastolische bloeddruk met alle uitkomsten (in verschillende mate voor verschillende eindpunten) met de leeftijd. Er was geen informatie over totale mortaliteit.

Hadaegh 2013

Dit prospectief cohortonderzoek bij 6.237 personen zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, werd in Iran uitgevoerd. De mediane follow-up was 9,3 jaar. Het risico van een nieuwe cardiovasculaire ziekte bij verschillende SBD/DBD-waarden tijdens de basismeting bij personen van middelbare leeftijd (30-59 jaar) werd vergeleken met die van ouderen (≥ 60 jaar).

In de groep van middelbare leeftijd, was een bloeddruk van 130-139/85-89 mmHg en van $\geq 140/\geq 90$ mmHg geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte, wanneer men deze vergeleek met een SBP/DBP van $< 120/80$ mmHg. Bij personen ≥ 60 jaar was alleen een bloeddruk van $\geq 140/90$ mmHg geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte.

Butler 2011

Deze analyse van gegevens van 2 cohortonderzoeken, die 4.408 personen bevatten met een leeftijd van 65-100 jaar, en die tijdens de basismeting geen bloeddrukverlagende medicatie kregen, vond een verhoogd risico van hartfalen bij hogere systolische bloeddrukwaarden.

Conclusie: De sterkte van de associatie tussen hoge bloeddruk en cardiovasculaire morbiditeit lijkt te verminderen met de leeftijd. Vanaf een zekere leeftijd is een verhoogde bloeddruk niet meer geassocieerd met totale mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

De associatie tussen zeer lage bloeddrukwaarden en morbiditeit/mortaliteit zal besproken worden in het hoofdstuk over streefwaarden.



3.3.1.2.2. Streefwaarden bij ouderen ≥ 60 jaar

| |
|---|
| More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged ≥ 65 years |
|---|

| |
|---------------------------|
| Bibliography: BPLTTC 2008 |
|---------------------------|

| |
|---|
| Blood pressure target <140mmHG versus > 140mmHg in elderly Japanese patients |
|---|

| |
|--|
| Bibliography: JATOS 2008, VALISH trial 2010 (Ogihara 2010) |
|--|

| |
|--|
| BP target $\leq 140/90$ mmHg versus BP target $\leq 150/90$ in hypertensive patients older than 70 years. |
|--|

| |
|-------------------------|
| Bibliography: Wei 2013a |
|-------------------------|

De BPLTTC 2008 systematische review en meta-analyse includeerde 31 RCT's met in totaal 190.606 deelnemers met hypertensie. Het was niet duidelijk of er ook onderliggend diabetes of nierlijden aanwezig was. Een striktere bloeddrukstreefwaarde werd vergeleken met een minder strikte streefwaarde, maar de precieze bloeddrukwaarden die daarmee overeenkwamen werden niet gespecificeerd. Een onderscheid werd gemaakt tussen deelnemers <65 jaar en deelnemers ≥ 65 jaar. De kwaliteit van deze systematische review/meta-analyse werd door NICE 2011 als matig (moderate) beoordeeld, vooral omdat de kwaliteit van de geïnccludeerde studies varieerde van laag tot hoog.

Bij hypertensieve patiënten ≥ 65 jaar, met ongecompliceerde hypertensie, resulteerde een niet-gespecificeerde "striktere bloeddrukstreefwaarde" niet in een statistisch significant verschil van risico op cardiovasculaire events (een composiet van fatale en niet-fatale CVA, coronaire hartziekte en hartfalen), vergeleken met een niet-gespecificeerde "minder strikte bloeddrukstreefwaarde".

GRADE: VERY LOW quality of evidence

JNC-8 voerde een systematische review uit die verschillende streefwaarden bij primaire ongecompliceerde hypertensie evalueerde. Acht van de geïnccludeerde RCT's werden uitgevoerd bij patiënten ≥ 60 jaar. Eén van deze (HYVET) werd uitgevoerd bij patiënten ≥ 80 jaar. Deze studie zal besproken worden in het hoofdstuk 3.5.1.2.2.

Van de 7 RCT's bij personen ≥ 60 jaar, randomiseerden 2 studies hun deelnemers naar verschillende streefwaarden.

De JATOS 2005 en 2008-studies vergeleken een bloeddrukstreefwaarde van <140 mmHg met een streefwaarde van 140-160 mmHg bij 4.320 oudere Japanse patiënten met hypertensie (leeftijd 65-85 jaar) met een systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg. De follow-up was respectievelijk 12 maanden en 2 jaar.

Er was geen significant verschil van mortaliteit en morbiditeit (cerebrovasculaire ziekte, cardiale en vasculaire ziekte en nierfalen) na 2 jaar, wanneer een SBD van <140 mmHg werd nagestreefd, in vergelijking met een streefwaarde van 140-160 mmHg bij oudere Japanse patiënten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De VALISH-studie 2010 (Ogihara 2010) vergeleek strenge bloeddrukregeling (<140 mmHg) versus matige bloeddrukregeling (≥ 140 tot <150 mmHg) bij 3.260 oudere Japanse patiënten (70-84 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie.

Na een mediane follow-up van 3 jaar, was er geen significant verschil tussen groepen van een composiet eindpunt van cardiovasculaire events (waaronder cardiovasculaire mortaliteit, CVA, myocardinfarct, ongeplande cardiovasculaire ziekenhuisopname en renale disfunctie)

GRADE: MODERATE quality of evidence

Van de 7 RCT's bij personen ≥ 60 jaar, evalueerden 5 behandeling versus geen behandeling bij een vaste bloeddrukstreefwaarde. Aangezien dit een zeer indirecte manier is om de meest geschikte



streefwaarde te beoordelen, zullen wij deze RCT's slechts kort beschrijven zonder de uitkomsten apart te waarderen:

Syst-Eur 1997 (Staessen 1997) vergeleek behandeling versus geen behandeling bij een streefwaarde van <150 mmHg bij 4.695 ouderen, met een mediane follow-up van 2 jaar. Er was een significante vermindering van de primaire uitkomst in de behandelde groep.

SHEP 1991 vergeleek behandeling versus placebo bij 4.736 ouderen, met een gemiddelde follow-up van 4,5 jaar. De streefwaarde voor personen met een SBD tijdens de basismetings van >180 mmHg, was <160 mmHg. Voor de personen met een SBD van 160-179 mmHg, was de streefwaarde een vermindering met ten minste 20 mmHg. Er was een significante vermindering van CVA-incidenten in de behandelde versus de onbehandelde groep in deze studie.

SCOPE 2003 (Lithell 2003) vergeleek behandeling versus placebo bij 4.664 ouderen, met een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar. De streefwaarde werd niet expliciet vermeld, maar medicatietitratie begon bij een SBD >160 mmHg of DBD >85-90 mmHg. Er was geen statistisch significant verschil tussen behandeling en geen behandeling voor het primaire eindpunt: een compositie van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardinfarct.

STOP 1991 (Dahlof 1991) vergeleek behandeling versus placebo bij een streefwaarde van <160/95 mmHg bij 1.627 ouderen, met een follow-up van 25 maanden. Er was een significante vermindering van het primair compositie eindpunt: CVA, myocardinfarct en andere cardiovasculaire mortaliteit.

Coope and Warrender 1986 (Coope 1986) vergeleek behandeling versus geen behandeling bij 884 ouderen, met een gemiddelde follow-up van 4,4 jaar. De streefwaarde werd niet expliciet vermeld, maar bijkomende therapie werd toegevoegd indien na 3 maanden de SBD >170 mmHg of de DBD >105 mmHg was. Er was een significante vermindering van CVA-incidenten bij behandelde versus onbehandelde patiënten, maar geen verschil van mortaliteit of coronaire aanvallen.

De bibliografiegroep vond een bijkomende RCT van Wei 2013b. In deze open-label RCT bij een relatief gezonde Chinese populatie van 724 hypertensieven ouder dan 70 jaar, werd een strikte streefwaarde (bloeddruk $\leq 140/90$ mmHg) vergeleken met een standaard streefwaarde ($\leq 150/90$ mmHg)

Bij een oudere Chinese populatie, resulteerde een streefwaarde van $\leq 140/90$ mmHg in een statistisch significante vermindering van mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire events en CVA-incidenten, vergeleken met een minder strikte streefwaarde van $\leq 150/90$ mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij een oudere Chinese populatie, resulteerde een streefwaarde van $\leq 140/90$ mmHg niet in een statistisch significant verschil van acuut myocardinfarct, vergeleken met een minder strikte streefwaarde van $\leq 150/90$ mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

3.3.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015)

Wat zijn de drempel- en streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor een persoon tussen 60 en 79 jaar?

3.3.2.1. Leeftijdscategorieën. Hoewel de leeftijd vanaf wanneer iemand als een oudere wordt beschouwd, willekeurig en cultureel wordt bepaald, is het onderscheid tussen de personen van 60 tot 79 jaar en de 80-plussers voor een clinicus van belang.

3.3.2.1.1. De klinische benadering van een hypertensiepatiënt tussen 60 en 79 jaar zal vooral op de **volgende aandoeningen** zijn gericht: op de eigenlijke aandoening (in dit geval arteriële hypertensie) en de daarmee samenhangende aandoeningen (de comorbiditeiten zoals type 2-diabetes, obesitas,



nierinsufficiëntie, voorkamerfibrillatie, hartfalen, coronaire ziekte, cerebrale trombose, dementie, ...).

3.3.2.2. Bloeddrukdrempels voor een medicamenteuze behandeling van arteriële hypertensie.

3.3.2.2.1. Volgens de consensus ACCF/AHA 2011

3.3.2.2.1.1. Uittreksels: "*de specifieke drempelwaarde van de arteriële bloeddruk waarop een medicamenteuze antihypertensiebehandeling bij ouderen (65-plussers) moet worden opgestart, wordt niet gedefinieerd in het consensusdocument van de experten dat in 2011 door de Amerikaanse Verenigingen voor Hypertensie en Cardiologie (ACCF/AHA) werd gepubliceerd; in dat consensusdocument worden echter waarden van 150/90 mmHg (systolische of diastolische bloeddruk) bij personen tussen 65 en 79 jaar aanbevolen,...*".

In de richtlijnen ESH/ESC van 2013 werden vergelijkbare waarden voorgesteld (ESH/ESC 2013).

3.2.2.2.1.2. Opmerkingen van de geriater:

3.3.2.2.1.2.1. Er is een verschil tussen de voorgestelde waarde voor de systolische bloeddruk bij personen tussen 65 en 79 jaar (140 mmHg) en die bij 80-plussers (150 mmHg). Die verschillende systolische bloeddrukwaarde van die twee leeftijdscategorieën is gekoppeld aan het minimaal risico op een cardiovasculair accident (~130 mmHg tussen 65 en 79 jaar, en ~140 mmHg vanaf 80 jaar) (Denardo 2010).

3.3.2.2.1.2.3. De graad van fysieke fitheid (fitness) is een andere nuttige parameter waarmee rekening moet worden gehouden bij het bepalen van de drempelwaarde voor de medicamenteuze behandeling van arteriële hypertensie bij ouderen. Die kan bijvoorbeeld worden geëvalueerd door de loopsnelheid te onderzoeken (Odden 2012). In die studie was de all-cause mortaliteit in combinatie met een systolische arteriële hypertensie (een waarde die gemiddeld hoger ligt dan 160 mmHg), hoger bij personen die snel liepen, onveranderd bij personen met een gemiddelde loopsnelheid, maar lager bij personen die traag liepen (statistisch significante verschillen). Aangezien de trage manier van lopen een van de belangrijkste kenmerken van geriatrische kwetsbaarheid is, kan uit die observaties worden afgeleid dat een bloeddruk van meer dan 160 mmHg een beschermend effect heeft op het vlak van mortaliteit bij patiënten die traag lopen.

3.3.2.2.2. Volgens de gerieters bedraagt de drempelwaarde van de systolische bloeddruk (SBD) om een medicamenteuze behandeling bij ouderen te starten, 160 mmHg (Morley 2013).

3.3.2.2.2.1. Bij personen tussen 65 en 79 jaar bedraagt de in aanmerking genomen drempel gewoonlijk 160 mmHg voor de systolische bloeddruk en 90 mmHg voor de diastolische bloeddruk. In het criterium van de START-lijst versie 2 wordt voor de systolische bloeddruk een waarde van 160 mmHg voorgesteld (O'Mahony 2015). Lagere waarden kunnen als drempel worden gebruikt als er een hoog risico op complicaties van de arteriële hypertensie is (zoals al lang bestaande type 2-diabetes, en/of chronische nierinsufficiëntie). In die laatste gevallen kunnen waarden van respectievelijk 140 en 85 mmHg als therapeutische drempel voor de systolische en de diastolische bloeddruk worden gebruikt.

3.3.2.3. Streefwaarden van een medicamenteuze behandeling bij ouderen

3.3.2.3.1. In de medische literatuur is ook het antwoord op die vraag vrij vaag. In het eerder voormelde consensusdocument van experten (ACCF/AHA 2011) wordt vermeld dat "*hoewel de optimale streefwaarde van de medicamenteuze behandeling van de bloeddruk niet wordt gepreciseerd, het de bedoeling van de behandeling is om de bloeddrukwaarde bij ouderen tussen 65 en 79 jaar tot 140/90 mmHg terug te brengen,...*". (ACCF/AHA 2011)



3.3.3. Wat besluit de jury? (drempel- en streefwaarden tussen 60 en 80 jaar)

De jury stelt enerzijds vast dat zowel uit de richtlijnen, als uit de studies en uit de opinie van de deskundige geen eenduidige drempel- en streefwaarden naar voren treden voor de leeftijd tussen 60 en 80 jaar.

Anderzijds wil de jury benadrukken dat zowel de literatuurstudie als de deskundige concluderen dat de andere bestaande cardiovasculaire risicofactoren en de eventuele comorbiditeit (zoals diabetes type 2, obesitas, nierinsufficiëntie, voorkamerfibrillatie, hartdecompensatie, coronaire ziekte, cerebrale trombose, dementie...) zwaarder doorwegen dan enkel de leeftijd om drempel- en streefwaarden te bepalen.

Ook moet er in deze leeftijdscategorie rekening worden gehouden met de kwetsbaarheid (frailty) van de patiënt.

Drempelwaarde

De jury sluit zich aan bij de CHEP-richtlijn die stelt dat de leeftijd geen rol speelt in het kiezen van een drempelwaarde, enkel de cardiovasculaire risicofactoren.

(Expert opinion, sterke aanbeveling)

Streefwaarde

De jury beveelt aan als streefwaarde 140/90 mmHg te hanteren. Hierbij moet men wel, in navolging van de meeste richtlijnen, rekening houden met de algemene gezondheid van ouderen en hun tolerantie voor de behandeling en zo nodig iets minder strikt zijn in de te bereiken streefwaarde (<150 mmHg). *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

3.4. Wat zijn de drempel- en streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor:

een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?

3.4.1. Diabetes

3.4.1.1. Drempelwaarden voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die lijdt aan type 2-diabetes

3.4.1.1.1 Wat zegt de literatuurstudie?

Voor het antwoord op deze vraag verwijst de jury naar punt 3.2.1.1.:

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij personen met orgaanschade of cardiovasculaire risicofactoren, een farmacologische behandeling moet worden gestart bij een SBD ≥ 140 of een DBD



≥90 mmHg. De CHEP-richtlijn specificeert dat voor deze drempelwaarde, het niveau van bewijskracht lager is dan voor een SBD van 160 mmHg of hoger.

3.4.1.1.2 Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

Patiënten met milde hypertensie en diabetes zijn opgenomen in de BPLTTC meta-analyse (Sundström 2011). De bloeddrukstreefwaarde is gebaseerd geweest op studies zoals HOT, UKPDS en ADVANCE en meestal wordt een streefwaarde <135/80 mmHg - of meer recent <140/85 mmHg gesuggereerd (Kjeldsen 2014). De ACCORD-studie, die weliswaar underpowered was voor het primaire cardiovasculair eindpunt dat bijgevolg niet significant was, toonde echter een lager beroertepercentage bij een SBD-streefwaarde <120mmHg vergeleken met <140mmHg. Patiënten met diabetes waren uitgesloten van de SPRINT-studie (Ambrosius 2014, National Heart, Lung, and Blood Institute 2015). Aangezien in de SPRINT-studie evenwel in alle subgroepen dezelfde voordelen worden aangetoond, is het niet onwaarschijnlijk dat bij diabetici de nagestreefde SBD lager dan 120 mmHg moet zijn.

3.4.1.1.3. Wat besluit de jury?

Voor het antwoord op deze vraag verwijst de jury naar punt 3.2.1.3.:

De jury stelt voor om – overeenkomstig de richtlijnen – een drempelwaarde ≥ 140/90 mmHg voor de behandeling van hypertensie bij patiënten met ‘target organ damage’ en bij personen met bijkomende risicofactoren te hanteren.

3.4.1.2. Streefwaarde voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die lijdt aan type 2-diabetes

3.4.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

ESH/ESC en JNC-8 bevelen een systolische streefwaarde van <140 mmHg aan bij volwassenen met diabetes type 2, terwijl CHEP en Domus Medica een lagere streefwaarde aanbevelen (<130 of <125 mmHg, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van nefropathie). Diastolische streefwaarden verschillen ook tussen richtlijnen, variërend van <90 mmHg tot <80 mmHg, of zelfs 75 mmHg als er nefropathie aanwezig is.

Tabel 16. Summary of BP targets in type 2 diabetics in selected guidelines.

| | AGREE | | Systolic (mmHg) | GoR/LoE | Diastolic (mmHg) | GoR/LoE |
|----------------|-------|---------------------|-----------------|---------|------------------|---------|
| CHEP | 82% | - | <130 | C | <80 | A |
| Domus | 73% | Without nephropathy | 130 | 1B | 80 | 1B |
| | | With nephropathy | 125 | 1B | 75 | 1B |
| ESH/ESC | 50% | - | <140 | IA | <85 | IA |
| JNC-8 | 82% | - | <140 | E | <90 | E |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.



3.4.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Lower targets (LT) (<130/85 mmHg) versus standard targets (ST) (<140-160/90-100 mmHg) in people with diabetes

Bibliography: Cochrane Arguedas 2013 Including 5 RCTs: ABCD-2V 2006 (Estacio 2006), ABCD-H 1998 (Estacio 1998), ABCD-N 2002 (Schrier 2002), ACCORD BP 2010 (Cushman 2010), HOT 1998 (Hansson 1998).

In deze Cochrane meta-analyse van 5 RCT's, werd een lagere bloeddruk-streefwaarde (gedefinieerd als <130/85 mmHg) vergeleken met standaard streefwaarden (gedefinieerd als <140-160/90-100 mmHg) bij personen met diabetes.

Uitkomsten voor systolische en diastolische streefwaarden werden apart berekend. Geïnccludeerde patiënten waren 40 tot 81 jaar oud. De follow-up in de studies varieerde van 1,9 tot 5 jaar. Maar één studie evalueerde systolische streefwaarden. De vier studies die diastolische streefwaarden evalueerden, kampten met ernstige methodologische problemen, zoals ontoereikende randomisatiemethoden en onvolledig rapporteren van uitkomsten, wat het vertrouwen van de bibliografiegroep in hun resultaten beperkt.

Drie andere meta-analyses (Bangalore 2011, Reboldi 2011, McBrien 2012) hebben gelijkaardige vragen onderzocht, maar deze zijn niet gekozen voor dit document omdat zij ofwel de in de studie bereikte, eerder dan de nagestreefde bloeddruk hebben geëvalueerd (Bangalore 2011), omdat ze SBD- met DBD-streefwaarden gegroepeerd hebben (McBrien 2012), of omdat streefwaarden die tegenwoordig als hoog worden beschouwd (<150/85) in de "intensieve streefwaarde"-groep werden meegerekend (Reboldi 2011). Toch toonden deze meta-analyses gelijkaardige resultaten als deze van de Cochrane-meta-analyse.

De systematische review door JNC-8 includeerde daarenboven nog drie (oudere) studies (SHEP 1996 (Curb 1996), Syst-Eur 1999 (Fagard 1999), UKPDS 1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a)) die bloeddruk-streefwaarden bij diabetespatiënten evalueerden. Zij evalueerden echter streefwaarden die tegenwoordig als te hoog zouden worden beschouwd (SBD <150 - <160 mmHg), en werden daarom niet in detail gerapporteerd in dit document.

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD-streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, vergeleken met een standaard bloeddruk-streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD-streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, vergeleken met een standaard DBD-streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD-streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met een standaard bloeddruk-streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD-streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met een standaard DBD-streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence



Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD-streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op myocardinfarct, vergeleken met een standaard bloeddruk-streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD-streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op myocardinfarct, vergeleken met een standaard DBD-streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, verlaagt een lagere SBD-streefwaarde (<130 mmHg) het risico op CVA op significante wijze, vergeleken met een standaard bloeddruk-streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD-streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op CVA, vergeleken met een standaard DBD-streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD-streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op congestief hartfalen, vergeleken met een standaard bloeddruk-streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD-streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op congestief hartfalen, vergeleken met een standaard DBD-streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD-streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op terminaal nierfalen, vergeleken met een standaard bloeddruk (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD-streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van totale ernstige bijwerkingen (totale ernstige morbiditeit en mortaliteit), vergeleken met een standaard bloeddruk (<140-160/90-100 mmHg)

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, verhoogt een lagere SBD-streefwaarde (<130 mmHg) alle andere ernstige bijwerkingen (uitgezonderd myocardinfarct, CVA, congestief hartfalen en terminaal nierfalen) op significante wijze, vergeleken met een standaard bloeddruk (<140-160/90-100 mmHg)

GRADE: MODERATE quality of evidence

Observationele gegevens

Cooper-DeHoff 2010

Deze post-hoc analyse van een RCT in een subgroep van 6.400 patiënten met 16.893 patiëntenjaren follow-up, evalueerde mortaliteit en cardiovasculaire events bij hypertensieve patiënten met diabetes en coronair lijden. Ze analyseerden de bereikte systolische bloeddruk en vergeleken *event rate* bij patiënten met strikte bloeddrukregeling (<130 mmHg), standaard bloeddrukregeling (130-140 mmHg) en hypertensie die niet onder controle was (>140 mmHg). Bij patiënten met een



bereikte SBD lager dan 130 mmHg, was er geen significante vermindering van een composiet eindpunt van totale mortaliteit, niet-fataal myocardiinfarct of niet-fatale CVA, en een borderline niet-significante stijging van totale mortaliteit, die significant werd bij de analyse van de verlengde follow-up.

Vamos 2012

Dit prospectief cohortonderzoek bij 126.092 nieuw gediagnosticeerde type 2-diabeten en met een mediane follow-up van 3,5 jaar, vond geen verminderd risico van totale mortaliteit bij patiënten met een bereikte bloeddruk lager dan 130/80 mmHg, vergeleken met patiënten met “standaard controle” (SBD van 130 tot <140 mmHg en DBD 80 tot <85 mmHg). Een bloeddruk lager dan 120/75 mmHg was significant geassocieerd met een verhoogd risico van totale mortaliteit.

Sundstrom 2013

Deze analyse van een retrospectief cohortonderzoek, in een eerstelijnssetting en met een mediane follow-up van 4,5 jaar, includeerde 34.009 type 2-diabetici zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting. Het risico op het ontwikkelen van events bij verschillende SBD- en DBD-waarden bij patiënten die al dan niet bloeddrukverlagende medicatie gebruikten, werd geëvalueerd. De associatie tussen het risico op events en de bloeddruk volgde een U-curve, zowel in behandelde als onbehandelde patiënten.

Bij type 2-diabetici die niet behandeld werden met bloeddrukverlagende medicatie, werd het laagste risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire events gezien bij een bloeddruk van 135/76 mmHg, terwijl het laagste risico op mortaliteit werd gezien bij een bloeddruk van 142/78 mmHg. Vergeleken met een SBD van <130 mmHg, was een SBD van >160 mmHg geassocieerd met een significant hoger risico van cardiovasculaire events, maar niet van mortaliteit.

Bij type 2-diabetici die behandeld werden met bloeddrukverlagende medicatie, werd het laagste risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire events gezien aan een bloeddruk van 139/74 mmHg, terwijl het laagste risico van mortaliteit werd geobserveerd aan een bloeddruk van 150/79 mmHg.

Conclusie:

Bij hypertensieve patiënten met type 2-diabetes, lijkt een zeer strikte streefwaarde (SBD <130 mmHg) niet geassocieerd met een verdere daling van cardiovasculaire events of mortaliteit, vergeleken met een standaard streefwaarde (SBD <140 mmHg). Een lage bloeddruk (SBD <120-<130 mmHg) lijkt wel geassocieerd met een verhoogd risico van mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

3.4.1.2.2. Wat zegt de deskundige?(Kjeldsen 2015)

De deskundige stelt voor om de resultaten van de SPRINT-studie te extrapoleren naar alle categorieën van hypertensieve patiënten; er moet worden opgemerkt dat diabetespatiënten van de SPRINT-studie werden uitgesloten.

De deskundige verwijst naar de HOT-studie teneinde aan te tonen dat een streefwaarde van <80 mmHg leidt tot een daling van het risico.

3.4.1.2.3. Wat besluit de jury?

In de richtlijnen worden striktere systolische en diastolische bloeddrukwaarden voorgesteld, wat de jury verbaast. Uit de RCT's die door de bibliografiegroep zijn geanalyseerd, blijkt meestal dat een striktere bloeddrukstreefwaarde geen voordelen biedt. Het bewijsniveau van die studies schommelt tussen zeer zwak tot matig. De Cochrane-studie is eerder voorstander van een klassieke bloeddrukstreefwaarde dan van een strikte bloeddrukstreefwaarde. In die Cochrane-analyse zijn de



studies opgenomen die in de Europese richtlijnen worden vermeld, alsook andere studies die na de richtlijnen zijn gepubliceerd. Daarom raadt de jury aan om een streefwaarde van <140 mmHg en van <90 mmHg te behouden.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

3.4.2. Nierinsufficiëntie

3.4.2.1. Drempelwaarden voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die lijdt aan nierinsufficiëntie

Voor het antwoord op deze vraag verwijst de jury eveneens naar punt 3.2.1.:

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij personen met orgaanschade of cardiovasculaire risicofactoren, een farmacologische behandeling moet worden gestart bij een SBD ≥ 140 of een DBD ≥ 90 mmHg.

3.4.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Tabel 17. Summary of BP thresholds in chronic kidney disease in selected guidelines.

| | AGREE | Systolic (mmHg) | | Diastolic (mmHg) | GoR/ LoE |
|---------|-------|-----------------|----|------------------|----------|
| ESH/ESC | 50% | 140 | OR | 90 | IB |
| JNC-8 | 84% | 140 | | 90 | E |
| NICE | 84% | 140 | | 90 | NG |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

De richtlijnen zijn het eens over een drempelwaarde van 140/90 mmHg voor het starten van een behandeling voor hypertensie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

3.4.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

De resultaten van de SPRINT-studie zullen zeker gelden voor volwassenen met nierfalen, hartfalen en coronaire ischemie en heel waarschijnlijk ook voor mensen met een cerebrovasculaire aandoening.

3.4.2.1.2. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de richtlijnen nl. een drempelwaarde van 140/90 mmHg voor het starten van een behandeling voor hypertensie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

(GRADE C, sterke aanbeveling)



3.4.2.2. Streefwaarden voor de behandeling van hypertensie bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie

3.4.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Bij niet-diabetische nefropathie zonder proteïnurie, zijn de richtlijnen het eens over een streefwaarde van <140/90 mmHg, met uitzondering van Domus Medica Hypertensie 2009, waar de streefwaarde 130/80 mmHg is.

Bij patiënten met diabetische nefropathie, beveelt ESH/ESC een streefwaarde van <140/85 mmHg aan, terwijl NICE een strengere streefwaarde van <130/80 mmHg aanbeveelt voor deze populatie. (ESC: "Een DBD-streefwaarde <90 mmHg is altijd aanbevolen, behalve bij diabetici, bij wie waarden <85 mmHg worden aanbevolen. Men moet niettemin voor ogen houden dat diastolische bloeddrukwaarden tussen 80 en 85 mmHg veilig zijn en goed verdragen worden. (IA)")

Bij patiënten met nierinsufficiëntie met proteïnurie, verschilt de streefwaarde tussen richtlijnen: SBD <130 tot <125 en DBD van <90 tot <75 mmHg.

Tabel 18. Summary of BP targets in chronic kidney disease in selected guidelines.

| | AGREE | | Systolic (mmHg) | GoR/LoE | Diastolic (mmHg) | GoR/LoE |
|------------------|-------|--------------------------------|-----------------|---------|------------------|---------|
| CHEP | 82% | Non-diabetic | <140 | B | <90 | B |
| Domus | 73% | Without proteinuria | 130 | 1B | 80 | 1B |
| | | With proteinuria | <125 | 1B | <75 | 1B |
| ESH/ESC | 50% | Non-diabetic | <140 | IIaB | <90 | IA |
| | | Diabetic | <140 | IIaB | <85 | IA |
| | | Overt proteinuria | <130 | IIbB | <90 | IA |
| JNC-8 | 82% | - | <140 | E | <90 | E |
| Domus CNI | 64% | - | 120-139 | 1B | 60-89 | 1B |
| NICE CKD | 93% | - | 120-139 | NG | <90 | NG |
| | | Diabetic or ACR of ≥70 mg/mmol | 120-129 | NG | <80 | NG |

ACR= Albumin/creatinine ratio. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.4.2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Strict blood pressure target versus standard blood pressure target

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

In deze meta-analyse werd een strikte bloeddrukregeling vergeleken met standaard bloeddrukregeling. Over het algemeen was de streefwaarde in studies van strikte regeling 10-15 mmHg lager dan voor de controlegroepen met standaard behandeling, maar er was variatie tussen de studies voor de absolute streefwaarde qua bloeddruk. De specifieke antihypertensiva die gebruikt werden voor het bereiken van deze streefwaarden verschilden naargelang de studie. Weinig patiënten in de studies hadden diabetes.



Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van de totale of cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van fataal myocardinfarct, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van fataal CVA, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van ESRD, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Observationele gegevens

Kovesdy 2013

Dit retrospectief cohortonderzoek beoordeelde klinische gegevens van 651.749 veteranen met niet-dialyse-afhankelijk chronisch nierlijden gedurende een mediaan van 5,8 jaar. Het risico van totale mortaliteit werd beoordeeld bij verschillende combinaties van SBD en DBD. Er werd een associatie gezien met de vorm van een J-curve tussen SBD en DBD en totale mortaliteit, met een verhoogd risico boven en onder een bloeddruk van 130-149/70-89 mmHg.

Kovesdy 2014

Dit retrospectief cohortonderzoek evalueerde de klinische gegevens van 77.765 veteranen met niet-dialyse-afhankelijk chronisch nierlijden en systolische hypertensie die niet onder controle was, gedurende een mediaan van 6 jaar. Het risico van totale mortaliteit werd geëvalueerd voor een SBD <120 mmHg versus 120-139 mmHg. In deze patiënten, was een bereikte SBD <120 mmHg geassocieerd met een significante stijging van totale mortaliteit, vergeleken met een bereikte SBD van 120-139 mmHg.

Chiang 2014

In dit prospectief observationeel onderzoek werden 2.144 patiënten met chronisch nierlijden stadium 3-4 gevolgd gedurende een mediaan van 2,9 jaar. Het risico van cardiovasculaire events, noodzaak tot niervervangende therapie (dialyse of transplantatie) en totale mortaliteit bij verschillende SBD-waarden tijdens de basismeting (range: 96 tot >140 mmHg) werd beoordeeld. Een SBD van >140 mmHg bij de basismeting was geassocieerd met een verhoogd risico van noodzaak tot niervervangende therapie, maar niet van mortaliteit of cardiovasculaire events, wanneer de hele studiepopulatie werd geanalyseerd. Bij patiënten behandeld met bloeddrukverlagende medicatie, was een zeer lage SBD (96-110 mmHg) geassocieerd met een significant verhoogd risico van cardiovasculaire events, en een hoge SBD (>140 mmHg) was geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculaire events en noodzaak tot niervervangende therapie, vergeleken met een SBD van 111-120 mmHg.

Conclusie:

Bij patiënten met chronisch nierlijden, lijkt een lage bloeddruk geassocieerd met een verhoogd risico van morbiditeit en mortaliteit, maar de definitie van een lage bloeddruk verschilt tussen studies (<110, <120, of <130 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence



3.4.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

De deskundige stelt voor om de resultaten van de SPRINT-studie te extrapoleren naar alle categorieën van hypertensieve patiënten.

3.4.2.2.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt vast dat de richtlijnen, de RCT's en de observationele studies verschillende streefwaarden gebruiken. In dit geval stelt de jury een conservatieve houding voor, met als streefwaarde een systolische bloeddrukwaarde van <140 mmHg.

(GRADE C, zwakke aanbeveling)

3.4.3. Coronaire ischemie (angor en postinfarct)

3.4.3.1. Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met coronair lijden

Voor het antwoord op deze vraag verwijst de jury eveneens naar punt 3.2.1.:

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij personen met orgaanschade of cardiovasculaire risicofactoren, een farmacologische behandeling moet worden gestart bij een SBD ≥ 140 of een DBD ≥ 90 mmHg.

3.4.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

ESH/ESC en NICE bevelen een drempelwaarde van 140/90 mmHg aan om behandeling voor hypertensie te starten bij patiënten met cardiovasculair lijden, zonder te specificeren tussen coronair lijden, hartfalen, of doorgemaakte CVA.

Tabel 19. Summary of BP thresholds in cardiovascular disease in selected guidelines.

| | AGREE | Systolic (mmHg) | | Diastolic (mmHg) | GoR/ LoE |
|---------|-------|-----------------|----|------------------|----------|
| ESH/ESC | 50% | 140 | OR | 90 | IB |
| NICE | 84% | 140 | | 90 | NG |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.4.3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

De resultaten van de SPRINT-studie zullen zeker gelden voor volwassenen met nierfalen, hartfalen en coronaire ischemie en heel waarschijnlijk ook voor mensen met een cerebrovasculaire aandoening. Wat coronaire ischemie betreft, werd in de high profile HOPE-studie waarin de ACE-inhibitor ramipril met een placebo werd vergeleken (bovenop een andere behandeling) bij meer dan 9.000 patiënten met vooral coronaire hartziekte, diabetes en hypertensie aangetoond dat een actieve behandeling in de 3 kwartielen van hypertensiepatiënten belangrijke voordelen had, maar niet in het kwartiel met normotensieve patiënten.



3.4.3.1.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de richtlijnen nl. een drempelwaarde van 140/90 mmHg om behandeling voor hypertensie te starten bij patiënten met cardiovasculair lijden.

3.4.3.2. Streefwaarden bij volwassenen met coronair lijden

3.4.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

ESH/ESC beveelt een streefwaarde van <140/90 mmHg aan bij patiënten met coronair lijden. CHEP waarschuwt bij deze populatie tegen het verlagen van de DBD onder de 60 mmHg.

Tabel 20. Summary of BP targets in coronary disease in selected guidelines.

| | AGREE | Systolic (mmHg) | GoR/LoE | Diastolic (mmHg) | GoR/LoE |
|----------------|-------|-----------------|---------|-----------------------------------|---------|
| CHEP | 82% | - | - | Be cautious when DBP is ≤60 mm Hg | D |
| ESH/ESC | 50% | <140 | IlaB | <90 | IA |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.4.3.2.1.1. Wat zeggen de studies?

-

Observationele gegevens

Maddox 2010

Dit prospectief cohortonderzoek bij 22.430 hypertensieve patiënten met coronair lijden, en een gemiddelde follow-up van 1,8 jaar, evalueerde de associatie tussen systolische bloeddruktraject (opeenvolgende bloeddrukmetingen in de tijd) en een composiet van totale mortaliteit, myocardinfarct of revascularisatieprocedures. Patiënten werden onderverdeeld in een groep zonder diabetes of chronisch nierlijden tijdens de basismeting, en een groep met diabetes of chronisch nierlijden. Bloeddruktraject-categorieën werden gedefinieerd als “goed” (waarden rond 120 mmHg), “borderline” (waarden rond 130 mmHg), “verbeterd” (verhoogde SBD die verlaagde tot een normaal niveau tijdens de observatieperiode) en “slechte controle” (blijvend 140 mmHg of hoger (voor de groep zonder diabetes of nierlijden) of 130 mmHg of hoger (voor de groep met diabetes of nierlijden)). In beide groepen was er geen significante associatie tussen bloeddruktraject en de primaire uitkomst. Alleen in de cohort met diabetes of nierlijden, waren goede en borderline geregelde bloeddruk geassocieerd met een significante vermindering van myocardinfarct, in vergelijking met slechte controle.

De drie volgende studies zijn post-hoc analyses van dezelfde open-label RCT (INVEST (Pepine 2003)), die een strategie gebaseerd op verapamil versus een strategie gebaseerd op atenolol evalueerde bij hypertensieve patiënten ≥50 jaar met coronair lijden. In deze studie werd een bloeddrukstreefwaarde gebruikt van <140/90 mmHg voor de meeste patiënten, en een streefwaarde van <130/85 mmHg voor patiënten met diabetes of nierlijden.



Messerli 2006

Deze post-hoc analyse van een RCT bij 22.576 hypertensieve patiënten met coronair lijden die gevolgd werden gedurende 2,7 jaar, evalueerde de associatie tussen bereikte bloeddruk en een composiet van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Een associatie in de vorm van een J-curve werd geobserveerd tussen bloeddruk en de primaire uitkomst, met verhoogde *event rates* boven en onder het dieptepunt van 130/74 mmHg.

Bangalore 2014

Deze post-hoc analyse van een RCT met 22.308 patiëntenjaren follow-up, bij 8.345 hypertensieve patiënten met coronair lijden, met een leeftijd ≥ 60 jaar, en met een SBD van >150 mmHg tijdens de basismeting, evalueerde de associatie tussen bereikte bloeddruk en totale mortaliteit, myocardinfarct en CVA. Vergeleken met een bereikte bloeddruk van <140 mmHg, was een bereikte bloeddruk van 140 tot <150 mmHg niet significant geassocieerd met een verhoging van het primair eindpunt: een composiet van totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA, noch met totale mortaliteit of totaal myocardinfarct. De hogere bloeddruk was echter wel geassocieerd met een significante stijging van cardiovasculaire mortaliteit en totaal CVA.

Winchester 2013

Deze analyse die gegevens gebruikte van een RCT en mortaliteitsgegevens van diens verlengde follow-up, bij 16.951 hypertensieve patiënten met coronair lijden en met een mediane follow-up van 8,37 jaar, evalueerde de associatie tussen bereikte systolische bloeddruk en totale mortaliteit. Vergeleken met een standaard bloeddrukregeling (SBD 130-139 mmHg), was strikte bloeddrukregeling (SBD <130 mmHg) niet geassocieerd met een significant verschil van totale mortaliteit. Een bereikte bloeddruk van ≥ 140 mmHg was echter wel op significante wijze geassocieerd met een toename van totale mortaliteit, vergeleken met een standaard bloeddrukregeling.

Conclusie:

Bij hypertensieve patiënten met coronair lijden, was een bereikte bloeddruk van <140 mmHg geassocieerd met betere uitkomsten dan een bereikte bloeddruk van ≥ 140 mmHg. Er lijkt geen duidelijk bijkomend voordeel te zijn van een striktere bloeddrukregeling van <130 mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

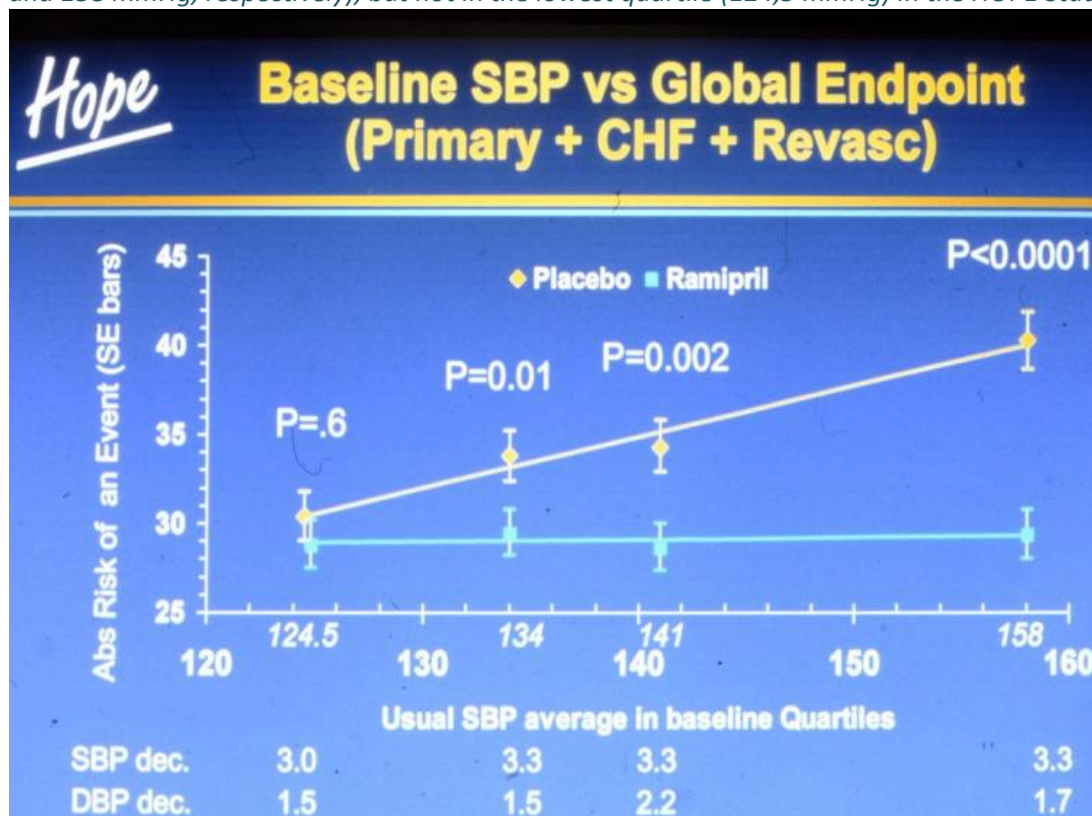
3.4.3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

Wat coronaire ischemie betreft, werd in de high profile HOPE-studie waarin de ACE-inhibitor ramipril met een placebo werd vergeleken (bovenop een andere behandeling) bij meer dan 9.000 patiënten met vooral coronaire hartziekte, diabetes en hypertensie aangetoond dat een actieve behandeling in de 3 kwartielen van hypertensiepatiënten belangrijke voordelen had, maar niet in het kwartiel met normotensieve patiënten, zoals blijkt uit figuur 7.

De resultaten van de SPRINT-studie zullen zeker gelden voor volwassenen met nierfalen, hartfalen en coronaire ischemie.



Figuur 7. Graph downloaded from the New England J Med website in the fall of 1999. Ramipril strongly prevents cardiovascular endpoints in the upper 3 quartiles of systolic BP (averaging 134, 141 and 158 mmHg, respectively), but not in the lowest quartile (124,5 mmHg) in the HOPE Study.



3.4.3.2.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt een streefwaarde voor van <140/90 mmHg.
(GRADE C, sterke aanbeveling)

3.4.4. Hartinsufficiëntie

3.4.4.1. Drempelwaarden voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die aan hartinsufficiëntie lijdt

Voor het antwoord op deze vraag verwijst de jury eveneens naar punt 3.2.1.:

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij personen met orgaanschade of cardiovasculaire risicofactoren, een farmacologische behandeling moet worden gestart bij een SBD ≥ 140 of een DBD ≥ 90 mmHg.

3.4.4.2. Streefwaarde voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die aan hartinsufficiëntie lijdt

3.4.4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Geen van de geselecteerde richtlijnen heeft een streefwaarde gespecificeerd voor deze populatie.



3.4.4.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De bibliografiegroep vond met zijn zoekstrategie geen meta-analyses, RCT's of observationele gegevens die voldeden aan de inclusiecriteria.

3.4.4.2.2. Wat zegt de deskundige?(Kjeldsen 2015)

De resultaten van de SPRINT-studie zullen zeker gelden voor volwassenen met nierfalen, hartfalen en coronaire ischemie.

3.4.4.2.3. Wat besluit de jury?

Aangezien deze populatie zeer heterogeen is (hartfalen met verminderde ejection fraction, hartfalen met behouden ejection fraction) en er geen specifieke studies zijn voor hartfalen MET hypertensie, stelt de jury voor om de richtlijnen inzake hartinsufficiëntie te volgen³³ waarin dezelfde therapeutische streefwaarden worden voorgesteld als de streefwaarden die worden aanbevolen indien er geen sprake is van hartinsufficiëntie.

De jury stelt een streefwaarde voor van <140/90 mmHg.

3.4.5. Cerebrovasculaire aandoening

3.4.5.1. Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met een doorgemaakt CVA

Voor het antwoord op deze vraag verwijst de jury eveneens naar punt 3.2.1.:

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij personen met orgaanschade of cardiovasculaire risicofactoren, een farmacologische behandeling moet worden gestart bij een SBD ≥ 140 of een DBD ≥ 90 mmHg.

3.4.5.2. Streefwaarden bij volwassenen met een doorgemaakt CVA

3.4.5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.5.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Zowel CHEP als ESH/ESC bevelen een streefwaarde van <140/90 mmHg aan bij patiënten met een doorgemaakt CVA.

Tabel 21. Summary of BP targets in patients with previous stroke in selected guidelines

| | AGREE | Systolic (mmHg) | GoR/LoE | Diastolic (mmHg) | GoR/LoE |
|----------------|-------|-----------------|---------|------------------|---------|
| CHEP | 82% | <140 | C | <90 | C |
| ESH/ESC | 50% | <140 | IIaB | <90 | IA |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

³³ Acute and Chronic Heart Failure, ESC Clinical Practice Guidelines, 2012



3.4.5.2.1.1. Wat zeggen de studies?

Lower (<130 mmHg) versus higher (130-149 mmHg) blood pressure target in patients with recent lacunar stroke

Bibliography: Benavente 2013 (SPS3)

Dit is een open-label RCT bij 3.020 patiënten met recente lacunaire CVA, en een gemiddelde leeftijd van 63 jaar, die gemiddeld gedurende 3,7 jaar werden gevolgd. Het effect van een hogere (130-149 mmHg) versus een lagere (<130 mmHg) streefwaarde op risico van CVA werd geëvalueerd. Deze RCT includeerde echter zowel normotensieve als hypertensieve patiënten. De bibliografiegroep koos ervoor de resultaten van de geprespecificeerde subgroepenanalyse met enkel de hypertensieve patiënten (2.706 patiënten) te rapporteren. Dit resultaat was gelijkaardig aan dat van de hele studiepopulatie.

Bij hypertensieve patiënten met een doorgemaakte CVA, resulteert een lage streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil in risico van CVA, vergeleken met een hogere streefwaarde van 130-149 mmHg.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Observationele gegevens

Arima 2006

Deze post-hoc analyse van een RCT evalueerde de gegevens van 6.105 patiënten met een voorgeschiedenis van CVA, die gevolgd werden gedurende 3,9 jaar. Het risico op het ontwikkelen van events in personen met verschillende bereikte bloeddrukwaarden werd geanalyseerd. Numerieke resultaten voor de geselecteerde eindpunten werden in deze paper niet gerapporteerd.

De auteurs concludeerden: "De associatie tussen CVA-incidentie en bereikte follow-up SBD-waarde was continu, zonder evidentie van een J-curve bij bereikte follow-up SBD-waarden van 112 tot 168 mmHg. Resultaten van analyses gebaseerd op bereikte follow-up DBD toonden gelijkaardige patronen voor bereikte follow-up DBD-waarden van 72 tot 102 mmHg. Er was een sterke en continue relatie tussen bereikte follow-up bloeddrukwaarden en de uitkomst "majeure vasculaire events"."

GRADE: LOW quality of evidence

3.4.5.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

Deze groep was uitgesloten van de SPRINT-studie en bestudeerd in de underpowerde SPS3-studie, maar de Europees-Chinese SHOT-studie is nog aan de gang en er is trial evidence van de PROGRESS-studie met een ACE-inhibitor in combinatie met een diureticum.

3.4.5.2.3. Wat besluit de jury?

De weinige gegevens zijn van lage (zeer lage tot lage) kwaliteit. Aangezien er momenteel onvoldoende gegevens zijn, stelt de jury een streefwaarde voor van <140 mmHg systolische bloeddruk bij patiënten met een doorgemaakt CVA.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

De jury stelt vast dat er in de studies geen gegevens te vinden zijn over de diastolische bloeddruk en sluit zich aan bij de richtlijnen die <90 mmHg als diastolische streefwaarde aangeven.



3.5. Wat zijn de drempel- en streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor: een persoon ouder dan 80 jaar?

3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.5.1.1. Drempelwaarden

3.5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

3.5.1.1.1.1. CHEP Hypertension 2015 (Daskalopoulou 2015)

Bij de hoogbejaarden (≥ 80 jaar) die geen diabetes of aantasting van een doelwitorgaan hebben, is de SBD-drempel om met geneesmiddeltherapie te starten ≥ 160 mm Hg (Grade C).

3.5.1.1.1.2. Samenvatting

De richtlijnen zijn het niet eens over de drempelwaarde om behandeling te starten voor hypertensie bij ouderen. CHEP stelt dat de leeftijd geen rol speelt in het kiezen van een drempelwaarde, enkel de cardiovasculaire risicofactoren. ESH/ESC stelt dat de drempelwaarde voor personen ≥ 65 jaar, een SDB is van ≥ 160 mmHg, maar dat een lagere drempelwaarde kan worden overwogen als de behandeling goed wordt verdragen en als de patiënt jonger is dan 80 jaar. JNC-8 adviseert een drempelwaarde van $\geq 150/90$ voor alle patiënten van 60 jaar en ouder.

Tabel 22. Summary of BP thresholds in the elderly in selected guidelines

| | AGREE | Systolic (mmHg) | | Diastolic (mmHg) | | GoR/ LoE |
|----------|-------|-----------------|----|------------------|---|-----------------|
| CHEP | 82% | ≥ 160 | OR | ≥ 100 | All patients, regardless of age/ no organ damage, no cardiovascular risk factors | B |
| | | ≥ 140 | | ≥ 90 | All patients, regardless of age/ in presence of organ damage or cardiovascular risk factors | B |
| | | ≥ 160 | | - | ≥ 80 years without diabetes or organ damage | C |
| ESH/ ESC | 50% | ≥ 160 | | - | ≥ 65 years | IA |
| | | 140-159 | | - | If well tolerated and < 80 years | IIbC |
| JNC-8 | 82% | ≥ 150 | | | ≥ 90 | ≥ 60 years |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.



3.5.1.1.2. Wat zeggen de studies?

| |
|--|
| Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥ 80 years. |
|--|

| |
|--|
| Bibliography: Bejan-Angoulvant 2010, HYVET 2008 (Beckett 2008) |
|--|

In deze meta-analyse van 8 RCT's werd bloeddrukverlagende behandeling versus placebo of geen behandeling geëvalueerd bij hypertensieve patiënten (3 studies met geïsoleerde systolische hypertensie SBD ≥ 160 mmHg; 2 studies met systolische en diastolische hypertensie (SBD ≥ 160 mmHg, DBD ≥ 90 mmHg); 3 RCT's met een gemengde systolische en/of diastolische hypertensie). De gegevens van patiënten ≥ 80 jaar werd uit deze RCT's geëxtraheerd. De gemiddelde follow-up varieerde tussen 13 maanden en 4,6 jaar. Twee van deze RCT's (HYVET pilot en HYVET) includeerden enkel patiënten van ≥ 80 jaar oud.

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van risico van mortaliteit, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van risico van cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, verminderden het risico van cardiovasculaire events, van CVA en van hartfalen.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van coronaire events, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

De bibliografiegroep beschikt niet over veel informatie over bijwerkingen.

De HYVET-studie includeerde 3.845 patiënten met een leeftijd ≥ 80 jaar, met een SBD die ≥ 160 mmHg bleef. (De inclusiecriteria voor diastolische bloeddruk zijn aangepast tijdens de rekrutering, waarbij ook patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie werden toegelaten). Patiënten kregen indapamide of placebo en werden mediaan 1,8 jaar gevolgd, om een streefwaarde van SBD < 150 mmHg en DBD < 80 mmHg te bereiken.

Het primair eindpunt was CVA (fataal en niet-fataal), waarbij geen statistisch significant verschil werd vastgesteld tussen de behandelde en de placebo-groep.

In deze studie was totale mortaliteit (wat een secundair eindpunt was) statistisch significant gedaald met de behandeling, vergeleken met placebo.

Informatie van een geprespecificeerde subgroepanalyse van de HYVET-studie (Beckett 2014) suggereerde dat voor de leeftijd ≥ 85 jaar, vergeleken met ≥ 80 jaar, de baten van de behandeling op totale mortaliteit, hartfalen en cardiovasculaire events minder sterk zouden zijn. In verdere subgroepanalyses kon geen duidelijke relatie worden gezien tussen de initiële SBD (verdeeld in strata van 160-179; 170-179 en ≥ 180 mmHg) en uitkomsten. Een gebrek aan statistische power vermindert de betrouwbaarheid van deze resultaten.



Conclusies voor drempelwaarde voor behandeling in personen ≥ 80 jaar:

Aangezien de inclusiecriteria voor bloeddruk verschilden tussen studies, is het moeilijk om een conclusie te formuleren over een specifieke drempelwaarde waarbij de baten van een bloeddrukverlagende behandeling de risico's overtreft.

Observationele gegevens: drempelwaarden bij ouderen ≥ 80 jaar

Blom 2013

Dit prospectief cohortonderzoek, dat 4.621 Nederlandse personen ≥ 55 jaar zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte volgde, werd in het hoofdstuk 3.3.1.2.1. besproken.

De auteurs concludeerden dat tussen de leeftijd van 55 en 75 jaar, een hoge SBD een hoger risico van mortaliteit voorspelde, maar dat vanaf de leeftijd van 75 jaar een significante trend toonde dat SBD-waarden het risico op mortaliteit niet meer voorspelde.

Blom 2013 refereerde ook naar 17 andere observationele studies die vonden dat een hoge SBD het mortaliteitsrisico niet voorspelde vanaf de leeftijd van 75 jaar.

Rapsomaniki 2014

Dit cohortonderzoek van 1.250.000 patiënten met 5,2 jaar follow-up, in een populatie zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, werd in het hoofdstuk 3.3.1.2.1. besproken. In de leeftijdsgroep ≥ 80 jaar, was er, wanneer er werd gestratificeerd volgens bloeddruk, een significante stijging van risico op hartfalen, myocardinfarct en perifere arterieel lijden bij een SBD van 160-179 mmHg en SBD ≥ 180 mmHg, vergeleken met een referentie-SBD van 115 mmHg. Het risico van stabiele angina pectoris was verhoogd bij een SBD van 115-130 mmHg en alle hogere SBD's, vergeleken met de referentie-SBD.

Associaties met zowel systolische als diastolische bloeddruk verminderen met de leeftijd.

GRADE: LOW quality of evidence

3.5.1.2. Streefwaarden

3.5.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De meeste richtlijnen zijn het erover eens dat voor hoogbejaarden (80 jaar of ouder), de streefwaarde een SBD van <150 mmHg is. Voor ouderen (60/65 jaar tot 80 jaar) variëren de streefwaarden van <150 to <140 mmHg in verschillende richtlijnen. De meeste richtlijnen vermelden om rekening te houden met de algemene gezondheid en de tolerantie voor de behandeling bij het bepalen van de streefwaarde bij ouderen.

**Tabel 23.** Summary of **BP targets** in the **elderly** in selected guidelines

| | AGREE | Population | Systolic (mmHg) | Diastolic (mmHg) | GoR/LoE |
|----------------|-------|---|------------------------------------|------------------|---------|
| CHEP | 82% | ≥80 years | <150 | - | C |
| Domus | 73% | >80 years and healthy without important comorbidities | 150 | 80 | 2B |
| ESH/ESC | 50% | Elderly <80 years | 150-140 | - | IA |
| | | Fit elderly <80 years | <140 | | IIbC |
| | | Fragile elderly | Adapted to individual tolerability | | IIbC |
| | | >80 years in good physical and mental conditions | 150-140 | | IB |
| JNC-8 | 82% | ≥60 years | <150 | <90 | A |
| NICE | 84% | ≥80 years | <150 | <90 | NG |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.5.1.2.2. Wat zeggen de studies?

Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.

Treatment target <150/80 mmHg.

Bibliography: Beckett, 2008 (HYVET)

De HYVET-studie includeerde 3.845 patiënten met een leeftijd ≥80 jaar, met een SBD die ≥160 mmHg bleef. (De inclusiecriteria voor diastolische bloeddruk zijn aangepast tijdens de rekrutering, waarbij ook patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie werden toegelaten). Patiënten kregen indapamide of placebo en werden mediaan 1,8 jaar gevolgd, om een streefwaarde van SBD <150 mmHg en DBD <80 mmHg te bereiken.

Het primair eindpunt was CVA (fataal en niet-fataal), waarbij geen statistisch significant verschil werd vastgesteld tussen de behandelde en de placebo-groep.

In deze studie was totale mortaliteit (wat een secundair eindpunt was) statistisch significant gedaald met de behandeling, vergeleken met placebo.

Informatie van een geprespecificeerde subgroepanalyse van de HYVET-studie (Beckett 2014) suggereerde dat voor de leeftijd ≥85 jaar, vergeleken met ≥80 jaar, de baten van de behandeling op totale mortaliteit, hartfalen en cardiovasculaire events minder sterk zouden zijn. In verdere subgroepanalyses kon geen duidelijke relatie worden gezien tussen de initiële SBD (verdeeld in strata van 160-179; 170-179 en ≥180 mmHg) en uitkomsten. Een gebrek aan statistische power vermindert de betrouwbaarheid van deze resultaten.

Bloeddrukverlagende behandeling met een streefwaarde van <150/80 bij patiënten ≥80 jaar met ofwel systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde in een vermindering van mortaliteit, mortaliteit door CVA, en ernstige bijwerkingen, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence



Bloeddrukverlagende behandeling met een streefwaarde van <150/80 bij patiënten ≥ 80 jaar met ofwel systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil CVA-incidenten of cardiovasculaire mortaliteit, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Observationele gegevens: streefwaarden bij ouderen ≥ 80 jaar

Denardo 2010

Deze geprespecificeerde subgroepanalyse van een RCT bij 22.576 hypertensieve patiënten evalueerde de associatie tussen bereikte bloeddruk en het risico op een composiet van totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, en niet-fataal CVA, gestratificeerd in leeftijdsgroepen. Deze associatie volgde een J-curve. Het dieptepunt ("nadir-bloeddruk"), waarboven en waaronder het risico van het composiet eindpunt verhoogd was, was 140/70 mmHg bij ouderen ≥ 80 jaar. Deze SBD was hoger, en de DBD iets lager, vergeleken met de nadir-bloeddruk in jongere leeftijdsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

3.5.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015)

De klinische benadering van een hypertensiepatiënt van 80 jaar en ouder zal vooral zijn gericht op het specifiek karakter van de persoon, waarbij - naast de arteriële hypertensie en de daaraan verbonden comorbiditeiten (zoals type 2-diabetes, obesitas, nierinsufficiëntie, voorkamerfibrillatie, hartfalen, coronaire ziekte, cerebrale trombose, dementie, ...) - ook rekening wordt gehouden met de multimorbiditeit (belangrijkste aandoeningen die geen verband houden met de arteriële hypertensie), de polymedicatie (vaak de oorzaak van ongepast voorschrijfgedrag), de residuele levensverwachting, de individuele voorkeuren en het globaal geriatriesch profiel dat als sterk of kwetsbaar wordt beschouwd. Een essentieel kenmerk van de "4e leeftijd" (80-plussers) is zijn grote heterogeniteit op het vlak van gezondheid, functionaliteit, projecten en levensverwachting. Dat fundamenteel onderscheid tussen de oudere patiënten die "in goede fysieke en mentale gezondheid" verkeren en diegenen met een "kwetsbare gezondheid" is opgenomen in de Europese aanbevelingen van 2013 voor de tenlasteneming van arteriële hypertensie (ESH/ESC). De diagnose van de kwetsbaarheid wordt daarin echter niet voorgesteld en er wordt aanbevolen om "de beslissingen over de antihypertensiva aan de arts over te laten, overeenkomstig de follow-up van de vastgestelde klinische effecten" ...

De jury merkt op dat de deskundige zich baseert op onderstaande interessante studie, die niet is opgenomen in de literatuurstudie: Benetos 2015 (Polypharmacy in the Aging Patient Management of Hypertension in Octogenarians. Benetos et al. JAMA. 2015; 314 (2):170-180)

3.5.2.1. Drempelwaarden

3.5.2.1.1. Volgens de consensus ACCF/AHA 2011

Die consensus beveelt een systolische waarde aan van 150 mmHg bij personen van 80 jaar en ouder. Gelijkaardige waarden werden voorgesteld door de richtlijnen van ESH/ESC van 2013 (ESH/ESC 2013).

3.5.2.1.2. Volgens de geriaters, bedraagt de drempelwaarde van de systolische bloeddruk (SBD) om een medicamenteuze behandeling bij ouderen te starten, 160 mmHg (Morley 2013).

Bij personen die 80 jaar en ouder zijn, is het belangrijk om een onderscheid te maken volgens het globaal profiel: sterk of kwetsbaar.

- Bij een tachtigjarige met een sterk profiel ('fit') zal de strategie lijken op de strategie die wordt gevolgd bij jongere patiënten, meer bepaald de toepassing van een drempelwaarde van 160



mmHg voor de SBD. Deze aanbeveling stemt overeen met de gegevens van de HYVET-studie (Beckett 2008).

- Indien er kwetsbaarheid ('frailty') wordt vastgesteld, is er geen precieze drempelwaarde waarboven een medicamenteuze behandeling moet worden gestart (er bestaan hierover geen wetenschappelijke gegevens). Er wordt wel een minimumwaarde van 130 mmHg voor de SBD voorgesteld (Benetos 2015).

3.5.2.2. Streefwaarden

3.5.2.2.1. In de medische literatuur is ook het antwoord op die vraag vrij vaag. In het eerder aangehaalde consensusdocument van experts (ACCF/AHA-2011) wordt vermeld dat "hoewel de optimale streefwaarde van de medicamenteuze behandeling van de bloeddruk niet wordt gepreciseerd, het de bedoeling van de behandeling is om de systolische bloeddrukwaarde bij ouderen van 80 jaar en ouder tot 140 à 145 mmHg (indien goed getolereerd) terug te brengen, wat redelijk is". (ACCF/AHA 2011)

Gerandomiseerde klinische studies bij personen van 80 jaar en ouder zijn echter zeldzaam; de best bekende klinische studie is de HYVET-studie (Beckett 2008). Volgens deze HYVET-studie is het antwoord op de vraag van de systolische therapeutische streefwaarde eenvoudig: 150 mmHg.

3.5.2.2.2. Advies van de geriater

3.5.2.2.2.1. HYVET-studie

Een sterk punt van de studie is dat er een therapeutische streefwaarde wordt voorgesteld die haalbaar is in de medische praktijk: 150 mmHg systolische bloeddruk.

Vele hypertensieve patiënten ouder dan 80 jaar die in de medische praktijk gezien worden, zouden niet voor inclusie in de HYVET-studie in aanmerking zijn gekomen. De resultaten van deze studie kunnen dan ook niet gewoon worden geëxtrapoleerd wanneer de vraag rijst hoe de patiënten correct kunnen worden behandeld voor hun arteriële hypertensie.

3.5.2.2.2.2. PARTAGE-studie (Benetos 2014)

Deze auteurs, voornamelijk geriaters, stellen een SBD voor van ≥ 130 mmHg bij kwetsbare ouderen ouder dan 80 jaar, alsook om eventueel geen antihypertensiva meer voor te schrijven.

| Bloeddrukstreefwaarden bij ouderen? <i>Mening van de geriaters</i> |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bloeddrukstreefwaarden voor een antihypertensiotherapie zijn onduidelijk bij een oudere populatie</i> • <i>Bij 80-plussers, rekening houden met het klinisch profiel fitheid/fragiliteit</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Fit: $S_{\sim 140}$ (HYVET, NEJM 2008)</i> ➤ <i>Fragiel: geen duidelijke optimale SBD-waarde ga uit van een minimumwaarde ($S_{\geq 130}$)</i> <p><i>(PART-AGE, JAMA 2015)</i> <i>(JAMA 2015, 314(2):170-80)</i></p> |
| Boland 2015 (aangepast) |



| Bloeddrukstreefwaarden bij ouderen met hypertensie | | |
|--|------------|--------------|
| <i>Mening van de geriaters, samenvatting</i> | | |
| SBD, mmHg | FIT | FRAIL |
| Drempelwaarde | 160 | ? |
| Streefwaarde | ≤ 150 | ≥ 130 |

3.5.3. Wat besluit de jury: drempel- en streefwaarden voor 80-plussers

Aangezien de inclusiecriteria voor bloeddruk verschilden tussen studies en de globale evidentie beperkt is, is het moeilijk om een conclusie te formuleren over een specifieke drempelwaarde waarbij de baten van een bloeddrukverlagende behandeling bij 80-plussers de risico's overtreft. Volgens expert opinion kan een drempelwaarde van 160 mmHg systolisch bij fitte ouderen gehanteerd worden.

In de meeste richtlijnen wordt vermeld dat voor de niet-fragiele (of fitte) hoogbejaarden (80 jaar of ouder) de behandelingsdoelstelling een SBD <150mmHg is. De meeste richtlijnen en expertopinions vermelden dat bij het nemen van een beslissing over de behandelingsdoelstellingen bij hoogbejaarden rekening moet worden gehouden met de algemene gezondheidstoestand, de graad van kwetsbaarheid en de behandelingstolerantie.

De jury sluit zich hierbij aan. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Bij 'fraile' ouderen wordt geadviseerd de systolische bloeddruk niet onder de 130 mmHg te laten zakken. (*expert opinion, sterke aanbeveling*)



4. Initiële medicamenteuze behandeling: keuze bij een volwassene jonger dan 60 jaar

Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële behandeling van AHT, in monotherapie versus een andere monotherapie of versus een polyfarmacologische aanpak, bij

- een volwassene zonder comorbiditeit of complicatie van AHT?
- een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) tengevolge van AHT?
- een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?

4.1. Antihypertensieve behandeling van volwassene met primaire ongecompliceerde hypertensie (met of zonder risicofactoren)

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

4.1.1.1.1. Zonder risicofactoren

Als initiële behandeling bij patiënten met primaire ongecompliceerde hypertensie, bevelen CHEP, Domus Medica en ESH/ESC aan om te kiezen tussen de vijf voornaamste klassen van antihypertensiva (diuretica, bèta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten), met een voorkeur voor een thiazide/thiazide-aanverwante als eerste keuze in beide richtlijnen. JNC-8 beveelt maar vier klassen aan, waarbij de bèta-blokkers worden weggelaten. NICE beveelt een ACE-inhibitor of een sartaan aan als eerste keuze bij personen jonger dan 55 jaar, en een calciumantagonist (of thiazide als een calciumantagonist niet geschikt is) voor personen ouder dan 55 jaar.



Twee richtlijnen bevelen aan te overwegen met een combinatie van twee geneesmiddelen te starten als de baseline-bloeddruk erg hoog is.

Twee richtlijnen maakten specifieke aanbevelingen voor personen met geïsoleerde systolische hypertensie. Voor deze populatie beveelt CHEP aan te kiezen tussen thiazide/thiazide-aanverwanten, calciumantagonisten en sartanen voor de initiële behandeling. NICE beveelt een ACE-inhibitor of een sartaan aan als eerste keuze in personen jonger dan 55 jaar, en een calciumantagonist (of thiazide als een calciumantagonist niet geschikt is) voor personen ouder dan 55 jaar.

Tabel 24. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice** in diastolic and/or systolic primary uncomplicated hypertension and in isolated hypertension

| Primary uncomplicated hypertension | | |
|--|--|---------|
| Diastolic and/or systolic hypertension | | |
| | Initial treatment | GoR/LoE |
| CHEP | Th or Th-I | A |
| | BB | B |
| | ACE-I | B |
| | ARB | B |
| | CCB | B |
| | Consider combination if SBP≥20 mmHg or DBP≥10 mmHg above target | C |
| | BB not as initial treatment ≥60 years | A |
| Domus | First choice: Th/Th-I; Other options are BB, ACE-I, ARB or CCB | 1A |
| ESH/ESC | diuretics, ACE-I, ARB, CCB or BB | IA |
| | Markedly high baseline BP: 2 drugs | IIbC |
| JNC-8 | Th, CCB, ACE-I, ARB Alone or in combination | B |
| | If goal blood pressure not reached within a month of treatment, increase dose initial drug or add second drug | E |
| NICE | <55 years: ACE-I or ARB | NG |
| | >55 years: CCB, or thiazide if CCB is not suitable Do not combine ACE-I and ARB | NG |
| Isolated systolic hypertension | | |
| | Initial treatment | GoR/LoE |
| CHEP | Th/Th-I | A |
| | CCB | A |
| | ARB | B |
| NICE | Same treatment as raised systolic/diastolic blood pressure: <55 years: ACE-I or ARB >55 years: CCB, or thiazide if CCB is not suitable | NG |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.



4.1.1.1.2. Met risicofactoren

Alleen de ESH/ESC Hypertension 2013-richtlijn vermeldt de keuze van de behandeling bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Bij deze patiënten kan starten met een combinatie van twee antihypertensiva overwogen worden.

Tabel 25. Summary of recommended antihypertensive **treatment** in people with high **cardiovascular risk**

| Additional cardiovascular risk factors | | | |
|--|--------------------------|----------------------|---------|
| | Population | Initial treatment | GoR/LoE |
| ESH/ESC | High cardiovascular risk | Two-drug combination | IIbC |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review

| Keuzestrategie hypertensie met of zonder cardiovasculaire risicofactoren; diastolisch en/of systolische hypertensie - Richtlijnen | |
|---|---|
| Richtlijn | Initiële behandeling |
| <i>CHEP</i> | Eerste keuze: thiazide of thiazide-aanverwant Andere opties: BB, ACE-I, ARB, CCB |
| <i>Domus</i> | Eerste keuze: thiazide of thiazide-aanverwant Andere opties: BB, ACE-I, ARB, CCB |
| <i>ESH/ESC</i> | diuretica, ACE-I, ARB, CCB of BB |
| <i>JNC-8</i> | Thiazide, CCB, ACE-I, ARB |
| <i>NICE</i> | <55 jaar: ACE-I of ARB >55 jaar: CCB, of thiazide als CCB niet geschikt is |
| Farmaka | |

BB: bèta-blokker, ACE-I: angiotensine converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensine II receptorblokker (=sartaan), CCB: calcium channel blocker (=calciumantagonist)

4.1.1.2. Wat zeggen de studies (ongecompliceerde primaire hypertensie met of zonder risicofactoren)?

4.1.1.2.1. Geneesmiddel versus placebo

4.1.1.2.1.1. Thiazide-diuretica versus placebo

| Indapamide versus placebo in hypertension with or without additional risk factors |
|--|
| Bibliography: NICE 2011; including HYVET 2008 (Beckett 2008) and PATS 1995 (Group PC 1995) |

NICE 2011 voerde een systematische review en een meta-analyse uit om indapamide versus placebo te evalueren bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren. Zij vonden twee RCT's: HYVET 2008 (Beckett 2008), die 3.845 patiënten ouder dan 80 jaar gedurende een gemiddelde van 2 jaar volgde, en die indapamide (vertraagde afgifte) 1,5 mg/dag met placebo vergeleek, en PATS 1995 (Group PC 1995), die 3.548 patiënten met een recente TIA of CVA gedurende een gemiddelde van 2,1 jaar volgde en indapamide 2,5 mg/dag met placebo vergeleek.



Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, verminderde indapamide op statistisch significante wijze mortaliteit, CVA-incidenten en cardiovasculaire events, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, verminderde indapamide op statistisch significante wijze coronaire incidenten, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chlortalidone versus placebo in hypertension with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011; including SHEP 1991 (Kostis 1997, Perry 2000, SHEP Cooperative Research Group 1988, SHEP 1991, SHEP-P (Perry 1986), (Perry 1989), VA-NHLBI (VA-NHLBI Study Group 1978)

NICE 2011 voerde een systematische review en meta-analyse uit om chloortalidon versus placebo te evalueren bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren. Drie RCT's werden geïdentificeerd, waarvan twee RCT's patiënten >60 jaar met geïsoleerde systolische hypertensie includeerden, en één RCT enkel patiënten <50 jaar met milde hypertensie includeerde. De follow-up varieerde van 4,1 tot 4,9 jaar.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon in statistisch significant verminderde CVA-incidenten, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of cardiovasculaire events, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon niet in een statistisch significant verschil van coronaire hartziekte-incidenten, in vergelijking met placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.1.2. Bèta-blokkers versus placebo

Beta-blockers versus placebo for hypertension

Bibliography: Wiysonge 2012; includes IPPPSH 1985, MRC 1985 (Medical Research Council Working Party 1985), Coope 1986, MRCOA 1992 (Medical Research Council Working Party 1992)

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse evalueerde bèta-blokkers versus placebo bij patiënten met hypertensie met en zonder bijkomende risicofactoren. Vier RCT's werden geïnccludeerd, met patiënten van 35 tot 79 jaar en met een gemiddelde follow-up variërend van 4 tot 5,8 jaar. Eén RCT gebruikte oxprenolol, die niet in België beschikbaar is, in zijn vergelijking; twee gebruikten atenolol, en één gebruikte propranolol.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, verminderde behandeling met een bèta-blokker CVA en cardiovasculaire ziekte op statistisch significante wijze, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence



Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, verhoogde behandeling met een bèta-blokker (atenolol of propranolol) terugtrekking uit de studie omwille van bijwerkingen op statistisch significante wijze, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met bèta-blokkers niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, coronaire hartziekte, of cardiovasculaire mortaliteit, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met bèta-blokkers niet in een statistisch significant verschil van terugtrekking uit de studie omwille van bijwerkingen, in vergelijking met placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.1.3. Calciumantagonisten versus placebo

| |
|---|
| Calcium channel blockers versus placebo for hypertension with or without additional risk factors |
|---|

| |
|--|
| Bibliography: Wright 2009, including Syst-Eur 1997 (Staessen 1997) |
|--|

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse vergeleek calciumantagonisten met placebo bij patiënten met hypertensie met en zonder bijkomende risicofactoren. Er werd slechts één RCT geïnccludeerd met deze vergelijking. Deze RCT includeerde relatief gezonde patiënten ouder dan 60 jaar, met geïsoleerde systolische hypertensie, en met een follow-up van 2 jaar. De calciumantagonist die in deze studie werd gebruikt was nitrendipine.

Het gebrek aan evidentie beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met calciumantagonisten in een statistisch significante daling van CVA-incidenten en cardiovasculaire events, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met calciumantagonisten niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, coronaire hartziekte, of hartfalen, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.1.4. ACE-inhibitoren versus placebo

| |
|---|
| ACE-inhibitors versus placebo for hypertension with or without additional risk factors |
|---|

| |
|---|
| Bibliography: Wright 2009, including HOPE HYP2000 (Yusuf 2000), HYVET (Beckett 2008), UKPDS-39-1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998b) |
|---|

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse vergeleek behandeling met ACE-inhibitoren versus placebo bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren. Er werden drie RCT's bij relatief hoogrisicopopulaties geïnccludeerd (één RCT bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire events, één bij diabetici en één bij personen ouder dan 80 jaar). De follow-up varieerde van 2,1 tot 8,4 jaar.



Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met ACE-inhibitoren in een statistisch significante daling van mortaliteit, CVA-incidenten, coronaire hartziekte en cardiovasculaire events, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.1.5. Sartanen versus placebo

| |
|--|
| Angiotensin receptor blockers versus placebo in hypertension patients with or without additional risk factors |
|--|

| |
|----------------------------------|
| Bibliography: Lithell 2003 SCOPE |
|----------------------------------|

In deze dubbelblinde RCT werden 4.964 oudere patiënten (70-89 jaar) met milde tot matige hypertensie (SBD <180 mmHg) behandeld met ofwel candesartan of placebo.

Het gebrek aan evidentie beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een sartaan in een statistisch significante vermindering van niet-fatale CVA-incidenten, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een sartaan niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire events, totale CVA-incidenten, nieuwe gevallen van diabetes mellitus, of terugtrekking uit de studie omwille van bijwerkingen, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.2. Geneesmiddel versus geneesmiddel

4.1.1.2.2.1. Chloortalidon versus hydrochloorthiazide

De zoekstrategie van de bibliografiegroep bracht geen meta-analyses of RCT's op die deze vergelijking op een directe manier beoordeelde bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren.

De bibliografiegroep vond één netwerkmeta-analyse (Roush 2012) die een indirecte vergelijking maakt tussen chloortalidon en hydrochloorthiazide. In deze netwerk-meta-analyse was chloortalidon beter dan hydrochloorthiazide in de preventie van cardiovasculaire events.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.2. Diuretica versus bèta-blokkers

| |
|--|
| Diuretics versus beta-blockers in hypertension patients with or without additional risk factors |
|--|

| |
|---|
| Bibliography: Wiysonge 2012, including Berglund 1981, MRC 1985 (Medical Research Council Working Party 1985), HAPPHY 1987 (Wilhelmsen 1987), MRCOA 1992 (Medical Research Council Working Party 1992), VA COOP 1982 (Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents 1982) |
|---|

Opmerking: in deze meta-analyse werden "bèta-blokkers versus diuretica" vergeleken. De bibliografiegroep heeft gepreciseerd of de voorkeur werd gegeven aan een bèta-blokker dan wel aan een diureticum, ook al was het resultaat niet significant.



Deze Cochrane systematische review en meta-analyse vergeleek diuretica met bèta-blokkers bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. Vijf RCT's werden geïnccludeerd, met een follow-up die varieerde tussen 1 en 10 jaar. In twee van de RCT's werden alleen mannen geïnccludeerd. Er waren enkele methodologische problemen in alle studies, zoals onduidelijke randomisatie en onduidelijke afscherming van de toewijzing en dit zijn dus, volgens de jury, mogelijke bronnen van vertekening.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica, in vergelijking met bèta-blokkers, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica, in vergelijking met bèta-blokkers, niet in een statistisch significant verschil van coronaire hartziekte, cardiovasculaire mortaliteit of cardiovasculaire ziekte.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica, in vergelijking met bèta-blokkers, niet in een statistisch significant verschil van CVA of van terugtrekking uit de studie omwille van bijwerkingen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.3. Diuretica versus calciumantagonisten

| |
|---|
| Chlortalidone versus calcium channel blocker for hypertensive patients with or without additional risk factors |
|---|

| |
|---|
| Bibliography: NICE 2011, including ALLHAT 2002, SHELL 2003 (Malacco 2003), VHAS 1998 (Zanchetti 1998) |
|---|

NICE 2011 voerde een systematische review en meta-analyse uit, waarbij behandeling met chloortalidon versus calciumantagonisten werden beoordeeld bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. Drie RCT's werden in deze meta-analyse geïnccludeerd. De follow-up in deze RCT's varieerde van 2 tot 4,9 jaar. Eén RCT includeerde enkel patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, coronaire hartziekte of cardiovasculaire events.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van hartfalen of myocardinfarct.

GRADE: VERY LOW quality of evidence



Hydrochlorothiazide versus calcium channel blocker for hypertensive patients with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011, Including Sareli 2001, MIDAS 1996 (Borhani 1996), THAI 2005 (Tresukosol 2005)

NICE 2011 voerde een systematische review en een meta-analyse uit, waarbij behandeling met hydrochloorthiazide werd vergeleken met calciumantagonisten bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. Er werden drie RCT's geïnccludeerd in deze meta-analyse. De follow-up in deze RCT's varieerden van slechts 2 maanden tot 3 jaar. Eén RCT includeerde enkel oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met hydrochloorthiazide, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire events.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met hydrochloorthiazide, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, coronaire hartziekte of CVA.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.4. Diuretica versus ACE-inhibitoren

Chlortalidone versus ACE-inhibitors in hypertensive patients with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011, including ALLHAT 2002, ANBP2 2003 (Wing 2003)

NICE 2011 voerde een systematische review en een meta-analyse uit, waarbij behandeling met chloortalidon versus ACE-inhibitoren beoordeeld werd bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. Twee RCT's met een follow-up van 4,1 tot 4,9 jaar werden in deze meta-analyse geïnccludeerd.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, vergeleken met behandeling met ACE-inhibitoren, in een statistisch significante vermindering van het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, vergeleken met behandeling met ACE-inhibitoren, in een statistisch significante vermindering van het risico van cardiovasculaire events.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, vergeleken met behandeling met ACE-inhibitoren, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of coronaire hartziekte.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Hydrochlorothiazide versus ACE-inhibitor in hypertensive patients with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011, including Sareli 2001, PHYLLIS 2004 (Zanchetti 2004)

NICE 2011 voerde een systematische review en een meta-analyse uit, waarbij een behandeling met hydrochloorthiazide versus ACE-inhibitoren werd beoordeeld bij hypertensieve patiënten met of



zonder bijkomende risicofactoren. Twee RCT's met een follow-up van 2 maanden tot 2,6 jaar werden in de meta-analyse geïnccludeerd.

De studie met maar twee maanden follow-up (Sareli 2001) rapporteerde enkel mortaliteit en was ook de enige studie die dat deed. De bibliografiegroep rapporteerde dit resultaat niet aangezien de follow-up te kort was. Er was maar één RCT met methodologische problemen die andere uitkomsten rapporteerde. Het vertrouwen van de bibliografiegroep in die resultaten is daarom zeer beperkt.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met hydrochloorthiazide, in vergelijking met ACE-inhibitoren, niet in een statistisch significant verschil van coronaire hartziekte, CVA-incidenten of cardiovasculaire events.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.5. Diuretica versus sartanen

De zoekstrategie van de bibliografiegroep bracht voor deze vergelijking geen meta-analyses of RCT's op die voldeden aan de inclusiecriteria.

4.1.1.2.2.6. Bèta-blokkers versus ACE-inhibitoren

| |
|---|
| Beta-blockers versus ACE-inhibitors for hypertensive patients with or without additional risk factors. |
|---|

| |
|--|
| Bibliography: Wiysonge 2012, including AASK (Wright 2002) and UKPDS-39 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998b) |
|--|

In deze meta-analyse, werden studies die sartanen en ACE-inhibitoren met bèta-blokkers vergeleken geïnccludeerd en gepoold. Er werd enkel een analyse voor het eindpunt "cardiovasculaire ziekte" uitgevoerd. Bij de twee studies met ACE-inhibitoren, hadden alle patiënten van de AASK-studie hypertensief nierlijden en hadden alle patiënten van de UKPDS-39-studie type 2-diabetes, hetgeen het moeilijk maakt de besluiten te extrapoleren naar de algemene populatie.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, in vergelijking met een behandeling met ACE-inhibitoren, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire ziekte.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.7. Bèta-blokkers versus sartanen

| |
|--|
| Beta blockers versus angiotensin receptor blockers in hypertension patients |
|--|

| |
|--|
| Bibliography: Dahlöf/LIFE 2002 (reported by: Wiysonge 2012, NICE 2011, JNC-8 2014) |
|--|

Deze RCT rapporteert de LIFE-studie, die een sartaan (losartan) vergeleek met een bèta-blokker (atenolol) bij hypertensieve patiënten met bevestigde linkerventrikelhypertrofie. De studie is goed van kwaliteit en is gesponsord door de industrie.

Bij een hypertensieve populatie met en zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met sartanen, vergeleken met een behandeling met bèta-blokkers, in een statistisch significante vermindering van CVA-incidenten.

GRADE: MODERATE quality of evidence



Bij een hypertensieve populatie met en zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met sartanen, vergeleken met een behandeling met bèta-blokkers, in een statistisch significante vermindering van nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij een hypertensieve populatie met en zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met sartanen, vergeleken met een behandeling met bèta-blokkers, in een statistisch significante vermindering van een composiet eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij een hypertensieve populatie met en zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met sartanen, vergeleken met een behandeling met bèta-blokkers, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, totale mortaliteit of hartfalen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.1.1.2.2.8. Bèta-blokkers versus calciumantagonisten

| |
|--|
| Beta-blockers versus calcium channel blockers in hypertensive patients with and without additional risk factors |
|--|

| |
|--|
| Bibliography: Wiysonge 2012, including: AASK 2002 (Wright 2002), ELSA 2002 (Zanchetti 2002), INVEST 2003 (Pepine 2003), ASCOT 2005 (Dahlof 2005) |
|--|

In deze meta-analyse werden RCT's die bèta-blokkers vergeleken met calciumantagonisten gepoold. De studies waren van goede kwaliteit, maar de twee grootste blindeerden hun behandeling niet. De twee kleinere studies rekruteerden jongere personen. De selectiecriteria van de studiepopulaties waren divers maar in het algemeen werd een hoog-risico populatie geselecteerd (met bijvoorbeeld coronaire hartziekte of meerdere risicofactoren).

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, niet in een statistisch significant verschil van totale mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, niet in een statistisch significant verschil van coronaire hartziekte.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, in een statistisch significante vermeerdering van CVA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence



Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, in een statistisch significante vermeerdering van cardiovasculaire ziekte.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, niet in een statistisch significant verschil van terugtrekking uit de studie omwille van bijwerkingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.1.1.2.2.9. ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten

| |
|---|
| Ace inhibitors versus CCB |
| Bibliography: NICE 2001, including ALLHAT 2002, JMIC 2004 (Yui 2004), STOP-H2 1999 (Hansson 1999) |

Nice 2011 vergeleek drie studies in een meta-analyse om het effect te beoordelen van ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten, bij patiënten met hypertensie met en zonder bijkomende risicofactoren. Twee van de drie geïncludeerde studies werkten met een open-label, geblindeerd eindpunt (PROBE)-design. De grootste studie verklaarde dat deze dubbelblind was maar gaf geen details over het blinderen. Alle geselecteerde populaties waren ouder dan 55 jaar.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren niet in een statistisch significant verschil van myocardinfarct, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren in een statistisch significante vermeerdering van CVA-incidenten, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren in een statistisch significante daling van hartfalen, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren in een statistisch significante daling van nieuwe gevallen van diabetes, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.1.1.2.2.10. Sartanen versus calciumantagonisten

In JNC-8 2014 (James 2014) en NICE 2011, werden in totaal drie studies gevonden die sartanen met calciumantagonisten vergeleken, maar ze werden niet in een meta-analyse geïncludeerd. Alle patiënten waren hoog-risico, met cardiovasculaire risicofactoren of een voorgeschiedenis van events.



Twee van de studies rapporteerden een statistisch significante vermindering van nieuwe gevallen van diabetes met sartanen (CASE-J 2008 (Ogihara 2009), VALUE 2004 (Julius 2004)).

Eén studie (MOSES 2005 (Schrader 2005)) rapporteerde een statistisch significant verschil, met minder fatale en niet-fatale cardiovasculaire events, en minder events voor het primaire composiet eindpunt, met sartanen.

De andere studie (VALUE 2004 (Julius 2004)) rapporteerde een statistisch significante vermeerdering van fatale en niet-fatale myocardinfarcten.

Deze resultaten komen echter van individuele studies en niet uit een meta-analyse. Hierdoor kan de bibliografiegroep niet weten of het effect zou blijven wanneer de resultaten zouden worden gepoold, en kan hij de kwaliteit van de evidentie niet beoordelen.

4.1.1.2.2.11. ACE-inhibitoren versus sartanen bij patiënten zonder comorbiditeit

| |
|--|
| Angiotensin converting enzyme inhibitor versus angiotensin receptor blocker |
|--|

| |
|--|
| Bibliography: NICE 2011, including: ONTARGET 2008 (Yusuf 2008a), CORDIB 2009 (Spinar 2009) |
|--|

In deze meta-analyse, gebruikte NICE 2011 twee studies, ONTARGET 2008 (Yusuf 2008a) en CORD IB 2009 (Spinar 2009) die het gebruik van een ACE-inhibitor vergeleken met een sartaan. De ONTARGET-studie werd niet door JNC-8 geselecteerd omdat niet alle patiënten hypertensief waren (ongeveer 70%). NICE koos ervoor deze studie wel te includeren, en vergeleek het met CORD-IB 2009. De resultaten waren gelijkaardig bij beide studies. Het is moeilijk om meer informatie over de CORD-IB-studie te verschaffen aangezien de publicatie in het Tsjechisch was, en de bibliografiegroep geen toegang had tot een vertaling.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van myocardinfarct.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van CVA-incidenten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van coronaire revascularisatie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: MODERATE quality of evidence



Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van hartfalen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, in een statistisch significante vermindering van terugtrekking uit de studie.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.3. Combinaties

4.1.1.2.3.1. Calciumantagonisten+ diuretica versus diuretica+ placebo

| |
|--|
| Diuretics + calcium channel blocker (felodipine) versus Diuretic plus placebo |
|--|

| |
|-------------------------------------|
| Bibliography: FEVER 2005 (Liu 2005) |
|-------------------------------------|

De bibliografiegroep vond slechts één dubbelblinde RCT die een diureticum en een calciumantagonist met een diureticum en een placebo vergeleek. De studie werd uitgevoerd bij 9.800 hypertensieve Chinese patiënten (gemiddelde leeftijd >60 jaar) met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire event. De studie was van een goede kwaliteit.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica en een calciumantagonist, vergeleken met een behandeling met diuretica en een placebo, in een statistisch significante vermindering van totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire events, cardiale events, coronaire events, fataal en niet-fataal CVA gecombineerd en niet-fataal CVA apart.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica en een calciumantagonist, vergeleken met een behandeling met diuretica en een placebo, niet in een statistisch significant verschil van hartfalen, fataal CVA, nierfalen en nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.3.2. Calciumantagonist+ sartaan versus calciumantagonist + bèta-blokker versus calciumantagonist + diuretica

| |
|--|
| Calcium channel blockers plus angiotensin receptor blockers versus calcium channel blockers plus beta-blockers versus calcium channel blockers plus diuretics in hypertension patients with and without additional risk factors |
|--|

| |
|--|
| Bibliography: COPE 2011 (Matsuzaki 2011); subgroup analysis Ogihara 2012 |
|--|

De twee studies die de evidentie aanleveren zijn de originele trial (COPE 2011) en een pregespecificeerde subgroepanalyse (Ogihara 2012). De studie was open-label met een geblindeerd eindpunt. Een voorgeschiedenis van myocardinfarct of cardiovasculaire interventie waren exclusiecriteria.

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence



Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, in een statistisch significante vermeerdering van nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, niet in een statistisch significant verschil van fataal en niet-fataal CVA of mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, in een statistisch significante vermeerdering van nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van fataal en niet-fataal CVA, mortaliteit, of nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, in een statistisch significante vermeerdering van fatale en niet-fatale CVA-incidenten.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.3.3. ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum

| |
|---|
| ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension |
|---|

| |
|---|
| Bibliography: ACCOMPLISH 2008 (Jamerson 2008) |
|---|



In deze RCT werden 11.506 hypertensieve patiënten ouder dan 55 jaar, met een relatief hoog cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar een behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist of een ACE-inhibitor plus een diureticum (hydrochloorthiazide) en gedurende 36 maanden gevolgd. Alle patiënten moesten minstens symptomen hebben van orgaanschade door hypertensie, of een cardiovasculaire ziekte.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van het primair composiet eindpunt (cardiovasculaire events en mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van fataal en niet-fataal myocardinfarct.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van fataal en niet-fataal CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015, Burnier 2015)

Bij personen met milde hypertensie (bloeddruk 140-159/90-99 mmHg) wordt aanbevolen de behandeling te starten met een monotherapie. Hoewel in de LIFE-studie hypertensieve patiënten met linkerventrikelhypertrofie opgenomen waren, thiazide in beide behandelingsarmen werd toegevoegd om de bloeddruk beter onder controle te krijgen en alle patiënten ≥ 55 jaar waren, betrof het primair onderzoek een head-to-head vergelijking van het sartaan losartan met de bèta-blokker atenolol. De LIFE-studie is tot vandaag de enige RCT die een verschil in het primaire eindpunt heeft aangetoond waarbij een geneesmiddel boven een ander wordt verkozen, namelijk losartan boven atenolol. De LIFE- en ASCOT-studies geven de reden waarom een bèta-blokker niet langer wordt beschouwd als de ideale eerstelijnsbehandeling bij ongecompliceerde hypertensie.

Monotherapie

De recente extensieve meta-analyses (Thomopoulos 2014a, Thomopoulos 2014b, Thomopoulos 2014c, Thomopoulos 2015a, Thomopoulos 2015b) tonen aan dat alle antihypertensiva die in de meta-analyse zijn opgenomen – en die voor deze evaluatie in aanmerking moeten worden genomen – effectief de meeste cardiovasculaire complicaties voorkomen. De meta-analyses zijn niet gestratificeerd op basis van leeftijd; de analyses zijn echter wel gestratificeerd op basis van het bloeddrukniveau (mild, matig, ernstig) en de niveaus van cardiovasculair risico (laag, gemiddeld, hoog en zeer hoog). De verschillende geneesmiddelen zijn doeltreffend in al deze strata. Tegenwoordig gaan de meeste klinici wanneer ze jonge hypertensiepatiënten en hypertensiepatiënten van middelbare leeftijd behandelen, verder dan de traditionele "evidence-based medicine" en houden ze rekening met bijwerkingen, therapietrouw en de keuzes van de patiënt. De kostprijs van medicatie is niet langer een groot probleem aangezien al de meest gebruikte antihypertensiva generieken zijn en



in de behandeling kostenefficiënt of zelfs kostenbesparend (Moran 2015) zijn. De 'nieuwere' antihypertensiva zoals ACE-inhibitoren, sartanen en calciumantagonisten worden daarom meestal gekozen als eerstelijns therapie in de plaats van de meer klassieke geneesmiddelen zoals thiazide, diuretica en bèta-blokkers. Bij gebrek aan recente en solide evidentie uit trials, worden andere geneesmiddelenklassen zoals centrale antihypertensiva en alfa-blokkers niet langer beschouwd als eerstekeusgeneesmiddelen voor het starten van een hypertensiebehandeling (Kjeldsen 2014).

Combinaties

Bij patiënten met matige (bloeddruk 160-179/100-109 mmHg) of ernstige (bloeddruk $\geq 180/110$ mmHg) hypertensie of in patiëntengroepen met een gedocumenteerd hoog cardiovasculair risico waarbij men preciezere targets wil bereiken, wordt aangeraden de behandeling te starten met een combinatietherapie. In de ESH/ESC hypertensierichtlijn uit 2013 (Kjeldsen 2014) werd opnieuw grondig bekeken voor welke combinaties er trial evidence bestaat en worden de in het volgende overzicht (Tabel 26) vermelde combinaties van twee geneesmiddelen aanbevolen.

Tabel 26. Aanbevolen eerstelijns geneesmiddelen en combinaties ervan volgens de ESH/ESC hypertensierichtlijn uit 2013

| Eerstelijns geneesmiddelen en combinaties |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ACE-inhibitoren – thiazidediuretica• Sartanen – thiazidediuretica• Calciumantagonisten - thiazidediuretica• Calciumantagonisten - ACE-inhibitoren• Calciumantagonisten - sartanen |

Wat de vergelijkingen tussen verschillende combinaties van twee geneesmiddelen betreft, werden er twee grote prospectieve RCT's uitgevoerd, namelijk ASCOT en ACCOMPLISH, die allebei de voorkeur gaven aan de ACE-inhibitoren-calciumantagonisten combinatie boven de comparator, in casu bèta-blokker/thiazide en ACE-inhibitor/thiazide combinaties. Indien evenwel een combinatie van drie geneesmiddelen nodig is, wordt in alle richtlijnen aanbevolen een thiazide-diureticum te includeren om de hoge bloeddruk onder controle te krijgen. Een combinatie van drie geneesmiddelen zonder diureticum is ondoeltreffend en wordt niet als een goede medische praktijk beschouwd. Bij patiënten met een glomerulair filtratiepercentage < 30 mL/minuut/m², verliezen thiaziden hun doeltreffendheid en kunnen ze worden vervangen door of gecombineerd met lisdiuretica.

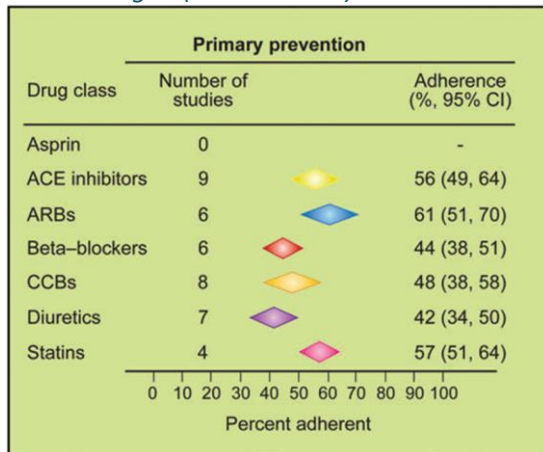
De combinatie van een calciumantagonist met een sartaan is getest in de CHIEF-trial in China en is even doeltreffend als de combinatie van een calciumantagonist met een diureticum in de cardiovasculaire preventie. In afwachting van de beëindiging van de trial en het volledige rapport, zijn tussentijdse data van de CHIEF-trial gepubliceerd in de vorm van een uittreksel uit het rapport. Voorts was in de ONTARGET-studie het sartaan telmisartan even doeltreffend als de ACE-inhibitor ramipril maar met een betere tolerantie, en in de VALUE-trial was het sartaan valsartan met thiazide even doeltreffend als de calciumantagonist amlodipine met thiazide op het vlak van cardiovasculaire preventie.

In het licht van ONTARGET, VALUE en LIFE verkiezen vele klinici een sartaan boven een ACE-inhibitor voor de behandeling van hypertensie wegens een betere tolerantie en therapietrouw. Dit geldt zowel voor een monotherapie als een therapie in combinatie met thiazide en een calciumantagonist.

Bovendien heeft professor Burnier - via indirecte vergelijking, met alle beperkingen van een dergelijke vergelijking - aangetoond dat de therapietrouw hoger is bij patiënten die met sartanen of ACE-inhibitoren worden behandeld.



Figuur 8. Medicamenteuze therapietrouw bij de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen (Burnier 2015)



(Naderi 2012)

4.1.3. Wat besluit de jury?

Bij een monotherapie beveelt de jury aan om uit een van de vijf therapeutische klassen (thiazide, bèta-blokker, calciumantagonist, ACE-inhibitor, sartanen) te kiezen op basis van het profiel van de patiënt en van de bijwerkingen.

(GRADE A, sterke aanbeveling)

In twee richtlijnen (NICE en JNC8) worden bèta-blokkers niet aanbevolen als eerstelijnsbehandeling.

De NICE-richtlijn beveelt patiënten van <55 jaar meer bepaald een ACE-inhibitor of een sartaan aan, en een calciumantagonist voor patiënten ouder dan 55 jaar. Dat stemt overeen met de gegevens inzake therapietrouw die door een van de deskundigen zijn voorgesteld (ACE-inhibitoren en sartanen worden beter verdragen). Volgens NICE kunnen bèta-blokkers altijd in overweging worden genomen voor jongere personen, vooral voor vrouwen op vruchtbare leeftijd en bij wie een verhoogde sympathische activiteit werd vastgesteld.

De jury stelt voor om het advies van NICE te volgen voor de initiële behandeling: thiazide, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren of sartanen als eerstelijnsbehandeling, met een voorkeur voor een ACE-inhibitor of een sartaan bij patiënten <55 jaar en een calciumantagonist (of een thiazide als een calciumantagonist niet geschikt is) voor patiënten >55 jaar.

Voor matige (>160-179 mmHg systolische bloeddruk of 100-109 mmHg diastolische bloeddruk) tot ernstige (>180 mmHg systolische bloeddruk of 110 mmHg diastolische bloeddruk) hypertensie beveelt de jury aan om de Europese ESC-aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering te volgen (combinatie van een thiazide met een calciumantagonist, van een thiazide met een ACE-inhibitor, van een thiazide met een sartaan, van een ACE-inhibitor met een calciumantagonist of van een sartaan met een calciumantagonist).

De jury merkt op dat er rekening moet worden gehouden met de terugbetalingsvoorwaarden van het RIZIV (zie BCFI).

Bovendien is er ook een verschil in neveneffecten tussen ACE-inhibitoren en sartanen. In het ter beschikking staande dossier meldt de VALIANT 2003-studie (Pfeffer 2003): bij monotherapie kwamen hypotensie en renale dysfunctie significant vaker voor in de groep van de sartanen, en kwamen hoest, rash en verstoring van smaak significant meer voor in de ACE-inhibitorgroep.

(GRADE C, sterke aanbeveling)



4.2. Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële behandeling van AHT, in monotherapie versus een andere monotherapie of versus een polyfarmacologische aanpak, bij een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) tengevolge van AHT?

Zie 4.3.

4.3. Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële behandeling van AHT, in monotherapie versus een andere monotherapie of versus een polyfarmacologische aanpak, bij een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?

4.3.1. Antihypertensieve behandeling van volwassenen met type 2-diabetes

4.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Bij patiënten met type 2-diabetes, worden de vijf klassen van antihypertensiva aanbevolen als initiële behandeling door ESH/ESC, en alle klassen behalve de bèta-blokkers door CHEP en JNC-8.

Bij diabetische patiënten met cardiovasculair risico, verkiest een richtlijn (CHEP) te starten met een ACE-inhibitor of een sartaan.

Bij diabetische patiënten met nefropathie, verkiezen drie richtlijnen te starten met een ACE-inhibitor of een sartaan.



Tabel 27. Summary of recommended antihypertensive treatment choice in type 2 diabetics

| | Population | Initial treatment | GoR/LoE | Two-drug treatment | GoR/LoE |
|----------------|-----------------------------|----------------------------|---------|--------------------|---------|
| CHEP | - | ACE-I | A | | |
| | | ARB | B | | |
| | | CCB | A | | |
| | | Th/Th-I | A | | |
| | DM II + cardiovascular risk | ACE-I or ARB | A | | |
| Domus | DM II +nephropathy | ACE-I or ARB first choice | 1A | | |
| ESH/ESC | - | All classes | IA | | |
| JNC-8 | - | Th/Th-I, CCB, ACE-I or ARB | B | | |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

4.3.1.1.2. Wat zeggen de studies?

4.3.1.1.2.1. Medicatieklasse versus alle andere klassen van bloeddrukverlagende medicatie

| Head to head comparison of different drug regimens |
|--|
| First comparison: Calcium channel Blockers versus all other classes |
| Bibliography: Emdin 2015 (Ostergren 2008, ALLHAT 2002 (Collaborative AOaCftA, Research Group 2002), Ruggenti 2004, Lewis 2001, Weber 2010, Mancina 2003, Bakris 2004, Hansson 2000, STOP-H2 2000 (Lindholm 2000), ABCD 1998 (Estacio 1998, Schrier 2002, Schrier 2007, Estacio 2000, Schrier 2000), UKPDS 38-39 1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a, UK Prospective Diabetes Study Group 1998b), Life 2002 (Lindholm 2002)) |

In deze meta-analyse werden RCT's over bloeddrukverlagende behandeling bij een populatie van een subgroep van patiënten met diabetes geïncorporeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met calciumantagonisten, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, cardiovasculaire ziekten of coronaire hartziekten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met calciumantagonisten, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, in een statistisch significante afname van CVA-incidenten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met calciumantagonisten, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, in een statistisch significante toename van hartfalen

GRADE: LOW quality of evidence



Head to head comparison of different drug regimens

2nd comparison: Angiotensin converting enzyme inhibitor versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015 (Ostergren 2008, ALLHAT 2002 (Collaborative AOCftA, Research Group 2002), Ruggenenti 2004, Lewis 2001, Weber 2010, Mancia 2003, Bakris 2004, Hansson 2000, STOP-H2 2000 (Lindholm 2000), ABCD 1998 (Estacio 1998, Schrier 2002, Schrier 2007, Estacio 2000, Schrier 2000), UKPDS 38-39 1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a, UK Prospective Diabetes Study Group 1998b), Life 2002 (Lindholm 2002))

In deze meta-analyse werden RCT's over bloeddrukverlagende behandeling bij een populatie of een subgroep van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, cardiovasculaire ziekten, coronaire hartziekten of CVA-incidenten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, in een statistisch significante toename van hartfalen.

GRADE: LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens

3rd comparison: Diuretics versus all other classes

Bibliography: : Emdin 2015 (including ALLHATT 2002 (Collaborative AOCftA, Research Group 2002), Weber 2010, Mancia 2003)

In deze meta-analyse werden RCT's over bloeddrukverlagende behandeling bij een populatie of een subgroep van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met een diureticum, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, cardiovasculaire ziekten, coronaire hartziekten of CVA-incidenten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met een diureticum, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, in een statistisch significante afname van hartfalen.

GRADE: LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens

4th comparison: Beta-blockers versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015 (Ostergren 2008, Bakris 2004, UKPDS 38-39 1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a, UK Prospective Diabetes Study Group 1998b), Life 2002 (Lindholm 2002))

In deze meta-analyse werden RCT's over bloeddrukverlagende behandeling bij een populatie of een subgroep van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle



andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, coronaire hartziekten, cardiovasculaire hartziekten of hartfalen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met bèta-blokkers, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, in een statistisch significante toename van CVA-incidenten.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens

5th comparison: Angiotensin receptor blocker versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015 (Lewis 2001, Life 2002 (Lindholm 2002), Berl 2003)

In deze meta-analyse werden RCT's over bloeddrukverlagende behandeling bij een populatie of een subgroep van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met sartanen, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire ziekten, coronaire hartziekten of CVA-incidenten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met sartanen, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, in een statistisch significante afname van totale mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met sartanen, in vergelijking met alle andere bloeddrukverlagende behandelingen, in een statistisch significante afname van hartfalen.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.1.1.2.2. ACE-inhibitor versus placebo; sartaan versus placebo; ACE-inhibitor versus calciumantagonist voor de preventie van chronisch nierlijden bij diabetici

De Lv 2012 meta-analyse was een systematische review van RCT's die ACE-inhibitoren, sartanen en calciumantagonisten vergeleek bij hypertensieve of normotensieve patiënten met diabetes en zonder nierlijden, met een follow-up variërend van 6 tot 72 maanden.

De gerapporteerde uitkomsten waren nieuwe microalbuminurie, macroalbuminurie of beide, totale mortaliteit, verdubbelen van het serumcreatinine, terminaal nierfalen, bijwerkingen en bloeddruk.

Deelnemers werden geselecteerd voor de aanwezigheid van diabetes, niet van hypertensie. Een subgroepanalyse van de deelnemers met hypertensie vergeleek ACE-inhibitoren, sartanen en calciumantagonisten voor de preventie van diabetische nefropathie.



Er was een statistisch significante vermindering van het risico op het ontwikkelen van diabetische nefropathie met ACE-inhibitoren, in vergelijking met placebo (RR: 0,64, 95% BI: 0,43-0,96).

Er was een statistisch significante vermindering van het risico op het ontwikkelen van diabetische nefropathie met sartanen, in vergelijking met placebo (RR: 0,84, 95% BI: 0,75-0,95).

Er was een statistisch significante vermindering van het risico op het ontwikkelen van diabetische nefropathie met ACE-inhibitoren, in vergelijking met calciumantagonisten (RR: 0,60, 95% BI: 0,42-0,85).

4.3.1.1.2.3. ACE-inhibitor versus sartaan

ONTARGET 2008 (Yusuf 2008a) was een dubbelblinde RCT die de ACE-inhibitor ramipril, het sartaan telmisartan en een combinatie van beide vergeleek bij 25.620 patiënten met vasculaire ziekte of diabetes met hoog risico, met een mediane follow-up van 56 maanden. Het primaire eindpunt was een composiet waaronder mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, myocardinfarct, CVA, of hospitalisatie voor hartfalen. 69% van de patiënten hadden hypertensie.

Er was geen statistisch significant verschil van risico op het ontwikkelen van dit primair eindpunt met een ACE-inhibitor versus een sartaan, of met de combinatie versus ACE-inhibitoren.

Geen van de secundaire uitkomsten toonden een statistisch significant resultaat.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie werd enkel in forest plots weergegeven. De resultaten waren echter niet consistent.

4.3.1.1.2.4. ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum

| |
|---|
| Angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor plus diuretic in hypertensive patients with diabetes |
|---|

| |
|--|
| Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH) |
|--|

| |
|--|
| Angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor plus diuretic in hypertensive patients without diabetes |
|--|

| |
|--|
| Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH) |
|--|

In deze RCT werden 11.506 hypertensieve patiënten ouder dan 55 jaar, met een relatief hoog cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist of een ACE-inhibitor plus een diureticum (hydrochloorthiazide) en gevolgd gedurende 36 maanden. Er was een subgroepanalyse voor het primair composiet eindpunt voor personen met en personen zonder diabetes. Aangezien het gaat om een subgroepanalyse van één enkele studie, is het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten beperkt.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante afname van een composiet eindpunt van cardiovasculaire events en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en zonder diabetes, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch



significante afname van een composiet eindpunt van cardiovasculaire events en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige biedt geen antwoord met betrekking tot de keuze voor een antihypertensieve behandeling bij een volwassene met type 2-diabetes.

4.3.1.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt vast dat alle klassen een therapeutisch effect hebben aangetoond. Alle klassen kunnen dus worden gebruikt, met een voorkeur voor de ACE-inhibitoren of sartanen, vooral in geval van proteïnurie of microalbuminurie.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

4.3.2 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie

4.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Bij niet-diabetische patiënten met chronische nierinsufficiëntie met zonder proteïnurie, zijn Domus Medica en NICE CKD het erover eens dat de standaardbehandeling voor hypertensie kan worden gevolgd.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie met proteïnurie, wordt starten met een ACE-inhibitor of een sartaan aanbevolen.

Bij diabetische patiënten met nierinsufficiëntie en albuminuria, wordt een ACE-inhibitor of een sartaan als initiële behandeling aanbevolen.



Tabel 28. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice** in people with **chronic kidney disease**

| | Population | Initial treatment | GoR/LoE |
|--------------------|---------------------------------------|--|---------|
| CHEP | proteinuria | ACE-I | A |
| | ACR >30 mg/mmol | ARB if intolerance for ACE-I | B |
| | +Volume overload | | |
| Domus Hypertension | No proteinuria | Diuretic (standard treatment) | 1A |
| | Proteinuria | ACE-I | 1A |
| ESH/ESC | Microalbuminuria or overt proteinuria | ACE-I or ARB | IA |
| JNC-8 | | ACE-I or ARB | B |
| Domus CNI | Diabetic+ albuminuria | ACE-I | 2B |
| | Proteinuria >30 mg/mmol | ACE-I | 1B |
| | | Treatment guided by cardiovascular algorithm | 1A |
| NICE CKD | ACR >30 mg/mmol | ACE-I or ARB | NG |
| | Diabetic+ ACR >3mg/mmol | ACE-I or ARB | NG |
| | ACR <30mg/mmol and non-diabetic | Follow recommendations of Hypertension guideline | NG |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. ACR= Albumin/creatinine ratio.

Tabel 29. Summary of **not recommended** antihypertensive drugs in people with **chronic kidney disease**

| | Population | Drug | GoR/LoE |
|----------|--|-------------------------|---------|
| CHEP | No proteinuria | ACE-I+ARB | IIIA |
| ESH/ESC | | ACE-I+ARB | IIA |
| | CKD | Aldosterone antagonists | IIC |
| NICE CKD | CKD | ACE-I +ARB | NG |
| | Serum potassium concentration > 5,0 mmol/L | ACE-I or ARB | NG |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. CKD= Chronic kidney disease

4.3.2.1.1. Wat zeggen de studies?

4.3.2.1.1.1. Resultaten van de consensusvergadering chronische nierinsufficiëntie 2014

4.3.2.1.1.1.1. Medicamenteuze behandeling versus placebo

| |
|---|
| ACE (ACEI) inhibitors versus placebo |
| Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012) |

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met placebo bij patiënten met CKD (meestal in een vroeg stadium). Het grootste deel van de studies gebeurde bij diabetici met albuminurie. De geïncludeerde patiënten waren normo- of hypertensief.



Behandeling met ACE-inhibitoren verlaagt niet significant de incidentie van totale mortaliteit, vergeleken met placebo bij patiënten met of zonder diabetes.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met ACE-inhibitoren verlaagt niet significant de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo bij patiënten met of zonder diabetes.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten met diabetische nefropathie behandeld met ACE-inhibitoren vertoonden geen lager risico van myocardinfarct, vergeleken met wie placebo kreeg. Er zijn geen gegevens over patiënten met niet-diabetische nefropathie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Patiënten met CKD, al dan niet met diabetes, die behandeld werden met ACE-inhibitoren hadden geen lager risico van CVA, vergeleken met wie placebo kreeg.

GRADE: LOW quality of evidence

In de totale populatie met CKD verlaagt behandeling met ACE-inhibitoren significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine, vergeleken met placebo. Bij subgroepanalyse op basis van diabetische status was dit effect niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In de totale populatie met CKD verlaagt behandeling met ACE-inhibitoren significant het risico van ESRD (End stage renal disease), vergeleken met placebo. Dit effect was significant in de subgroep zonder diabetes, maar niet in de subgroep met diabetische nefropathie.

GRADE: HIGH quality of evidence

In de totale populatie met CKD was het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie lager bij patiënten behandeld met ACE-inhibitoren dan met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patienten behandeld met een ACE-inhibitor verlieten vaker de studie omwille van bijwerkingen, waaronder ernstige, dan patiënten die placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Hoest trad vaker op in geval van behandeling met ACE-inhibitoren vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Hyperkaliëmie trad niet significant vaker op met ACE-inhibitoren dan met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

| |
|---|
| Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus placebo |
|---|

| |
|--|
| Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012), Imai 2011 |
|--|

In deze meta-analyse plus in een bijkomende RCT werden sartanen (angiotensine-II-receptor antagonist) vergeleken met placebo bij patiënten met diabetische nefropathie en albuminurie. De meeste patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant de totale mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo.



GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant het risico van myocardinfarct vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine en de kans op progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt significant het risico van ESRD vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

De behandeling moest vaker onderbroken worden omwille van hyperkaliëmie bij patiënten behandeld met sartanen, vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende eindpunten: CVA, andere bijwerkingen dan hyperkaliëmie.

| |
|-------------------------------------|
| Beta blockers versus placebo |
|-------------------------------------|

| |
|--|
| Bibliography: AHRQ Fink CER 37 (Fink 2012) |
|--|

Deze meta-analyse includeerde twee post hoc analyses van patiënten met CKD, geselecteerd uit grotere studies met patiënten met hartfalen. Patiënten met optimale medicamenteuze behandeling voor hartfalen werden gerandomiseerd naar bèta-blokker of naar placebo.

De totale mortaliteit was significant lager bij patiënten behandeld met een bèta-blokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De cardiovasculaire mortaliteit was significant lager bij patiënten behandeld met een bèta-blokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen was significant lager bij patiënten behandeld met een bèta-blokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, CVA, uitkomsten op de nier, bloeddruk, bijwerkingen.

| |
|--|
| Calcium channel blockers (CCB) versus placebo |
|--|

| |
|--|
| Bibliography: AHRQ Fink CER 37 (Fink 2012) |
|--|

Deze meta-analyse includeerde 2 studies met patiënten met diabetes en CKD. De patiënten in de grootste studie (n=1.136) hadden type 2-diabetes en hypertensie; patiënten in de kleine studie (n=60) hadden type 1-diabetes en waren normotensief.

Behandeling met calciumantagonisten verlaagt niet significant de totale en de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence



Patiënten behandeld met een calciumantagonist hadden een lager risico van myocardinfarct dan patiënten die placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van CVA, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine of het risico van ESRD, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie, vergeleken met placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: bloeddruk, totale, ernstige of renale bijwerkingen.

4.3.2.1.1.1.2. ACE-inhibitoren versus sartanen

| |
|---|
| ACE inhibitors (ACEI) versus angiotensin receptor II antagonists (ARB) |
|---|

| |
|--------------------------------------|
| Bibliography: AHRQ-CER37 (Fink 2012) |
|--------------------------------------|

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met sartanen bij patiënten met vroege stadia van CKD. De meerderheid van de geïnccludeerde patiënten had diabetes en albuminurie. Bijna alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting. De studies zijn in het algemeen klein en van lage methodologische kwaliteit.

Er zijn geen significant verschillen tussen ACE-inhibitoren en sartanen wat betreft het risico van totale en cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen significant verschil tussen ACE-inhibitoren en sartanen voor het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en sartanen wat betreft totale studie-uitval of uitval omwille van bijwerkingen.

GRADE: LOW quality of evidence

Hoest trad vaker op met ACE-inhibitoren dan met sartanen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van het serum creatinine en ESRD.



4.3.2.1.1.1.3. ACE-inhibitoren versus bèta-blokkers

| |
|--|
| ACE inhibitors versus beta blockers |
|--|

| |
|---|
| Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012) |
|---|

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met bèta-blokkers bij patiënten zonder diabetes met CKD. De grootste studie werd uitgevoerd bij Afro-Amerikanen met matig CKD (stadium 3). De meerderheid van de geïncludeerde patiënten had hypertensie bij de basismeting.

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en bèta-blokkers wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en bèta-blokkers voor het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en bèta-blokkers voor het risico van ESRD.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en bèta-blokkers voor het totale risico van bijwerkingen, noch voor het risico van ernstige bijwerkingen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, verdubbeling van het serumcreatinine, progressie van micro- naar macroalbuminurie, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

4.3.2.1.1.1.4. ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten

| |
|---|
| ACE inhibitors versus calcium channel blockers |
|---|

| |
|---|
| Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012) |
|---|

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met calciumantagonisten bij patiënten met CKD, meestal niet-diabetisch. De grootste opgenomen studie is een post hoc analyse in een subgroep van 3.049 personen met GFR <60 mL/ minuut/1,73m² uit de grote ALLHAT-trial. Een andere grote studie in deze meta-analyse includeerde enkel Afro-Amerikanen. Alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

ACE-inhibitoren en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het optreden van totale en cardiovasculaire mortaliteit en wat betreft het risico van myocardinfarct.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het risico van CVA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het risico van ESRD.

GRADE: MODERATE quality of evidence

ACE-inhibitoren en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het totale risico van bijwerkingen en het risico van ernstige bijwerkingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence



Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van het serum creatinine, progressie van micro- naar macroalbuminurie, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

4.3.2.1.1.1.5. ACE-inhibitoren versus diuretica

| |
|--|
| ACE inhibitors versus diuretics |
|--|

| |
|---|
| Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012) |
|---|

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met diuretica bij patiënten met CKD. De grootste opgenomen studie is een post hoc analyse van de ALLHAT-trial; diabetische en niet-diabetische patiënten werden opgenomen. De andere studie in de meta-analyse includeerde patiënten met diabetische nefropathie. Alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het optreden van totale en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van myocardinfarct.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van ESRD.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het totale risico van bijwerkingen en het risico van ernstige bijwerkingen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, verdubbeling van het serum creatinine, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

4.3.2.1.1.1.6. Sartanen versus calciumantagonisten

| |
|--|
| Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus calcium channel blockers (CCB) |
|--|

| |
|---|
| Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012) |
|---|

In deze meta-analyse, werden sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten) vergeleken met calciumantagonisten bij patiënten met diabetische CKD, albuminurie en hypertensie.

Er zijn geen significante verschillen tussen sartanen en calciumantagonisten wat betreft het optreden van totale mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen sartanen en calciumantagonisten wat betreft het risico op CVA.

GRADE: LOW quality of evidence



Patiënten behandeld met sartanen hadden een significant lager risico om een verdubbeling van hun serumcreatinine te ontwikkelen in vergelijking met patiënten behandeld met een calciumantagonist.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico om hyperkaliëmie te ontwikkelen is significant hoger met sartanen, in vergelijking met calciumantagonisten.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, bloeddruk, totale incidentie van bijwerkingen.

4.3.2.1.1.1.7. Dubbele RAS-inhibitie

Dubbele ACE-inhibitor-sartaan behandeling ontstond rond 2000 vanuit het concept dat monotherapie resulteerde in een onvolledige blokkering van het renine-angiotensine systeem. Verschillende studies toonden aan dat patiënten met de grootste reductie in proteïnurie ook de laagste snelheden van progressie naar ESDR hadden en ondersteunden het idee dat daling van de proteïnurie het streefdoel van de behandeling zou moeten zijn. Ondanks verbetering van proteïnurie, toont overweldigende evidentie nu significant nadeel met dubbele therapie zonder enig voordeel in mortaliteit of nierfunctie (Hung 2014).

De meeste studies die de werkzaamheid en veiligheid van dubbele RAS inhibitie onderzoeken zijn zeer klein en van korte duur. Hier bespreekt de bibliografiegroep enkel de twee grootste RCT's.

| |
|---|
| Dual versus single inhibition of the RAS |
|---|

| |
|--|
| Bibliography: Parving 2012, Fried 2013 |
|--|

Twee grote studies onderzochten de werkzaamheid en veiligheid van dubbele RAS inhibitie in vergelijkingen met het gebruik van één enkel RAS-inhiberend middel. De grootste studie vergeleek aliskiren versus placebo, bij patiënten die reeds behandeld werden met een ACE-inhibitor of een sartaan. De tweede studie vergeleek de associatie van losartan en lisinopril met enkel losartan. Beide studies werden voortijdig gestopt omwille van veiligheidsredenen.

Dubbele inhibitie van het RAS is niet significant beter dan het gebruik van één enkel middel voor de preventie van mortaliteit of progressie naar ESRD.
GRADE: HIGH quality of evidence

Dubbele inhibitie van het RAS is geassocieerd met een significant hoger risico op hyperkaliëmie in vergelijking met het gebruik van een enkel middel.
GRADE: HIGH quality of evidence

Dubbele inhibitie van het RAS is geassocieerd met een significant hoger risico op acuut nierfalen in vergelijking met het gebruik van een enkel middel.
GRADE: MODERATE quality of evidence

In mei 2014 adviseerde het European Medicines Agency (EMA) tegen het gebruik van dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem bij patiënten met CKD.

- Indien combinatie van deze geneesmiddelen (dubbele blokkade) absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit worden uitgevoerd onder supervisie van een specialist met nauwe opvolging van de nierfunctie, vocht- en zoutbalans en bloeddruk. Dit betreft ook de



geregistreerde indicatie van candesartan of valsartan als aanvullende behandeling bij een ACE-inhibitor bij patiënten met hartfalen die een dergelijke associatie nodig hebben.

- De combinatie van aliskiren met een sartaan of een ACE-inhibitor is strikt gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes.

4.3.2.1.1.2. Resultaten van een recente network-meta-analyse

Palmer 2015 was een network meta-analyse die alle bloeddrukverlagende geneesmiddelen met elkaar vergeleek bij volwassenen met diabetes en nierlijden. De primaire eindpunten waren totale mortaliteit en terminaal nierfalen.

Deze meta-analyse werd niet geïnccludeerd aangezien het niet voldeed aan verschillende van de inclusiecriteria van de bibliografiegroep. In de meta-analyse werden studies met <100 patiënten geïnccludeerd, alsook studies met een follow-up van <1 jaar. De geselecteerde populatie had zowel CKD als diabetes en alle leeftijden waren aanwezig (van 18+ tot ouderen)

Geen enkele vergelijking had een statistisch significant effect op mortaliteit.

4.3.2.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige biedt geen antwoord met betrekking tot de keuze voor een behandeling bij nierinsufficiëntie.

4.3.2.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt het volgende vast:

ACE-inhibitoren en sartanen remmen de evolutie van microalbuminurie naar macroalbuminurie af en verminderen het risico om naar preterminale nierinsufficiëntie te evolueren.

Sartanen verminderen het risico om het serumcreatinine te zien verdubbelen (vergelijking versus placebo en versus calciumantagonisten).

Bèta-blokkers versus placebo verminderen het hospitalisatierisico voor hartinsufficiëntie.

Het is niet aangeraden om een ACE-inhibitor en een sartaan te combineren. (OnTARGET Study) *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

Ten gevolge van die weinig overtuigende gegevens (onder andere de gegevens die sartanen en ACE-inhibitoren vergelijken) zonder reëel praktisch nut, sluit de jury zich, met betrekking tot de behandeling van arteriële hypertensie bij patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie zonder of met proteïnurie en gelet op de vergelijking ACE-inhibitoren/sartanen, aan bij de conclusies van de consensusvergadering van 2014 betreffende chronische nierinsufficiëntie.

Consensusvergadering - 27 november 2014 "Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie"

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20141127.pdf

(p. 14)



Tabel 30. Conclusies van de jury over de verschillende 'Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen': antihypertensiva

| Antihypertensiva | CNI 1 | CNI 2 | CNI 3a | CNI 3b | CNI 4 | CNI 5 |
|---|--|-------|--------|--------|-------|-------|
| Zonder hypertensie | Geen antihypertensiva | | | | | |
| Met hypertensie (AHT) | Wel antihypertensiva = altijd bepaling nierfunctie en kaliëmie nodig | | | | | |
| AHT - proteïnurie | Keuze in functie van comorbiditeit en/of medicamenteuze intolerantie | | | | | |
| AHT + proteïnurie (< 30 mg/g) | | | | | | |
| AHT + proteïnurie (> 30 mg/g) | | | | | | |
| | | | | | | |
| Diuretica (lisdiuretica, thiaziden en zgn. kaliumsparende) | Voorkeur voor lisdiuretica | | | | | |
| Calciumantagonisten | Voorkeur voor diltiazem en verapamil (positief effect op proteïnurie) Cave verapamil: opstapeling metabolieten mogelijk Anderen: titratie nodig | | | | | |
| Bèta-blokkers | Voorkeur voor vet oplosbare (met eliminatie via lever): betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol (acebutolol, atenolol, celiprolol, esmolol zijn wateroplosbaar en worden dus geëlimineerd door nier) | | | | | |
| Moxonidine | Maximum dosis: 0,2 mg per dag | | | | | |
| ACE-inhibitor + sartaan | Niet aanbevolen in eerste lijn | | | | | |

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20141127.pdf (p.63-64)

Bij elke patiënt met arteriële hypertensie (AHT) moet de nierfunctie en het kaliumgehalte gemeten worden.

Er bestaat geen enkele consensus tussen de praktijkrichtlijnen over de noodzaak om al dan niet een ACE-inhibitor of een sartaan te starten bij hypertensieve patiënten die geen proteïnurie vertonen. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Indien de hypertensieve CNI-patiënt proteïnurie vertoont, is het aan te raden om hem te behandelen met een ACE-inhibitor of een sartaan. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Er is geen enkele consensus over de drempelwaarde van de proteïnurie volgens de literatuur. De jury beveelt aan om de drempelwaarde vanaf wanneer behandeld moet worden, vast te leggen op 30 mg/g. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

De hypertensieve CNI-patiënt zonder proteïnurie kan eveneens worden behandeld met ACE-inhibitoren of sartanen of met andere klassen van moleculen in functie van eventuele comorbiditeiten of een medicamenteuze intolerantie. (Geen superioriteit van de ACE-inhibitoren aangetoond ten opzichte van andere anti-AHT).

Diuretica: lis-diureticum, thiazide, kaliumsparend diureticum (gebruikt voor hartinsufficiëntie en cirrose), maar in de praktijk wordt de voorkeur gegeven aan een lis-diureticum (*expert opinion*).

Calciumantagonisten: geef de voorkeur aan diltiazem en verapamil (positief effect op proteïnurie) en bijzondere aandacht voor verapamil waarvan de metabolieten zich kunnen accumuleren, voor de andere calciumantagonisten is titratie nodig.



Bèta-blokkers bij voorkeur geëlimineerd door de lever (in vet oplosbaar). De voorkeur moet gegeven worden aan lipofiele middelen (betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetolol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol) ten opzichte van hydrofiele middelen (acebutolol, atenolol, celiprolol, esmolol). (*literatuurstudie*)

Centraal werkende antihypertensiva: Moxonidine: max. 0,2 mg. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

De dubbele remming (sartaan + ACE-inhibitor) wordt niet aanbevolen in de eerstelijnszorg (OnTARGET Study) (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

4.3.3. Antihypertensieve behandeling van volwassenen met coronair lijden

4.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

4.3.3.1.1.1. Volwassenen met een doorgemaakt myocardinfarct

Bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct is de eerste keuze een bèta-blokker. CHEP beveelt een combinatie van een ACE-inhibitor en een bèta-blokker aan.

Tabel 31. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice** in people with **previous myocardial infarction**

| | Population | Initial treatment | GoR/LoE |
|--------------------|--|-------------------------------|---------|
| CHEP | | BB + ACE-I | A |
| | if intolerant for ACE-I | ARB | A |
| | if contra-indication for BB and no heart failure | CCB | D |
| Domus Hypertension | | BB | 1B |
| | If intolerant for BB | ACE-I/ARB | 1B |
| ESH/ESC | Recent myocardial infarction | BB | IA |
| | All other CHD | BB, CCB | IA |
| | | All other hypertensive agents | |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. CHD= coronary heart disease

4.3.3.1.1.2. Volwassenen met chronische stabiele angina pectoris

Bij personen met stabiele angina pectoris, wordt een bèta-blokker aanbevolen als eerste keuze door CHEP, Domus Medica en ESH/ESC. Voor ESH/ESC zijn calciumantagonisten ook een geldige eerste keuze. Als tweede keuze, en/of als een tweede geneesmiddel, worden calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen aanbevolen. ESH/ESC vermeldt dat alle antihypertensieve geneesmiddelen kunnen worden gebruikt bij patiënten met stabiele angina pectoris.



Tabel 32. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice** in people with **stable angina**

| | Population | Initial treatment | GoR/LoE |
|---------------------------|----------------------|--|---------|
| CHEP | CAD | ACE-I or ARB | A |
| | Stable angina | BB (first choice) | B |
| | | CCB | B |
| Domus Hypertension | | BB | 1B |
| | If intolerant for BB | ACE-I/ARB | 1B |
| ESH/ESC | CHD | BB ou CCB (preference) | IA |
| | | All antihypertensive drugs can be used | IA |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. CHD= coronary heart disease

Tabel 33. Summary of **not recommended** antihypertensive drugs in people with **coronary artery disease**

| NOT RECOMMENDED | | | |
|-----------------|------------------------------------|-------------------------|---------|
| | Population | Drug | GoR/LoE |
| CHEP | Stable angina | Short-acting nifedipine | D |
| | CAD without systolic heart failure | ACE-I+ ARB | B |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. CAD= coronary artery disease

4.3.3.1.2. Wat zeggen de studies?

4.3.3.1.2.1. ACE-inhibitor versus placebo (+/- reeds ingenomen medicatie) in geval van stabiele coronaire aandoening

De EUROPA-studie 2003 (Fox 2003) was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor (perindopril) vergeleek met placebo bij 12.218 patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, met een gemiddelde follow-up van 4,2 jaar.

Het primaire eindpunt was een composiet van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of hartstilstand.

Er was een statistisch significante daling van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een borderline niet-significant resultaat voor dit eindpunt.

De HOPE-studie 2000 (Yusuf 2000) was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor (ramipril) vergeleek met placebo bij 9.297 patiënten met een hoog cardiovasculair risico maar geen linkerventrikeldysfunctie of hartfalen hadden, met een gemiddelde follow-up van 5 jaar.

Het primaire eindpunt was een composiet van myocardinfarct, CVA of mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken.



Er was een statistisch significante daling van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een gelijkaardige statistisch significante daling van het primaire eindpunt.

| |
|---|
| Calcium channel blocker versus ACE-inhibitor in hypertension patients with coronary artery disease |
|---|

| |
|--------------------------------------|
| Bibliography: JMIC-B 2004 (Yui 2004) |
|--------------------------------------|

Deze open-label RCT bij 1.650 Japanse hypertensiepatiënten jonger dan 75 jaar, die ook coronaire hartziekte hadden, vergeleek behandeling met een calciumantagonist (nifedipine retard) met behandeling met een ACE-inhibitor. De mediane follow-up in deze studie was 3 jaar.

Bij patiënten met hypertensie met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor, niet in een statistisch significant verschil van cardiale events.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, myocardinfarct, cerebrovasculaire events, hartfalen waarvoor ziekenhuisopname genoodzaakt was, of het verslechteren van de nierfunctie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor, in een statistisch significante afname van het aantal terugtrekkingen uit de studie vanwege bijwerkingen en droge hoest.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor, in een statistisch significante toename van hypotensie, oedeem en opvliegers.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.3.1.2.2. Sartaan versus placebo bovenop andere medicatie bij hoogrisicopatiënten

De TRANSCEND 2008 studie (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators 2008) was een enkelblinde RCT die een sartaan (telmisartan) vergeleek met placebo bij 5.926 patiënten met een intolerantie voor ACE-inhibitoren, en met cardiovasculaire ziekte of diabetes met eindorgaanschade. Veel van de patiënten kregen gelijktijdig andere medicatie. Er was een mediane follow-up van 4,7 jaar.

Het primaire eindpunt was een composiet van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA of ziekenhuisopname voor hartfalen.

Er was geen statistisch significant verschil van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een sartaan, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde geen statistisch significant verschil van het primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, in vergelijking met placebo.



4.3.3.1.2.3. Calciumantagonisten versus bèta-blokker

Calcium channel blocker versus beta-blocker in hypertension patients with coronary artery disease

Bibliography: INVEST 2003 (Pepine 2003)

In deze open-label RCT, werden 22.576 hypertensieve patiënten ouder dan 50 jaar, met gedocumenteerde coronaire hartziekte, gerandomiseerd naar een behandeling met een op een calciumantagonist (verapamil)-gebaseerde strategie of naar een op een bèta-blokker (atenolol)-gebaseerde strategie. Om de streefwaarde te bereiken, kon een ACE-inhibitor of een thiazide-diureticum in beide groepen toegevoegd worden. De gemiddelde follow-up was 2,7 jaar.

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een bèta-blokker-strategie, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, cardiovasculaire mortaliteit, of een composiet van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een bèta-blokker-strategie, niet in een statistisch significant verschil van niet-fataal CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een bèta-blokker-strategie, in statistisch significant meer patiënten met constipatie.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een bèta-blokker-strategie, in statistisch significant minder symptomatische bradycardie en wheezing.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een bèta-blokker-strategie, niet in een statistisch significant verschil van angina, kanker of hartfalen.

GRADE: LOW quality of evidence

Een geprespecificeerde subgroepanalyse van deze RCT, bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct tijdens de basismeting, toonde geen statistisch significant verschil van de primaire uitkomst (een composiet van totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA), wanneer een calciumantagonist-strategie werd vergeleken met een bèta-blokkerstrategie.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.3.1.2.4. Sartaan versus andere bloeddrukverlagende medicatie

Angiotensin receptor blocker versus other antihypertensive drugs in hypertension patients with coronary artery disease

Bibliography: Kasanuki 2009

Deze open-label RCT bij 2.049 Japanse hypertensiepatiënten met coronaire hartziekte, vergeleek een sartaan (candesartan) met een niet-sartaan. Mediane follow-up in deze studie was 4,2 jaar.



Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, niet in een statistisch significant verschil van majeure cardiovasculaire events.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, niet in een statistisch significant verschil van onstabiele angina pectoris.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of CVA.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, in statistisch significant minder nieuwe gevallen van diabetes, hoest en anemie.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, in statistisch significant meer stopzettingen omwille van bijwerkingen.

GRADE: LOW quality of evidence

Een geprespecificeerde subgroepanalyse van deze RCT beoordeelde patiënten die een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom hadden tijdens de basismeting. In deze subgroep was er geen statistisch significant verschil van een sartaan, vergeleken met een niet-sartaan, op de primaire uitkomst (majeure cardiovasculaire events).

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.3.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

De deskundige steunt de keuze voor bèta-blokkers bij een volwassene met symptomen van coronair lijden, omdat ze de vraag naar zuurstof verminderen.

4.3.3.3. Wat besluit de jury?

Volgens de ESC-richtlijnen kunnen alle klassen worden gebruikt. De studies hebben in de voornaamste beoordelingscriteria geen verschillen aangetoond tussen de verschillende klassen.

De eerste keuze, vooral bij patiënten met een recent myocardinfarct of met angor, is een bèta-blokker.

Bij patiënten met angor kan, in geval van intolerantie voor een bèta-blokker, een niet-dihydropyridine calciumantagonist (verapamil) worden voorgeschreven.

Bij patiënten die een infarct hebben doorgemaakt zijn een bèta-blokker en een ACE-inhibitor of een sartaan de eerste keuzes, vooral bij patiënten met een verminderde ejectiefractie.

(GRADE C, sterke aanbeveling)



4.3.4 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met hartfalen

4.3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De keuze van de antihypertensieve behandeling bij patiënten met hartfalen is complex: er wordt niet altijd gespecificeerd of de behandeling geldt voor patiënten met hartfalen EN hypertensie of hartfalen met of zonder hypertensie, en of de noodzaak voor bijkomende behandeling betrekking heeft op het verlagen van de bloeddruk of op het verlichten van de symptomen van vochtretentie.

Bij hartfalen met behouden ejectiefractie, beveelt Domus Medica aan te starten met diuretica en om te overwegen om spironolacton toe te voegen als symptomen van vochtretentie blijven bestaan. ESH/ESC beveelt aan te behandelen op geleide van symptoomverlichting.

Bij hartfalen met verminderde ejectiefractie, beveelt CHEP een initiële behandeling met een ACE-inhibitor en een bèta-blokker aan, en het toevoegen van een thiazide of een thiazide-aanverwante indien nodig. Bij systolische dysfunctie EN een recente hospitalisatie om cardiovasculaire reden, myocardinfarct, verhoogde BNP/pro-BNP-waarde of bij NYHA II-IV, kan een aldosteronantagonist toegevoegd worden. Indien hypertensie niet onder controle is met voorgaande behandeling, kan een combinatie van een ACE-inhibitor en een sartaan of een ander antihypertensief geneesmiddel overwogen worden.

In de Domus Medica richtlijn, is de eerste keuze een diureticum, gevolgd door het opstarten van een ACE-inhibitor en een bèta-blokker. Als de symptomen van vochtretentie onvoldoende onder controle zijn, kan spironolacton, een hogere dosis diuretica of digoxine worden toegevoegd.

De ESH/ESC-richtlijn voorziet geen vaste volgorde voor de opstart van medicatie, en stelt dat diuretica, bèta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en/of spironolacton kunnen worden overwogen.



Tabel 34. Summary of recommended antihypertensive **treatment** in people with **heart failure**

| | Population | Initial treatment | GoR/LoE |
|----------------------------|--|---|---------|
| CHEP | Systolic dysfunction | ACE-I and BB | A |
| | If ACE-I not tolerated | ARB | A |
| | Systolic dysfunction+ <ul style="list-style-type: none"> • recent cardiovascular hospitalization • acute myocardial infarction (AMI) • increased BNP or pro-BNP level • NYHA II-IV | | |
| | Hypertension not controlled with above treatment | | |
| Domus Heart failure | Preserved and decreased ejection fraction | Diuretics (loop diuretics, thiazide) | 1C |
| | Decreased ejection fraction | Add ACE-I | 1A |
| | | Add BB | 1A |
| | Cough | Replace ACE-I with ARB | 1A |
| | NYHA III – IV and insufficient effect (on fluid retention) with ACE-I + BB | Add spironolactone | 1A |
| ESH/ESC | | Diuretics, BB, ACE-I, ARB and/or spironolactone | IA |
| | Preserved ejection fraction | Treatment guided by relief of symptoms | IlaC |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

4.3.4.1.2. Wat zeggen de studies?

De bibliografiegroep vond weinig tot geen studies bij een hypertensieve populatie met hartfalen. Richtlijnen raden bepaalde geneesmiddelen aan (ACE-inhibitoren, sartanen, bèta-blokkers, diuretica,...) voor de behandeling van hypertensie in hartfalen; deze aanbevelingen zijn gebaseerd op:

- Studies in hypertensieve populaties zonder hartfalen, die het eindpunt “nieuw geval van hartfalen” beoordelen (bijv. studies bij diuretica).
- Studies die deze geneesmiddelen evalueerden bij patiënten met hartfalen, maar die niet noodzakelijk hypertensie hadden. Dit zijn dus studies over geneesmiddelen die de prognose van hartfalen verbeteren (morbiditeit – mortaliteit) (zie bijv. 4.3.6.6.1 in het lange Engelstalige document).

Omdat de literatuurstudie geen analyse is van de behandeling van hartfalen, zou het bespreken van deze studies de bibliografiegroep te ver leiden.

4.3.4.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige biedt geen antwoord met betrekking tot de keuze voor een behandeling van hypertensie bij hartfalen.



4.3.4.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt voor om de richtlijnen inzake hartinsufficiëntie te volgen.

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20081127.pdf (p.23)

“Calciumantagonisten maken geen deel uit van de chronische behandeling van hartfalen zelf. Van alle calciumantagonisten moet enkel amlodipine of felodipine gebruikt worden en dit enkel bij patiënten die ondanks behandeling met de in de richtsnoeren aangewezen dosissen van ACE-remmers, bèta-blokkers, AT-II-receptorblokkers en diuretica (lisdiuretica en / of spironolacton) hypertensie of angor blijven behouden”

En besluit dat:

Hartfalen patiënten met gedaalde ejectiefractie worden standaard behandeld met ACE-inhibitoren of sartanen en bèta-blokkers (om reden van hartfalen en niet om reden van hypertensie) al dan niet aangevuld met een aldosteron receptor antagonist en een lisdiureticum in functie van ‘volume overload’. Bij ongecontroleerde hypertensie kan daar een dihydropyridine calciumantagonist (amlodipine, felodipine) aan toegevoegd worden. Een centraal werkend antihypertensivum is tegenaangewezen.

Bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie staat hypertensie vaker op de voorgrond en is er geen superioriteit van een klasse boven een andere aangetoond. Combinatie van meerdere middelen is vaak nodig en de jury stelt voor dezelfde aanbevelingen te volgen als bij patiënten zonder complicatie.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

4.3.5. Antihypertensieve behandeling van volwassenen met een doorgemaakt CVA

4.3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Bij patiënten met een doorgemaakt CVA, beveelt CHEP een initiële behandeling aan met een combinatie van een ACE-inhibitor en een thiazide of een thiazide-aanverwante, terwijl de Domus Medica-richtlijn de standaardbehandeling aanbeveelt. De ESH/ESC-richtlijn beveelt alle geneesmiddelstrategieën aan, op voorwaarde dat de bloeddruk voldoende wordt verlaagd.

Tabel 35. Summary of recommended antihypertensive **treatment** in people with **previous stroke**

| | Initial treatment | GoR/LoE |
|---------------------------|--------------------|---------|
| CHEP | ACE-I+ Th-(I) | B |
| Domus hypertension | Standard treatment | 2B |
| ESH/ESC | All drug regimens | IA |
| NOT RECOMMENDED | | |
| CHEP | ACE-I+ ARB | B |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.



4.3.5.1.2. Wat zeggen de studies?

4.3.5.1.2.1. Antihypertensieve behandeling versus placebo

We vonden een systematische review (Feldstein 2014) die RCT's gezocht had die het effect van een bloeddrukverlagende behandeling evalueerden voor secundaire preventie van CVA. Het includeerde zeven RCT's die bloeddrukverlagende medicatie met placebo vergeleek, en twee RCT's die een directe vergelijking maakten tussen verschillende antihypertensieve geneesmiddelen.

Met uitzondering van één studie (MOSES (Schrader 2005)), die later in detail zal worden besproken, werden echter geen van de RCT's uitgevoerd in een 100% hypertensieve populatie.

Bovendien werden niet alle studies uitgevoerd in een populatie die exclusief bestond uit patiënten met een doorgemaakte CVA of TIA.

De bibliografiegroep heeft deze studies hieronder beknopt besproken, met uitzondering van twee studies, die hij excludeerde omwille van een te laag percentage hypertensieven (DUTCH TIA 1993 (The Dutch TIA Trial Study Group 1993), slechts 3,8% waren hypertensieve patiënten) of omdat ze de behandeling van CVA in een subacute fase bespraken (TEST 1995 (Eriksson 1995); <3 weken na een CVA).

De PATS-studie (Liu 2009) was een dubbelblinde RCT die behandeling met een thiazide-diureticum (indapamide) vergeleek met placebo bij 5.665 Chinese patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA, met een gemiddelde follow-up van 2 jaar. 84% van de deelnemers hadden hypertensie.

De primaire uitkomst was een herhaald fataal of niet-fataal CVA.

Er was een statistisch significante daling van het risico om deze primaire uitkomst te ontwikkelen met een thiazide-diureticum, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een gelijkaardige statistisch significante daling van de primaire uitkomst met een thiazide-diureticum, vergeleken met placebo.

De PROGRESS-studie (Group PC 2001) was een dubbelblinde RCT die actieve behandeling (een flexibel behandelingsregime gebaseerd op een ACE-inhibitor, met de mogelijkheid om een thiazide-diureticum toe te voegen) vergeleek met placebo bij 6.105 patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA, met een follow-up van 4 jaar. 48% van de deelnemers hadden hypertensie.

Het primaire eindpunt was totaal CVA (fataal of niet-fataal).

Er was een statistisch significante daling van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met de actieve behandeling, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een gelijkaardige statistisch significante daling van het primaire eindpunt in de actieve behandelingsgroep, in vergelijking met placebo.

De PROfESS-studie (Yusuf 2008b) was een dubbelblinde RCT die een sartaan (telmisartan) vergeleek met placebo bij 20.332 patiënten die recent een ischemisch CVA hadden doorgemaakt, met een gemiddelde follow-up van 2,5 jaar. 66% van de deelnemers hadden een systolische bloeddruk >135 mmHg.

Het primaire eindpunt was herhaald CVA.



Er was geen statistisch significant verschil van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met het sartaan, vergeleken met placebo.

Er was wel een statistisch significante toename van bijwerkingen die tot stopzetting van de studiemedicatie leidden met het sartaan, waaronder significant gestegen incidenten van hypotensieve symptomen, syncope, diarree, nausea en voorkamerfibrillatie, vergeleken met placebo.

Subgroepanalyses bij de deelnemers in de verschillende strata van systolische bloeddrukwaarden, toonden een statistisch significante daling van het primaire eindpunt in de subgroep met SBD > 135 tot 150 mmHg, maar zonder statistisch verschil in de subgroep met SBD >150 mmHg met een sartaan, in vergelijking met placebo.

De HOPE 2000-studie (Yusuf 2000) was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor (ramipril) vergeleek met placebo bij 9.297 patiënten met een hoog cardiovasculair risico maar geen linkerventrikeldysfunctie of hartfalen hadden, met een gemiddelde follow-up van 5 jaar. Slechts 11% van de deelnemers hadden een doorgemaakte CVA of TIA. 47% van de deelnemers hadden hypertensie.

Het primaire eindpunt was een composiet van myocardinfarct, CVA of mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken.

Er was een statistisch significante daling van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een gelijkaardige statistisch significante daling van het primaire eindpunt.

Er was geen subgroepanalyse bij deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.

De TRANSCEND 2008-studie (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators 2008) was een enkelblinde RCT die een sartaan (telmisartan) vergeleek met placebo bij 5.926 patiënten met een intolerantie voor ACE-inhibitoren, en met cardiovasculaire ziekte of diabetes met eindorgaanschade. Veel van de patiënten kregen gelijktijdig andere medicatie. Er was een mediane follow-up van 4,7 jaar. Slechts 22% van de deelnemers hadden een doorgemaakte CVA of TIA. 76% van de deelnemers hadden hypertensie.

Het primaire eindpunt was een composiet van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA of ziekenhuisopname voor hartfalen.

Er was geen statistisch significant verschil van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een sartaan, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde geen statistisch significant verschil voor dit primaire eindpunt.

Er was geen subgroepanalyse bij deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.



4.3.5.1.2.2. Vergelijking tussen verschillende antihypertensieve behandelingen

4.3.5.1.2.2.1. ACE-inhibitor versus sartaan; ACE-inhibitor versus sartaan + ACE-inhibitor

De ONTARGET 2008-studie (Yusuf 2008a) was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor met een sartaan en met een combinatie van beide vergeleek bij 25.620 patiënten met vasculaire ziekte of diabetes met hoog risico en zonder hartfalen, met een mediane follow-up van 56 maanden. 69% van de deelnemers hadden hypertensie, en slechts 21% hadden een CVA doorgemaakt.

Het primair eindpunt was een composiet van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, myocardinfarct, CVA of hospitalisatie voor hartfalen.

Er was geen statistisch significant verschil van risico op het ontwikkelen van dit primair eindpunt met een ACE-inhibitor versus een sartaan.

Er was een statistisch significante toename van het totaal aantal stopzettingen en van hoest, met een ACE-inhibitor, in vergelijking met een sartaan.

Er was een statistisch significante afname van hypotensieve symptomen, met een ACE-inhibitor, in vergelijking met een sartaan.

In de subgroepanalyse volgens systolische bloeddruk, toonden de deelnemers met hypertensie geen statistisch significant verschil van risico voor de primaire uitkomst.

Er was geen subgroepanalyse bij deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA.

4.3.5.1.2.2.2. Sartaan versus calciumantagonist

| |
|---|
| Angiotensin receptor blocker versus calcium antagonist in hypertension patients with previous stroke |
|---|

| |
|---|
| Bibliography: Schrader 2005 (MOSES) (Schrader 2005) |
|---|

In deze open-label RCT bij 1.405 hypertensieve patiënten met een doorgemaakt cerebrovasculair event (TIA of CVA) werd een sartaan (eprosartan) vergeleken met een calciumantagonist (nitrendipine). De follow-up in deze studie was 2,5 jaar.

Bij patiënten met hypertensie en doorgemaakt CVA, resulteerde behandeling met een sartaan, vergeleken met een calciumantagonist, in een statistisch significante daling van cerebrovasculaire events, en een composiet eindpunt van mortaliteit, cardiovasculaire en cerebrovasculaire events.
GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en doorgemaakt CVA, resulteerde behandeling met een sartaan, vergeleken met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire events.
GRADE: LOW quality of evidence

Observationele gegevens

Arima 2006

Deze post-hocanalyse van een RCT evalueerde de data van 6.105 patiënten die een beroerte hebben gehad en die gedurende gemiddeld 3,9 jaar werden gevolgd. Het risico op de ontwikkeling van events werd bij personen met verschillende bereikte bloeddrukwaarden onderzocht. Cijferresultaten voor de geselecteerde outcomes waren niet in deze paper opgenomen.



De auteurs kwamen tot de volgende conclusie: “De samenhang tussen de incidentie van beroerte en het bereikte gemiddelde SBD-niveau was continu zonder dat een J-curve bij een bereikte gemiddelde SBD tussen 112 en 168 mmHg werd aangetoond. De resultaten van analyses gebaseerd op de bereikte gemiddelde DBD vertoonden gelijkaardige patronen bij een bereikte gemiddelde DBD tussen 72 en 102 mmHg. Er was ook een sterke en continue relatie tussen de bereikte gemiddelde bloeddrukwaarden en de outcome ‘majeure vasculaire events’.”

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.5.2. Wat zegt de deskundige?

Er is geen advies gegeven.

4.3.5.3. Wat besluit de jury?

In deze patiëntengroep zijn er niet veel bewijzen gepubliceerd. Het is echter belangrijk om hypertensie te behandelen op basis van het profiel van de patiënt.

Wat het cerebrovasculair accident (CVA) betreft, steunt de jury op de conclusies van de consensusconferentie van 2012 en neemt hij de volgende tabel op in zijn aanbevelingen.

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20120510.pdf

| VRAAG | BESLUIT / ANTWOORD van de JURY | AAN-BEVELING |
|---|--|--------------------------|
| <p>4.3. Andere behandelingen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Welke andere geneesmiddelen dan de bloedplaatjesaggregatieremmers en anticoagulantia zijn doeltreffend na een CVA/TIA (statines, antihypertensiva)? – Wat is hun veiligheid? | <p>Antihypertensiva</p> <p>Antihypertensiva worden aanbevolen bij patiënten met voorgeschiedenis van TIA of CVA. Secundaire preventie van CVA → thiazide-diureticum (indapamide is best bestudeerd in deze indicatie).</p> <p>Overzicht van de verschillende bestudeerde klassen en de eindpunten waarop ze werkzaam zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Diuretica (indapamide) zijn meer effectief in <ul style="list-style-type: none"> ○ reduceren van CVA en cardiovasculaire events ○ geen invloed op optreden van AMI ⇒ ACE-inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> ○ reduceren aantal MI in deze indicatie ○ geen bewezen gunstig effect op secundaire preventie van CVA en cardiovasculaire events voor patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA | <p>STERK</p> <p>ZWAK</p> |



| | | |
|--|---|--------------|
| | <p>⇒ De vaste associatie van ACE + diuretica (aangetoond voor perindopril+ indapamide)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ reduceert zowel CVA, MI en cardiovasculaire events <p>⇒ Bèta-blokkers en sartanen hebben geen voorkeur in deze indicatie</p> <p>De jury is van mening dat naast secundaire preventie van CVA ook andere cardiovasculaire factoren een rol spelen die mee overwogen moeten worden bij het opstellen van een behandeling.</p> <p>Statines</p> <p>De jury raadt een statine aan na het doormaken van een ischemisch CVA. Statines doen het risico van recidief op het doormaken van een nieuw CVA, TIA of een MI dalen. Welke statine en in welke dosis de voorkeur verdient is niet duidelijk</p> <ul style="list-style-type: none"> • atorvastatine 10 mg/dag, 20 mg/dag, 80 mg/dag, • pravastatine 40 mg/dag en • simvastatine 40 mg/dag <p>worden specifiek genoemd in de richtlijnen.</p> <p>Atorvastatine in een dosis van 80 mg/dag is het enige statine dat specifiek bestudeerd is bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA. Het vermindert ischemische CVA, TIA en MI, maar gaat gepaard met een significant verhoogd risico op hemorragische CVA bij deze patiëntenpopulatie.</p> | <p>STERK</p> |
|--|---|--------------|

Bovendien wordt in deze conferentie - met betrekking tot de acute fase - het volgende geconcludeerd.

| VRAAG | BESLUIT / ANTWOORD van de JURY | AAN-BEVELING |
|---|---|--------------|
| <p>1.1. Welke zijn nuttige interventies en</p> | <ul style="list-style-type: none"> - 112 bellen. Symptomatologie moet steeds als urgent worden beschouwd - Luchtwegen vrijhouden - Transport naar stroke unit - Achtergrondinformatie doorgeven aan ziekenhuis | <p>STERK</p> |
| <p>welke zijn schadelijk in de aanvangsfase van een TIA/CVA?</p> | <ul style="list-style-type: none"> - lets per os toedienen - lets inspuiten - Medicijnen toedienen <ul style="list-style-type: none"> ▪ zowel bloeddrukverlagende middelen ▪ als anti-aggregantia ▪ of bloedverdunders | <p>STERK</p> |



| | | |
|--|--|-------|
| 1.2. Een arts oproepen of een ziekenwagen? | <ul style="list-style-type: none">- zo vlug mogelijk 112 bellen<ul style="list-style-type: none">▪ trombolysie met alteplase zo snel mogelijk (< 4,5 uur)▪ endovasculaire behandeling bij voorkeur binnen de 6 uur- huisarts<ul style="list-style-type: none">▪ niet vooreerst naar de patiënt gaan▪ na korte telefoon anamnese (FAST = Face Arms Speech Time) onmiddellijk nodige stappen → trombolysie, na correcte diagnostiek, door beroerteteam van het ziekenhuis▪ wel contact opnemen met het beroerteteam, zodat het paraat staat | STERK |
| 1.3. Wat doe je beter niet voor ziekenhuisopname? | <ul style="list-style-type: none">- iets per os toedienen- iets inspuiten- Medicijnen toedienen<ul style="list-style-type: none">▪ zowel bloeddrukverlagende middelen▪ als anti-aggregantia▪ of bloedverdunners. | STERK |

(GRADE C, sterke aanbeveling)



5. Medicamenteuze behandeling wanneer de vorige behandeling(en) niet aanslaat (aanslaan) bij een volwassene jonger dan 60 jaar?

Wanneer de streefwaarden bij een reeds behandelde patiënt, niet worden bereikt, voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) voor de toevoeging van andere antihypertensiva kan dan het best worden geopteerd?

5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Om de streefbloeddruk te bereiken is vaak een combinatie van twee of meerdere antihypertensiva noodzakelijk. Men verkrijgt een additief bloeddrukverlagend effect door geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren (GRADE 1B). Er wordt dus niet aanbevolen om meteen een maximale dosis na te streven, maar een lagere dosis te gebruiken en verschillende geneesmiddelen te combineren. Een dergelijk beleid laat toe de kans op bijwerkingen aanzienlijk te beperken. (Domus Medica)

Als keuze voor het tweede geneesmiddel

- beveelt CHEP gelijk welk geneesmiddel van de vijf voornaamste klassen aan,
- terwijl de meeste richtlijnen combinaties verkiezen waar geen bèta-blokker in voorkomt.
- NICE beveelt enkel de combinatie van een calciumantagonist met een RAS-blokker aan (ofwel een ACE-inhibitor of een sartaan).

Indien een behandeling met drie antihypertensiva nodig is, bevelen JNC-8 en NICE beide de combinatie van een calciumantagonist, een thiazide en een ACE-inhibitor of sartaan aan.

Indien een behandeling met vier antihypertensiva nodig is, beveelt NICE aan om te overwegen spironolacton toe te voegen aan de combinatie calciumantagonist + thiazide + ACE-inhibitor/sartaan.

Een combinatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt niet aanbevolen.

Als een behandeling met twee geneesmiddelen nodig is bij personen met geïsoleerde systolische hypertensie,

- beveelt CHEP aan te kiezen tussen een thiazide/thiazide-aanverwant, een calciumantagonist en een sartaan,
- terwijl NICE de combinatie van een calciumantagonist met een RAS-blokker aanbeveelt.



Besluiten: 5. Medicamenteuze behandeling wanneer de vorige behandeling(en) niet aanslaat (aanslaan) bij een volwassene jonger dan 60 jaar?

Als een behandeling met drie geneesmiddelen nodig is bij personen met geïsoleerde systolische hypertensie,

- stelt CHEP dat andere klassen (bijv. alfa-blokkers, ACE-inhibitoren, centraal werkende middelen of calciumantagonisten) kunnen worden toegevoegd,
- terwijl NICE de combinatie van een calciumantagonist, een thiazide en een ACE-inhibitor of sartaan aanbeveelt.

Indien een behandeling met vier geneesmiddelen nodig is bij personen met geïsoleerde systolische hypertensie, beveelt NICE aan te overwegen spironolacton toe te voegen aan de combinatie calciumantagonist + thiazide + ACE-inhibitor/sartaan.

5.1.2. Wat zeggen de studies?

5.1.2.1. Calciumantagonisten+ diuretica versus diuretica+ placebo

| |
|--|
| Diuretics + calcium channel blocker (felodipine) versus Diuretic plus placebo |
|--|

| |
|-------------------------------------|
| Bibliography: FEVER 2005 (Liu 2005) |
|-------------------------------------|

De bibliografiegroep vond slechts één dubbelblinde RCT die een diureticum en een calciumantagonist met een diureticum en een placebo vergeleek. De studie werd uitgevoerd bij 9.800 hypertensieve Chinese patiënten (gemiddelde leeftijd >60 jaar) met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire event. De studie was van een goede kwaliteit.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica en een calciumantagonist, vergeleken met een behandeling met diuretica en een placebo, in een statistisch significante vermindering van totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire events, cardiale events, coronaire events, fataal en niet-fataal CVA gecombineerd en niet-fataal CVA apart .

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica en een calciumantagonist, vergeleken met een behandeling met diuretica en een placebo, niet in een statistisch significant verschil van hartfalen, fataal CVA, nierfalen en nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.2.2. Calciumantagonist + sartaan versus calciumantagonist + bèta-blokker versus calciumantagonist + diuretica

| |
|--|
| Calcium channel blockers plus angiotensin receptor blockers versus calcium channel blockers plus beta-blockers versus calcium channel blockers plus diuretics in hypertension patients with and without additional risk factors |
|--|

| |
|--|
| Bibliography: COPE 2011 (Matsuzaki 2011); subgroup analysis Ogihara 2012 |
|--|

De twee studies die de evidentie aanleveren, zijn de originele trial (COPE 2011) en een pregespecificeerde subgroepanalyse (Ogihara 2012). De studie was open-label met een geblindeerd eindpunt. Een voorgeschiedenis van myocardinfarct of cardiovasculaire interventie waren exclusiecriteria.



Besluiten: 5. Medicamenteuze behandeling wanneer de vorige behandeling(en) niet aanslaat (aanslaan) bij een volwassene jonger dan 60 jaar?

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, in een statistisch significante vermeerdering van nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een bèta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of nieuwe gevallen van diabetes.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.2.3. ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum

| |
|---|
| ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension |
|---|

| |
|---|
| Bibliography: ACCOMPLISH 2008 (Jamerson 2008) |
|---|

In deze RCT werden 11.506 hypertensieve patiënten ouder dan 55 jaar, met een relatief hoog cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar een behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist of een ACE-inhibitor plus een diureticum (hydrochloorthiazide) en gedurende 36 maanden gevolgd. Alle patiënten moesten minstens symptomen hebben van orgaanschade door hypertensie of een cardiovasculaire ziekte.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van het primair composiet eindpunt (cardiovasculaire events en mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van fataal en niet-fataal myocardinfarct.

GRADE: LOW quality of evidence



Besluiten: 5. Medicamenteuze behandeling wanneer de vorige behandeling(en) niet aanslaat (aanslaan) bij een volwassene jonger dan 60 jaar?

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van fataal en niet-fataal CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.2.4. Resistente hypertensie

De zoekstrategie van de bibliografiegroep vond geen meta-analyses of RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

5.2. Wat zegt de deskundige? (Kjeldsen 2015)

Zoals elders werd vermeld, wordt in verschillende studies over bloeddrukverlagende effecten aangetoond dat een thiazide-achtig diureticum (thiazide, chloortalidon, indapamide) geïncorporeerd moet worden. Het is mogelijk dat heel wat patiënten een hypervolemie vertonen en heel recente hemodynamische studies suggereren dat dosissen thiazide hoger dan 25 mg nodig kunnen zijn om de bloeddruk onder controle te krijgen (Fadl Elmula MFE et al. J. Hypertension 2015; in press).

Bij sommige patiënten moeten al de verschillende hemostatische mechanismen geremd of geblokkeerd worden alvorens de bloeddruk op een aanvaardbaar niveau te krijgen. In de ASCOT-studie was de alfa-blokkers doxazosine in beide studie-armen als derde geneesmiddel toegevoegd met een substantiële daling van de bloeddruk tot gevolg. Spironolacton is een kaliumsparend diureticum dat zijn overlevingsvoordelen heeft aangetoond bij hartfalen (de RALES-studie); het is een doeltreffend bloeddrukverlagend geneesmiddel maar zijn vermogen om de cardiovasculaire morbi-mortaliteit te verlagen is nooit getest geweest in een RCT bij patiënten met hypertensie en het risico op een hoog serum kalium wordt beschouwd als een potentieel probleem, in het bijzonder in combinatie met een ACE-inhibitor of sartaan of bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

De niet-dihydropyridine calciumantagonisten diltiazem en verapamil hebben een trial evidentie bij hypertensie (NORDIL, CONVINCE) en zijn geschikt voor patiënten met snelle atriale fibrillatie, de meest voorkomende hartritmestoornis en bij patiënten met angina pectoris wegens respectievelijk de verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd en de anti-ischemische eigenschappen. Deze geneesmiddelen kunnen evenwel niet gemakkelijk worden gecombineerd met bèta-blokkers die vaker worden gebruikt in deze omstandigheden en het is dan nodig waakzaam te zijn voor atrioventriculaire blokkering.

5.3. Wat besluit de jury?

Als keuze voor het tweede geneesmiddel sluit de jury zich aan bij de aanbeveling om eender welk geneesmiddel van de vijf hoofdklassen toe te voegen (thiazide-aanverwant diureticum, calciumantagonist, ACE-inhibitor, sartaan, bèta-blokker), (*GRADE B, sterke aanbeveling*), met een voorbehoud voor de bèta-blokkers. (*zwakke aanbeveling*)

De jury schaarft zich achter het besluit uit de richtlijn van Domus Medica: Om de streefbloeddruk te bereiken is vaak een combinatie van twee of meerdere antihypertensiva noodzakelijk. Men verkrijgt een additief bloeddrukverlagend effect door geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren (*GRADE B, sterke aanbeveling*). Er wordt dus niet aanbevolen om meteen een maximale dosis na te streven, maar een lagere dosis te gebruiken en verschillende geneesmiddelen te combineren. Een dergelijk beleid laat toe de kans op bijwerkingen aanzienlijk te beperken. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)



Besluiten: 5. Medicamenteuze behandeling wanneer de vorige behandeling(en) niet aanslaat (aanslaan) bij een volwassene jonger dan 60 jaar?

Als er een tritherapie nodig is, is de jury het eens met JNC-8 en NICE, die een combinatie aanbevelen van een calciumantagonist, een thiazide en een ACE-remmer of een sartaan. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Als een quadritherapie noodzakelijk blijkt, beveelt NICE aan om spironolactone aan de combinatie calciumantagonist + thiazide + ACE-remmer/sartaan toe te voegen. De jury is het met dat voorstel eens. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Indien bi-, tri- of quadritherapie niet effectief lijkt, moet ook steeds gedacht worden aan een slechte therapietrouw. (*expert opinion, sterke aanbeveling*)

Een combinatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt niet aanbevolen (*GRADE A, sterke aanbeveling*) (ONTARGET 2008) omdat in vergelijking met de ACE-inhibitorgroep, de combinatietherapiegroep beduidend hogere percentages van symptomen van hypotensie, syncope en renale disfunctie vertoonde.



6. Behandeling van AHT bij een oudere (60+)

Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële medicamenteuze behandeling van AHT in monotherapie versus een andere monotherapie of versus polytherapie, bij

- een persoon tussen 60 en 79 jaar?
- een persoon van 80 jaar en ouder?

Wanneer de streefwaarden bij een reeds behandelde patiënt, niet worden bereikt, voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) voor de toevoeging van andere antihypertensiva kan dan het best worden geopteerd bij

- een persoon tussen 60 en 79 jaar?
- een persoon van 80 jaar en ouder?

6.1. Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële medicamenteuze behandeling van AHT in monotherapie versus een andere monotherapie of versus polytherapie, bij een persoon tussen 60 en 79 jaar?

6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Bij ouderen beveelt ESH/ESC alle antihypertensieve geneesmiddelen aan als initiële behandeling, terwijl CHEP geen bèta-blokker aanbeveelt.

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, verkiest ESH/ESC te starten met diuretica of calciumantagonisten.



Bij ouderen met *frailty* wordt de keuze van behandeling gebaseerd op het controleren van het klinisch effect.

Tabel 36. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice in the elderly**

| | Population | Initial treatment | GoR/LoE | Two-drug treatment | GoR/LoE |
|----------------|--------------------------------|--|---------|--------------------|---------|
| CHEP | ≥60 years | BB not recommended | A | Not specified | - |
| Domus | >80 years | Thiazide | 2B | Th+ ACE-I | 2B |
| ESH/ESC | Frail elderly | Decision based on monitoring clinical effect | IC | Not specified | - |
| | >80 years | Continuation of well-tolerated treatment | IlaC | | |
| | elderly | All hypertensive agents recommended | IA | | |
| | Elderly+ isolated hypertension | Diuretics or CCB preferred | IA | | |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; BB= beta-blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; CCB= Calcium channel blocker.

6.1.1.2. Wat zeggen de studies?

6.1.1.2.1. Thiazidediuretica versus placebo

Thiazide diuretic versus placebo in elderly hypertension patients

Bibliography: SHEP 1991 (SHEP Cooperative Research Group 1991)

Deze RCT die 4.736 ouderen (≥ 60 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie includeerde, vergeleek behandeling met een thiazide-diureticum (chloortalidon) met placebo. De gemiddelde follow-up was 4,5 jaar.

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een thiazide in een statistisch significante afname van CVA en hartfalen, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een thiazide in een statistisch significante afname van coronaire hartziekte-incidenten, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een thiazide niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.2.2. Bèta- blokkers versus placebo

Beta-blocker versus placebo for hypertension in the elderly

Bibliography: Coope 1986

In deze RCT bij 884 oudere (60-79 jaar) hypertensieve patiënten, werd behandeling met een bèta-blokker vergeleken met geen behandeling. De follow-up was 4,4 jaar.



Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een bèta-blokker, vergeleken met geen behandeling, in een statistisch significante afname van CVA-incidenten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een bèta-blokker, vergeleken met geen behandeling, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of coronaire aanvallen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

| |
|--|
| Beta-blocker versus placebo for hypertension in the elderly |
|--|

| |
|---------------------------------------|
| Bibliography: STOP 1991 (Dahlof 1991) |
|---------------------------------------|

In deze RCT bij 1.627 oudere (70 tot 84 jaar) hypertensieve patiënten, werd behandeling met een bèta-blokker vergeleken met placebo. De follow-up was 4,4 jaar.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een bèta-blokker, vergeleken met placebo, in een statistisch significante afname van mortaliteit, CVA, en een composiet eindpunt van CVA, myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een bèta-blokker, vergeleken met placebo, niet in een statistisch significant verschil van myocardinfarct.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.1.1.2.3. Calciumantagonisten versus placebo

| |
|---|
| Calcium channel blockers versus placebo in elderly hypertension patients |
|---|

| |
|---|
| Bibliography: Syst-Eur 1997 (Staessen 1997) |
|---|

In deze RCT bij 4.695 ouderen (>60 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie, werd een calciumantagonist vergeleken met placebo. De mediane follow-up was 24 maanden.

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met placebo, in een statistisch significante afname van CVA-incidenten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met placebo, in een statistisch significante afname van cardiale eindpunten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met placebo, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit of hartfalen.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.2.4. Sartanen versus placebo

| |
|--|
| Angiotensin receptor blockers versus placebo in elderly hypertension patients |
|--|

| |
|----------------------------|
| Bibliography: Lithell 2003 |
|----------------------------|



In deze dubbelblinde RCT, werden 4.964 ouderen (70-89 jaar) met milde tot matige hypertensie (SBD <180 mmHg) behandeld met ofwel candesartan of placebo, en gedurende 3,7 jaar gevolgd.

Het gebrek aan evidentie beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan, vergeleken met placebo, in een statistisch significante afname van niet-fataal CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan, vergeleken met placebo, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire events, totaal CVA, nieuwe gevallen van diabetes mellitus, of terugtrekking uit de studie omwille van bijwerkingen.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.2.5. ACE-inhibitoren versus diuretica

| |
|--|
| Diuretic (hydrochlorothiazide) versus ACE-inhibitor in elderly hypertensive patients. |
|--|

| |
|---------------------------------|
| Bibliography: ANBP2 (Wing 2003) |
|---------------------------------|

Deze open-label RCT bij 6.083 ouderen (65-84 jaar) met hypertensie vergeleek behandeling met een hydrochloorthiazide-diureticum met behandeling met een ACE-inhibitor. De mediane follow-up was 4,1 jaar.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een hydrochloorthiazide-diureticum, vergeleken met een ACE-inhibitor, in een statistisch significante afname van myocardinfarcten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een hydrochloorthiazide-diureticum, vergeleken met een ACE-inhibitor, niet in een statistisch significant verschil van een composiet eindpunt van alle cardiovasculaire events en totale mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een hydrochloorthiazide-diureticum, vergeleken met een ACE-inhibitor, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit, CVA of hartfalen.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.2.6. Sartanen versus ACE-inhibitoren

De ONTARGET-studie 2008 (Yusuf 2008a) was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor met een sartaan en met een combinatie van beide vergeleek bij 25.620 patiënten met vasculaire ziekte of diabetes met hoog risico en zonder hartfalen, met een mediane follow-up van 56 maanden.

Het primair eindpunt was een composiet van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, myocardinfarct, CVA of hospitalisatie voor hartfalen.

Er was geen statistisch significant verschil van risico op het ontwikkelen van dit primair eindpunt met een ACE-inhibitor versus een sartaan.

Er was een statistisch significante toename van het totaal aantal stopzettingen en van hoest, met een ACE-inhibitor, in vergelijking met een sartaan.



Er was een statistisch significante afname van hypotensieve symptomen, met een ACE-inhibitor, in vergelijking met een sartaan.

In de subgroepanalyse volgens systolische bloeddruk, toonden de deelnemers met hypertensie geen statistisch significant verschil van risico voor de primaire uitkomst.

6.1.1.2.7. ACE-inhibitoren + calciumantagonisten versus ACE-inhibitoren + diuretica

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥ 65

Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥ 70

Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)

In deze RCT werden 11.506 hypertensieve patiënten ouder dan 55 jaar, met een relatief hoog cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar een behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist of naar een ACE-inhibitor plus een diureticum (hydrochloorthiazide), en gedurende 36 maanden gevolgd. Er waren twee subgroepanalyses bij ouderen; één bij alle deelnemers ouder dan 65 jaar, en één bij alle deelnemers ouder dan 70 jaar. Aangezien het gaat om een subgroepanalyse van één enkele studie, is het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten beperkt.

Bij ouderen (>60 jaar) met hypertensie, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van een composiet eindpunt van cardiovasculaire events en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.1.1.2.8. Sartanen + calciumantagonisten versus sartanen + diuretica

Angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker versus angiotensin receptor blocker plus diuretic in elderly patients

Bibliography: Ogihara 2014, Saruta 2015

Deze open-label RCT (Ogihara 2014) bij 5.141 Japanse ouderen (65-85 jaar) met hypertensie en hoog cardiovasculair risico, vergeleek een behandeling met een sartaan plus een calciumantagonist met behandeling met een sartaan plus een diureticum. De follow-up in deze studie bedroeg 3 tot 4,5 jaar. Een tweede publicatie (Saruta 2015) evalueerde veiligheids-uitkomsten bij deze patiënten.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartaan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit en cardiovasculaire events.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartaan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA of niet-fataal myocardinfarct.

GRADE: VERY LOW quality of evidence



Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartan plus een diureticum, in statistisch significant minder ernstige bijwerkingen, terugtrekkingen uit de studie omwille van ernstige bijwerkingen en hyperuricemie.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van maligniteit, aritmieën, mortaliteit van ongekende oorzaak of renale disfunctie.

GRADE: LOW quality of evidence

Een subgroepanalyse van deze RCT (Ogihara 2015) evalueerde uitkomsten bij patiënten <75 jaar en ≥75 jaar. In deze subgroepanalyse was er een statistisch significante daling van cardiovasculaire events in de groep ≥ 75 jaar, maar niet in de groep < 75 jaar, wanneer behandeld werd met een sartan + calciumantagonist, in vergelijking met een sartan + een diureticum.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.1.1.2.9. Hogere dosis sartan versus sartan + calciumantagonist

| |
|---|
| Higher dose angiotensin receptor blocker versus angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker in elderly hypertension patients |
|---|

| |
|----------------------------------|
| Bibliography: Ogawa 2012 (OSCAR) |
|----------------------------------|

In deze open-label RCT, werden 1.217 oudere (65-84 jaar) Japanse patiënten met hypertensie en hoog cardiovasculair risico, wiens bloeddruk niet onder controle was met enkel een sartan (olmesartan 20 mg/dag), gerandomiseerd naar een hogere dosis van het sartan (40 mg/dag) of het sartan (20 mg/dag) plus een calciumantagonist. De follow-up in deze studies was 3 jaar.

Aangezien dit de enige studie is voor deze vergelijking, en het lijdt onder ernstige methodologische problemen die tot bias zouden kunnen leiden (geen blinding, geen intention-to-treat analyse, onduidelijke afscherming van toewijzing), is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten zeer beperkt.

Bij ouderen met hypertensie, resulteert een behandeling met een hogere dosis van een sartan, vergeleken met een standaarddosis van een sartan plus een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire events, cerebrovasculaire ziekte, coronaire hartziekte, hartfalen, verslechtering van nierfunctie, niet-cardiovasculaire mortaliteit of ernstige bijwerkingen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.1.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015)

Beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële medicamenteuze behandeling van een AHT.

In de "3^e leeftijd" (tussen 65 en 79 jaar) bleken de meeste bloeddrukverlagende geneesmiddelenklassen doeltreffend om de cardiovasculaire morbiditeit te doen dalen. De initiële keuze zal voornamelijk van de comorbiditeit afhangen (diabetes, obesitas, chronische nierinsufficiëntie, voorkamerfibrillatie, hartfalen, coronaire ziekte, cerebrale trombose, ...).



Houding van de geriater: De meeste geriateren gebruiken een lage dosis thiazide (ervan uitgaande dat indapamide tot die klasse behoort), een ACE-inhibitor of een dihydropyridine-calciumantagonist als eerstelijnsantihypertensivum. Die drie klassen worden door clinical trials gevalideerd, zijn vrij goedkoop (in generische vorm), moeten eenmaal per dag worden ingenomen en kunnen indien nodig gecombineerd worden gebruikt.

Elk van die drie geneesmiddelenklassen zal minder doeltreffend zijn bij ouderen die één van de volgende anomalieën of symptomen vertonen:

- hyponatriëmie voor een thiazide
- hypokaliëmie voor een thiazide
- hyperkaliëmie voor een ACE-inhibitor
- gevorderde nierinsufficiëntie voor een thiazide (ondoeltreffendheid)
- aanzienlijke oedemen van de onderste ledematen voor een dihydropyridine-calciumantagonist
- posturale of orthostatische hypotensie, voornamelijk voor een dihydropyridine-calciumantagonist (marginaal effect van de ACE-inhibitoren; alsook van de thiazide indien de volemie wordt bewaard).

6.1.3. Wat besluit de jury?

Bij ouderen tussen 60-80 jaar bleken de meeste geneesmiddelenklassen doeltreffend te zijn bij de vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. (*GRADE B-C, sterke aanbeveling*)

De initiële keuze zal voornamelijk van de comorbiditeit afhangen (diabetes, obesitas, chronische nierinsufficiëntie, voorkamerfibrillatie, hartfalen, coronaire ziekte, cerebrale trombose, ...). (*Expert opinion, Sterke aanbeveling*)

Bij geïsoleerde systolische hypertensie gaat, bij afwezigheid van comorbiditeit, de voorkeur uit naar een calciumantagonist of een thiazide als een calciumantagonist niet goed verdragen wordt (*GRADE C, zwakke aanbeveling*).

6.2. Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële medicamenteuze behandeling van AHT in monotherapie versus een andere monotherapie of versus polytherapie, bij een persoon van 80 jaar en ouder?

6.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Bij ouderen beveelt ESH/ESC alle antihypertensieve geneesmiddelen aan als initiële behandeling, terwijl CHEP geen bèta-blokker aanbeveelt.

Bij hoogbejaarden (>80 jaar), beveelt Domus Medica een thiazide aan als initiële behandeling en de combinatie met een ACE-inhibitor als bijkomende behandeling nodig is. ESH/ESC beveelt in deze populatie de voortzetting van een goed getolereerde behandeling aan.



Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, verkiest ESH/ESC te starten met diuretica of calciumantagonisten.

Bij ouderen met frailty wordt de keuze van behandeling gebaseerd op het controleren van het klinisch effect.

Tabel 36. Summary of recommended antihypertensive *treatment choice in the elderly*

| | Population | Initial treatment | GoR/LoE | Two-drug treatment | GoR/LoE |
|----------------|--------------------------------|--|---------|--------------------|---------|
| CHEP | ≥60 years | BB not recommended | A | Not specified | - |
| Domus | >80 years | Thiazide | 2B | Th+ ACE-I | 2B |
| ESH/ESC | Frail elderly | Decision based on monitoring clinical effect | IC | Not specified | - |
| | >80 years | Continuation of well-tolerated treatment | IlaC | | |
| | elderly | All hypertensive agents recommended | IA | | |
| | Elderly+ isolated hypertension | Diuretics or CCB preferred | IA | | |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; BB= beta-blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; CCB= Calcium channel blocker.

6.2.1.1. Wat zeggen de studies?

Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.

Bibliography: Bejan-Angoulvant 2010, HYVET 2008 (Beckett 2008)

In deze meta-analyse van acht RCT's werd bloeddrukverlagende behandeling versus placebo of geen behandeling geëvalueerd bij hypertensieve patiënten (drie studies met geïsoleerde systolische hypertensie SBD ≥160 mmHg; twee studies met systolische en diastolische hypertensie (SBD ≥160 mmHg, DBD ≥90 mmHg); drie RCT's met een gemengde systolische en/of diastolische hypertensie). De gegevens van patiënten ≥80 jaar werd uit deze RCT's geëxtraheerd. De gemiddelde follow-up varieerde tussen 13 maanden en 4,6 jaar. Twee van deze RCT's (HYVET pilot en HYVET) includeerden enkel patiënten van ≥80 jaar oud.

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van risico van mortaliteit, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van risico van cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, verminderden het risico van cardiovasculaire events, van CVA en van hartfalen.

GRADE: HIGH quality of evidence



Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van coronaire events, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

De bibliografiegroep beschikt niet over veel informatie over bijwerkingen.

De HYVET-studie includeerde 3.845 patiënten met een leeftijd ≥ 80 jaar, met een SBD die ≥ 160 mmHg bleef. (De inclusiecriteria voor diastolische bloeddruk zijn aangepast tijdens de rekrutering, waarbij ook patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie werden toegelaten). Patiënten kregen indapamide of placebo en werden mediaan 1,8 jaar gevolgd, om een streefwaarde van SBD < 150 mmHg en DBD < 80 mmHg te bereiken.

Het primair eindpunt was CVA (fataal en niet-fataal), waarbij geen statistisch significant verschil werd vastgesteld tussen de behandelde en de placebo-groep.

In deze studie was totale mortaliteit (wat een secundair eindpunt was) statistisch significant gedaald met de behandeling, vergeleken met placebo.

Informatie van een geprespecificeerde subgroepanalyse van de HYVET-studie (Beckett 2014) suggereerde dat voor de leeftijd ≥ 85 jaar, vergeleken met ≥ 80 jaar, de baten van de behandeling op totale mortaliteit, hartfalen en cardiovasculaire events minder sterk zouden zijn. Een gebrek aan statistische power vermindert de betrouwbaarheid van deze resultaten.

6.2.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015)

6.2.2.1. De meeste geriateren gebruiken een lage dosis thiazide (ervan uitgaande dat indapamide tot die klasse behoort), een ACE-remmer of een dihydropyridine-calciumantagonist als eerstelijnsantihypertensivum. Die drie klassen worden door clinical trials gevalideerd, zijn vrij goedkoop (in generische vorm), moeten eenmaal per dag worden ingenomen en kunnen indien nodig gecombineerd worden gebruikt.

6.2.2.2. Elk van die drie geneesmiddelenklassen zal minder doeltreffend zijn bij ouderen die een van de volgende anomalieën of symptomen vertonen:

- hyponatriëmie voor een thiazide
- hypokaliëmie voor een thiazide
- hyperkaliëmie voor een ACE-inhibitor
- gevorderde nierinsufficiëntie voor een thiazide (ondoeltreffendheid)
- aanzienlijke oedemen van de onderste ledematen voor een dihydropyridine-calciumantagonist
- posturale of orthostatische hypotensie, voornamelijk voor een dihydropyridine-calciumantagonist (marginaal effect van de ACE-inhibitoren; alsook van de thiazide indien de volemie wordt bewaard).

6.2.2.3. Optimale therapeutische keuzes voor de hypertensie na de leeftijd van 80 jaar

6.2.2.3.1. 80-plussers die in "goede gezondheid" verkeren (sterkte)

- zich concentreren op de systolische bloeddruk (en de polsdruk)
- een streefwaarde van 150 mmHg beogen (en niet lager dan 130 mmHg!)
- beginnen met een monotherapie (thiazide, ACE-inhibitor, calciumantagonist)
- regelmatig de aanwezigheid van orthostatische hypotensie opsporen
- de behandeling optimaliseren voor een globale cardiovasculaire bescherming
 - anticoagulatie in geval van voorkamerfibrillatie



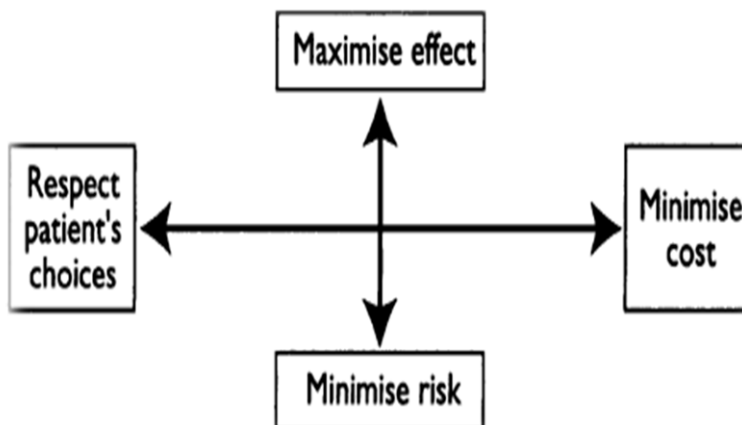
- ACE-inhibitor in geval van hartfalen in combinatie met een bèta-blokker indien het hartfalen goed stabiliseert,
- toediening van een aspirine of zelfs een statine afhankelijk van de levensverwachting, in geval van ischemisch accident als gevolg van atherosclerose

6.2.2.3.2. 80-plussers met een "zwakke gezondheid" (kwetsbaarheid):

- eerst medicatiereconciliatie en vervolgens herziening van de lijst van alle geneesmiddelen
- evaluatie van de risicobatenverhouding van elk voorgeschreven antihypertensivum, op basis van een gestandaardiseerde geriatrische evaluatie (GGE), met vermelding van de levensverwachting, de geriatrische syndromen, de multimorbiditeit, ...
- starten met een antihypertensiebehandeling in monotherapie, waarbij een SBD van 150 mmHg wordt beoogd
- opsporen - en eventueel corrigeren - van medicamenteuze of andere factoren die de bloeddruk verlagen zoals een autonome neuropathie: type 2-diabetes, Parkinson, vaatverwijderaar (alfa-blokker voor urologische aandoeningen, nitraat, ...), hypovolemie
- verlaging van de dosis en zelfs het niet meer voorschrijven van antihypertensiva bij het vaststellen van een (orthostatische of postprandiale) hypotensie en/of een SBD <130 mmHg

Hypertension in OPeople: Drug choice

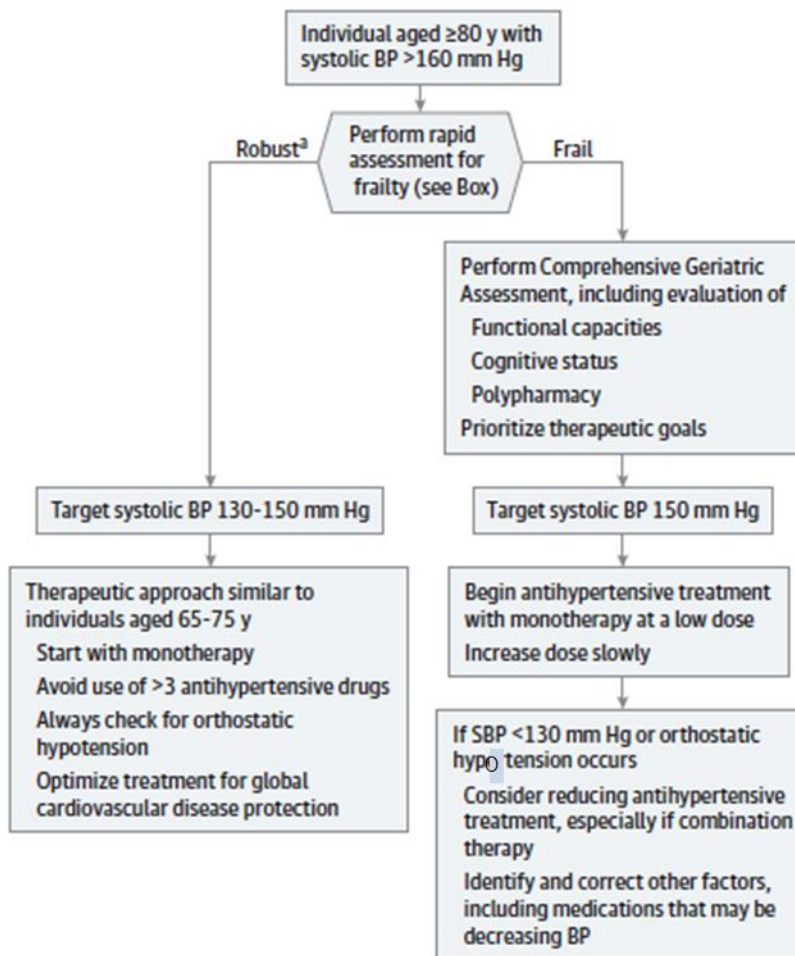
(in) appropriate prescribing



(Boland 2015)



Figure. Decisional Algorithm for the Management of Hypertensive Patients Older Than 80 Years



^a Describes patients who are healthy in general with no or few comorbidities and functionally independent. SBP indicates systolic blood pressure.

(Benetos 2015)

6.2.3. Wat besluit de jury?

Er bestaat geen duidelijke voorkeursbehandeling voor de behandeling van hypertensie bij 80-plussers. De richtlijnen en mening van experts adviseren de keuze tussen een (thiazide) diureticum, calciumantagonist, bèta-blokker of ACE-inhibitor/sartaan, mee gestuurd door de tolerantie en bijwerkingen en comorbiditeit van de oudere. (GRADE C, sterke aanbeveling)



6.3. Behandeling van AHT bij een oudere (60+)

Wanneer de streefwaarden bij een reeds behandelde patiënt, niet worden bereikt, voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) voor de toevoeging van andere antihypertensiva kan dan het best worden geopteerd bij

- een persoon tussen 60 en 79 jaar?
- een persoon van 80 jaar en ouder?

6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In de richtlijnen ontbreken specifieke elementen, die een antwoord op de gestelde vraag kunnen invullen. Enkel Domus Medica doet een specifieke aanbeveling voor 80-plussers.

Bij hoogbejaarden (>80 jaar), beveelt Domus Medica een thiazide aan als initiële behandeling en de combinatie met een ACE-inhibitor als bijkomende behandeling nodig is. ESH/ESC beveelt in deze populatie de voortzetting van een goed getolereerde behandeling aan.

Bij ouderen met frailty wordt de keuze van behandeling gebaseerd op het controleren van het klinisch effect.

Tabel 36. Summary of recommended antihypertensive *treatment choice* in the elderly

| | Population | Initial treatment | GoR/LoE | Two-drug treatment | GoR/LoE |
|----------------|--------------------------------|--|---------|--------------------|---------|
| CHEP | ≥60 years | BB not recommended | A | Not specified | - |
| Domus | >80 years | Thiazide | 2B | Th+ ACE-I | 2B |
| ESH/ESC | Frail elderly | Decision based on monitoring clinical effect | IC | Not specified | - |
| | >80 years | Continuation of well-tolerated treatment | IlaC | | |
| | elderly | All hypertensive agents recommended | IA | | |
| | Elderly+ isolated hypertension | Diuretics or CCB preferred | IA | | |

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; BB= beta-blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; CCB= Calcium channel blocker.



6.3.1.2. Wat zeggen de studies?

6.3.1.2.1. Ouderen tussen 60 en 79 jaar

| |
|---|
| Treatment versus no treatment in patients ≥ 60y at SBP thresholds ≥ 160 mmHg |
|---|

| |
|---|
| SHEP 1991, Syst-Eur 1997 (Staessen 1997) (from JNC-8 2014 (James 2014)) |
|---|

| |
|--|
| Treatment versus no treatment at SBP thresholds ≥ 160 and DBP thresholds ≥ 90 mmHg in ≥ 60y |
|--|

| |
|---|
| EWPHE 1985 (from JNC-8 2014 (James 2014)) |
|---|

Bij patiënten ≥ 60 jaar en met geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde behandeling met nitrendipine (+/- bijkomende medicatie) het risico op totale cardiale eindpunten (combinatie van fatale en niet-fatale), maar het resulteerde niet in een statistisch significant verschil in het risico van niet-fataal myocardinfarct, fataal myocardinfarct of coronaire mortaliteit, wanneer deze apart werden beoordeeld. Het is mogelijk dat het verschil tussen beide studies het verschil tussen de medicamenteuze behandelingen reflecteert.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Bij patiënten ≥ 60 jaar en geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde een behandeling met chloortalidon het risico op hartfalen (combinatie fataal en niet-fataal) maar een behandeling met nitrendipine (+/- bijkomende medicatie) had geen significante invloed op dit risico. Het is mogelijk dat het verschil tussen beide studies het verschil tussen de medicamenteuze behandelingen reflecteert.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren + calciumantagonisten versus ACE-inhibitoren + diuretica

| |
|---|
| ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥ 65 |
|---|

| |
|--|
| Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH) |
|--|

| |
|---|
| ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥ 70 |
|---|

| |
|--|
| Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH) |
|--|

In deze RCT werden 11.506 hypertensieve patiënten ouder dan 55 jaar, met een relatief hoog cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar een behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist of naar een ACE-inhibitor plus een diureticum (hydrochloorthiazide), en gedurende 36 maanden gevolgd. Er waren twee subgroepanalyses bij ouderen; een bij alle deelnemers ouder dan 65 jaar, en een bij alle deelnemers ouder dan 70 jaar. Aangezien het gaat om een subgroepanalyse van één enkele studie, is het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten beperkt.

Bij ouderen (>60 jaar) met hypertensie, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van een composiet eindpunt van cardiovasculaire events en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

**Sartanen + calciumantagonisten versus sartanen + diuretica**

| |
|---|
| Angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker versus angiotensin receptor blocker plus diuretic in elderly patients |
|---|

| |
|---|
| Bibliography: Ogihara 2014, Saruta 2015 |
|---|

Deze open-label RCT (Ogihara 2014) bij 5.141 Japanse ouderen (65-85 jaar) met hypertensie en hoog cardiovasculair risico, vergeleek een behandeling met een sartaan plus een calciumantagonist met behandeling met een sartaan plus een diureticum. De follow-up in deze studie bedroeg 3 tot 4,5 jaar. Een tweede publicatie (Saruta 2015) evalueerde veiligheids-uitkomsten bij deze patiënten.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartaan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van mortaliteit en cardiovasculaire events.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartaan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA of niet-fataal myocardinfarct.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartaan plus een diureticum, in statistisch significant minder ernstige bijwerkingen, terugtrekkingen uit de studie omwille van ernstige bijwerkingen en hyperuricemie.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartaan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van maligniteit, aritmieën, mortaliteit van ongekende oorzaak of renale dysfunctie.

GRADE: LOW quality of evidence

Een subgroepanalyse van deze RCT (Ogihara 2015) evalueerde uitkomsten bij patiënten <75 jaar en ≥75 jaar. In deze subgroepanalyse was er een statistisch significante daling van cardiovasculaire events in de groep ≥ 75 jaar, maar niet in de groep < 75 jaar, wanneer behandeld werd met een sartaan + calciumantagonist, in vergelijking met een sartaan + een diureticum.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Hogere dosis sartaan versus sartaan + calciumantagonist

| |
|--|
| Higher dose angiotensin receptor blocker versus angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker in elderly hypertension patients |
|--|

| |
|----------------------------------|
| Bibliography: Ogawa 2012 (OSCAR) |
|----------------------------------|

In deze open-label RCT, werden 1.217 oudere (65-84 jaar) Japanse patiënten met hypertensie en hoog cardiovasculair risico, wiens bloeddruk niet onder controle was met enkel een sartaan (olmesartan 20 mg/dag), gerandomiseerd naar een hogere dosis van het sartaan (40 mg/dag) of het sartaan (20 mg/dag) plus een calciumantagonist. De follow-up in deze studies was 3 jaar.

Aangezien dit de enige studie is voor deze vergelijking, en het lijdt onder ernstige methodologische problemen die tot bias zouden kunnen leiden (geen blinding, geen intention-to-treat analyse, onduidelijke afscherming van toewijzing), is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten zeer beperkt.



Bij ouderen met hypertensie, resulteert een behandeling met een hogere dosis van een sartan, vergeleken met een standaarddosis van een sartan plus een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van cardiovasculaire events, cerebrovasculaire ziekte, coronaire hartziekte, hartfalen, verslechtering van nierfunctie, niet-cardiovasculaire mortaliteit of ernstige bijwerkingen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.3.1.2.2. Bij een persoon van 80 jaar en ouder

De literatuurstudie biedt geen specifiek antwoord op de gestelde vraag.

6.3.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2015)

| Hypertensie bij ouderen: Geneesmiddelenkeuzes | |
|--|--|
| Wanneer de streefwaarden die voor de behandeling van een patiënt zijn vastgesteld, niet worden behaald, voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) kan dan het best worden gekozen voor de toevoeging van andere antihypertensiva bij | |
| 1. een persoon tussen 60 en 79 jaar? | |
| <p>beste keuzes</p> <ul style="list-style-type: none"> • thiazide + ACE-inhibitor • bèta-blokker + ACE-inhibitor <p>aan te passen in functie van de <u>comorbiditeit</u></p> | |
| 2. een persoon van 80 jaar en ouder? | |
| <p>beste keuzes</p> <ul style="list-style-type: none"> • thiazide + ACE-inhibitor • bèta-blokker + ACE-inhibitor <p>aan te passen in functie van de <u>multimorbiditeit</u></p> | |

| Geneesmiddelenstrategie bij ouderen met hypertensie | | |
|--|---|---|
| Mening van de geriater, samenvatting | | |
| | FIT | KWETSBAAR (=FRAIL) |
| Eerste keuzes | Diureticum (thiazide) Calciumantagonist (dihydropyridine) ACE-inhibitor Bèta-blokker | ! hyponatriëmie ! oedemen - hypotensie ! hyperkaliëmie ... |
| Bi-therapie | Om het even welk... In functie van de comorbiditeit | Start laag, Ga traag !! oedemen - hypotensie Stoppen met voorschrijven? |



6.3.3. Wat besluit de jury?

60-80 jaar

Er bestaat geen duidelijke voorkeursbehandeling voor de toevoeging van andere antihypertensiva bij de behandeling van hypertensie bij ouderen tussen 60-80 jaar. De meeste geneesmiddelenklassen bleken doeltreffend te zijn bij de vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit. De beste keuze op het vlak van een therapeutische strategie voor de toevoeging van andere antihypertensiva zal eveneens voornamelijk van de comorbiditeit afhangen.

(expert opinion, sterke aanbeveling)

> 80 jaar

Er bestaat geen duidelijke voorkeursbehandeling voor de toevoeging van andere antihypertensiva bij de behandeling van hypertensie bij 80-plussers. De richtlijnen en mening van experts adviseren het toevoegen van een (thiazide) diureticum, calciumantagonist, bèta-blokker of ACE-inhibitor/sartaan, gestuurd door de tolerantie en bijwerkingen en comorbiditeit van de oudere.

(expert opinion, sterke aanbeveling)

In deze leeftijdscategorie is het vermijden van bijwerkingen des te belangrijker. Daarom raadt de jury aan laag te starten, traag op te drijven en terug te stoppen als er geen gemeten effect kan vastgesteld worden. *(expert opinion, sterke aanbeveling)*

Hoe minder pillen moeten genomen worden, hoe beter de therapietrouw, zeker bij een gepolymediceerde oudere. De jury verwijst naar het antwoord op vraag 5.

(expert opinion, sterke aanbeveling)



7. Therapietrouw en interdisciplinaire aspecten

Welke maatregelen zijn doeltreffend (en doelmatig) om de therapietrouw bij een behandeling met antihypertensiva te verbeteren?

Verbeterd een interdisciplinaire samenwerking de therapietrouw?

Verbeterd een interdisciplinaire samenwerking de gezondheidstoestand van een patiënt met arteriële hypertensie op het vlak van bloeddrukcontrole en/of morbi-mortaliteit (en tegen welke kostprijs)?

7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Therapietrouw (richtlijnen):

Vier richtlijnen vermelden strategieën om de therapietrouw te verbeteren. In drie richtlijnen worden formele aanbevelingen gemaakt, terwijl de NVDPA CV risk 2012 richtlijn de literatuur beschrijft die over dit onderwerp werd gevonden zonder een aanbeveling te doen.

Alle richtlijnen becommentariëren een vereenvoudiging van het dosisregime (bijv. door combinatiepillen te gebruiken), hoewel de evidentie voor strategieën om de therapietrouw te verbeteren niet doorslaggevend is. Om die reden beveelt NICE deze aanpak enkel aan om praktische problemen op te lossen wanneer een specifieke nood is vastgesteld.

7.2. Wat zegt de deskundige? (Burnier 2015)

7.2.1. Algemene opmerkingen over het bibliografisch onderzoek

Wat de therapietrouw betreft, hebben de auteurs hun commentaar op de Canadese, Britse en Europese aanbevelingen geënt waarbij ze de opmerkingen toevoegen van de Australische National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA) van 2012. Men kan betreuren dat het rapport slechts een beknopte commentaar op die richtlijnen bevat zonder een kritischere analyse van de huidige literatuur. Er moet worden opgemerkt dat de problematiek van de therapietrouw jarenlang nooit werd aangehaald in de praktische aanbevelingen voor de tenlasteneming van arteriële hypertensie en dat het thema slechts sinds enkele jaren kort wordt behandeld.

Gewoonlijk krijgt het thema van de therapietrouw weinig aandacht, enerzijds omdat onderzoekers er weinig belangstelling voor hebben en anderzijds omdat de middelen om een nauwkeurige meting



van de therapietrouw te verkrijgen niet alleen in de klinische praktijk maar ook in de therapeutische proeven ontbreken, en ten slotte omdat er geen grote prospectieve en gerandomiseerde studies over het thema zijn wegens een gebrek aan private en publieke financiering. Om die redenen vormt de therapietrouw een domein dat onvoldoende bestudeerd en gediagnosticeerd wordt ondanks zijn doorslaggevende rol in het optimaliseren van de preventie van hart- en vaatziekten door de behandeling van arteriële hypertensie of van dyslipidemie.

7.2.2. Welke maatregelen kunnen de therapietrouw in het kader van een bloeddrukverlagende behandeling doeltreffend (en efficiënt) verbeteren?

Therapietrouw is een complex fenomeen dat niet alleen van de patiënt afhangt maar ook van diens arts, omgeving, geneesmiddelen, aandoening, begeleidende ziektes en van andere zorgverleners (verpleegkundigen, apothekers...). Men kan er dus niet van uitgaan dat één enkele maatregel in alle situaties doeltreffend is. Gewoonlijk moeten verschillende methodes worden gecombineerd afhankelijk van de patiënt, wat de evaluatie van de procedures en van de aanbevelingen bemoeilijkt.

Bovendien moet erop worden gewezen dat therapietrouw een dynamisch gegeven is waarbij het individu gedurende een bepaalde periode trouw is aan de therapie en gedurende een andere periode dan weer niet. Het is dan ook bijzonder moeilijk om de therapietrouw op betrouwbare wijze op lange termijn te meten (Blaschke 2012). Slechts enkele dure methodes maken het mogelijk om relevante en betrouwbare gegevens over de therapietrouw van patiënten te verkrijgen zoals de elektronische monitoring van de therapietrouw (Blaschke 2012).

Gewoonlijk worden de problemen in verband met therapietrouw in drie fasen aangepakt: a) de opsporing, b) de preventie en c) het behoud en de verbetering van de therapietrouw.

7.2.2.1. De opsporing

Het opsporen van problemen in verband met therapietrouw begint met het identificeren van de patiënten van wie wordt vermoed dat ze niet erg trouw aan de therapie zullen zijn. De factoren die geassocieerd worden met een hoog risico op een slechte therapietrouw zijn opgenomen in de tabel 37.

Tabel 37. Factoren die geassocieerd worden met een hoog risico op een slechte therapietrouw

- De leeftijd en het geslacht (jonge mannen hebben een hoger risicoprofiel)
- Oudere patiënten met cognitieve stoornissen
- De persoonlijke en familiale overtuigingen
- De afwezigheid van symptomen die duiden op een te hoge bloeddruk
- Het belang van de behandeling niet inzien
- Een laag socio-economisch statuut
- De kostprijs van de behandelingen of de deelname in de kosten van de behandelingen
- De ernst van de ziekte
- Het aantal geneesmiddelen en de complexiteit van de behandeling
- De tolerantie ten aanzien van de behandelingen (acute en chronische bijwerkingen)
- De mate waarin de behandeling de bloeddruk onder controle houdt
- De familiale ondersteuning
- De relatie arts-patiënt
- Een depressieve toestand of andere comorbiditeit



De opsporing gebeurt dus:

- door de risicopatiënten te identificeren;
- door zich toe te spitsen op de patiënten van wie de therapeutische doelstellingen niet zijn bereikt;
- door de behandeling waar mogelijk te monitoren (medicamenteuze doseringen, elektronische follow-up...);
- maar vooral door het regelmatig te hebben over therapietrouw met de patiënten.

7.2.2.2. De preventie

De preventie gebeurt:

- door de patiënt duidelijke doelstellingen te geven;
- door hem duidelijke instructies te geven over het beheer van zijn medicatie;
- door de behandeling zoveel mogelijk te vereenvoudigen;
- door de behandeling te wijzigen in geval van bijwerkingen;
- door de samenwerking met de patiënt te bevorderen.

Verschillende meta-analyses hebben aangetoond dat het gebruik van vaste combinaties de behandeling vereenvoudigt en de therapietrouw in het kader van een bloeddrukverlagende behandeling verbetert en verlengt (Burnier 2009, Gupta 2010). Meer regelmatige doktersbezoeken leiden eveneens tot een betere ondersteuning van de therapietrouw bij patiënten met een hoog risicoprofiel.

Op medisch vlak verbetert het gebruik van een goed gedefinieerd systematisch behandelingsprotocol de therapietrouw, alsook de controle van de bloeddruk in een grootteorde van 55% en de bloeddruk met 6/4 mmHg (Glynn 2010).

Wat de medewerking van de patiënt betreft, blijkt de thuisbloeddrukmeting een verwaarloosbaar, niet significant effect te hebben (Glynn 2010). Paradoxaal genoeg blijkt hetzelfde te gelden voor de strategieën die gebaseerd zijn op de educatie van patiënten en artsen.

7.2.2.3. Het behoud en de verbetering van de therapietrouw

Om de therapietrouw te behouden en te verbeteren is het belangrijk om de behandeling te superviseren, om de behandeling zo eenvoudig mogelijk te houden, om de inname van geneesmiddelen aan een dagelijkse activiteit te koppelen, om de patiënten een positieve feedback te geven, om gezinsleden of een partner erbij te betrekken en om gebruik te maken van middelen ter ondersteuning van de therapietrouw zoals weekkalenders.

Dit zijn de belangrijkste punten op een rijtje:

- het opsporen van risicopatiënten,
- het gebruik door artsen van een gestandaardiseerd behandelingsprotocol
- en het vereenvoudigen van de behandelingen door het combineren van verschillende therapieën.

7.2.3. Kan een interdisciplinaire samenwerking de therapietrouw verbeteren?

Van de verschillende strategieën ter verbetering van de therapietrouw en de controle van de bloeddruk die in de jongste Cochrane meta-analyse (Glynn 2010) zijn geëvalueerd, blijkt de



samenwerking met andere gezondheidswerkers de meest doeltreffende aanpak te zijn met een impact van zo'n 70%. Hierbij blijkt de samenwerking met de apothekers, die in Noord-Amerika veel ingang vindt, de meest doeltreffende aanpak te zijn. Een recente meta-analyse gebaseerd op 39 gerandomiseerde en gecontroleerde studies waarbij 14.224 patiënten betrokken waren, heeft aangetoond dat de tussenkomst van een apotheker een daling kan opleveren van de systolische bloeddruk met 7,6 mmHg en van de diastolische druk met 3,9 mmHg (Santschi 2014). De voordelen van de tussenkomst van de apotheker werden zowel bij diabetici als bij niet-diabetici vastgesteld en stonden los van de tussenkomsten van de verpleegkundigen. Het effect was het grootst wanneer de apotheker zelf tussenkwam, minstens één maal per maand. In een andere meta-analyse hebben dezelfde actoren het belang van de samenwerking tussen artsen en apothekers in de tenlasteneming van het cardiovasculair risico bij diabetici aangetoond (Santschi 2012). Ook hier werd een verbetering van de controle van de bloeddruk vastgesteld (Santschi 2012).

In die studies had de tussenkomst van de apotheker vooral betrekking op het beheer van de geneesmiddelen, de educatie van de patiënt, de feedback aan de artsen, de meting van de cardiovasculaire risicofactoren en het gebruik van reminders (weekkalender, SMS, telefoon...). De impact van die interventies op de therapietrouw werd vaak niet gemeten maar uit een zeer recente meta-analyse blijkt dat de tussenkomst van de apothekers een beperkte positieve impact heeft op de therapietrouw. Dit voordeel werd slechts in vijf studies vastgesteld (Nieuwlaat 2014).

Studies hebben aangetoond dat een geïntegreerde multidisciplinaire aanpak bij ouderen het aantal ziekenhuisopnames en de duur ervan kan verminderen. (Bernabei 1998)

Vandaag beschikken we dus over voldoende bewijs om te stellen dat de interdisciplinaire samenwerking, met name met de apothekers en in mindere mate met het verplegend personeel, de controle van de bloeddruk verbetert maar we beschikken over onvoldoende sluitend bewijs om dit toe te schrijven aan een verbeterde therapietrouw aangezien deze vaak niet wordt gemeten.

7.2.4. Verbetert een interdisciplinaire samenwerking de gezondheidstoestand van een hypertensiepatiënt op het vlak van bloeddrukcontrole en/of morbi-mortaliteit (en tegen welke kostprijs)?

De voornoemde meta-analyses hebben duidelijk aangetoond dat een interdisciplinaire samenwerking de bloeddrukcontrole bij hypertensiepatiënten verbetert, ongeacht of zij nu aan diabetes lijden of niet (Santschi 2014, Santschi 2012). Wat de morbi-mortaliteit betreft, zijn er maar weinig gegevens beschikbaar over de impact van een samenwerking tussen artsen en apothekers. De enige relevante gegevens betreffen de ziekenhuisopnames wegens hartinsufficiëntie. Uit een recent literatuuronderzoek blijkt immers dat de samenwerking tussen artsen en apothekers het risico op een ziekenhuisopname om welke reden dan ook beduidend vermindert (-29%) en in het bijzonder het risico op een ziekenhuisopname wegens hartinsufficiëntie (-31%). In dat onderzoek werd een niet significante vermindering van de mortaliteit vastgesteld (-16%). Het onderzoek betrof zo'n 2.000 patiënten verdeeld over 11 à 12 studies.

Tot nu toe zijn er maar weinig studies die de kosten-batenverhouding van de interdisciplinaire aanpak waarbij artsen, apothekers en verpleegkundigen zijn betrokken, bestudeerd hebben. Daarom kan de kosten-batenverhouding van deze aanpak in vraag worden gesteld. De kosten-batenverhouding wordt echter vooral bepaald door kosten van de complicaties die men heeft kunnen vermijden. Een analyse van 23 studies over interventies om de therapietrouw te verbeteren, heeft aangetoond dat het meten van de bloeddruk door de patiënt zelf, het gebruik van educatief materiaal en het gebruik van reminders leiden tot een toename van de gezondheidskosten met



17.520 dollar en tot een verbetering van de kosten-batenverhouding met 4.984 dollar per QUALY. De multidisciplinaire tenlasteneming verhoogt de totale gezondheidskosten met 17.896 dollar en leidt tot een verbetering van de kosten-batenverhouding met 6.358 dollar ten opzichte van de eerste interventie. De auteurs leiden hieruit af dat beide benaderingen kosteneffectief zijn en dat ze moeten worden overwogen vóór elke andere interventie.

In dit stadium moet erop worden gewezen dat de meeste studies die het effect van een interdisciplinaire aanpak in de tenlasteneming van hypertensiepatiënten hebben gemeten, van betrekkelijk korte duur waren. Bovendien werd de terapietrouw maar zelden nauwkeurig en op betrouwbare wijze gemeten zodat de gegevens nog steeds betwist worden. In die context kan elke kostprijsanalyse illusoir lijken.

7.3. Wat besluit de jury?

Welke maatregelen zijn doeltreffend (en doelmatig) om de terapietrouw bij een behandeling met antihypertensiva te verbeteren?

Therapietrouw is een multifactorieel gegeven. Een enkele aanpak kan niet doeltreffend zijn in alle gevallen en meestal moeten meerdere aanpakken gecombineerd worden in functie van de patiënt. Bovendien wordt therapieontrouw onderschat en vaak verward met therapieresistentie en derhalve ook niet aangepakt.

De keuze van de behandeling is bepalend voor de terapietrouw: indien de patiënt meer bijwerkingen ervaart dan de voordelen van zijn medicatie, zal hij neigen naar therapieontrouw.

Een regelmatige en geplande herevaluatie in combinatie met een vooraf gedefinieerd stappenplan is een efficiënte aanpak.

Vereenvoudigen van het medicatieschema wordt in alle richtlijnen aanbevolen.

Patiënten moeten door alle betrokken actoren goed worden geïnformeerd over hun aandoening, hun behandeling en het belang van hun therapie.

Verder bestaan verschillende methodes of middelen ter verbetering van de terapietrouw waarbij de meest geschikte methode afhangt van de voorkeur en de acceptatie van de patiënt.

(expert opinion, sterke aanbeveling)

Verbeterd een interdisciplinaire samenwerking de terapietrouw?

Er zijn aanwijzingen dat een interdisciplinaire samenwerking de terapietrouw verbetert, zowel op vlak van medicamenteuze als niet-medicamenteuze aanpak. Betrokken actoren zijn veelal de (huis)arts, apotheker, verpleegkundige, diëtist, psycholoog, enz. naast de patiënt zelf en zijn mantelzorgers. *(expert opinion)*

Verbeterd een interdisciplinaire samenwerking de gezondheidstoestand van een hypertensiepatiënt op het vlak van bloeddrukcontrole en/of morbi-mortaliteit (en tegen welke prijs)?

Er zijn aanwijzingen dat een langdurige interdisciplinaire samenwerking een gunstig effect heeft op bloeddrukcontrole en morbiditeit.



Bij gebrek aan studies over therapietrouw met harde eindpunten, kan de jury zich niet uitspreken over de kosten-effectiviteit van interdisciplinaire samenwerking.



Algemeen besluit

De jury formuleert volgende algemene besluiten:

- Arteriële hypertensie moet niet worden beschouwd als een ziekte "op zich", maar als een bewezen risicofactor voor vele ziekten. De tenlasteneming van deze orgaanschade (target organ damage) brengt aanzienlijke kosten met zich mee voor de sociale zekerheid. Door het voorkomen van die aandoeningen en van hun evoluties is er dus winst te verwachten, niet enkel op medisch vlak, maar ook op het vlak van de gezondheidseconomie.
- Het begrip primaire AHT bevestigt de relevantie van het onderzoeksterrein van deze consensusvergadering. Onze therapeutische waakzaamheid dient er onverwijld te zijn. Dit samenvattend werk is er bijgevolg op gericht de richtlijnen te bepalen voor de tenlasteneming van de AHT vastgesteld in patiëntengroepen met een verschillend profiel (met comorbiditeit, zonder comorbiditeit, afhankelijk van de leeftijd; hoewel deze verdeling moeilijk na te streven is, gelet op de heterogeniteit van de profielen in eenzelfde leeftijdscategorie).
- Dankzij de klemtoon die op de preventie is gelegd, hebben wij kunnen nadenken over de niet-medicamenteuze tenlastenemingen op basis van de gegevens die door de bibliografiegroep en door de betrokken deskundigen aan de jury werden verstrekt. De titel van deze consensusvergadering ("Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie") mag dus niet worden beperkt tot een uitsluitend medicamenteuze aanpak van AHT. Het begrip "rationeel gebruik" omvat ook een behandeling waarmee het begin van de medicamenteuze behandeling kan worden uitgesteld.
- Aanpassingen van de levensstijl zoals gewichtsverlies in geval van overgewicht, voldoende fysieke activiteit, rookstop, beperking van zoutinname en een groter verbruik van groenten en fruit zijn dus zowel ter preventie als bij de behandeling van hypertensie van essentieel belang. De jury meent dat deze aanpassing van leefgewoonten de medicamenteuze aanpak van hypertensie kan voorkomen of vertragen en – bij medicamenteus te behandelen hypertensie – het aantal en de dosis medicatie kan verlagen.
- Zowel individuele als maatschappelijke aanpak van dit probleem van levensstijlaanpassingen is dan ook absoluut noodzakelijk. De jury wil de bevoegde overheden dan ook maximale aandacht vragen voor deze kwestie. ("Multifacetten-beleid")
- De kosten-batenaanpak van de antihypertensieve behandeling binnen de context van de gezondheidseconomie hangt van meerdere factoren af: eerst en vooral is AHT niet de enige risicofactor van de complicaties die zij mee veroorzaakt. Laten we bijvoorbeeld roken niet vergeten. Er werd ook rekening gehouden met de comorbiditeiten: combinatie met diabetes, chronische nierinsufficiëntie, coronaire ziekten, hartinsufficiëntie, de leeftijd,... Ook de kostprijs van de geneesmiddelen is een parameter waarmee rekening moet worden gehouden. Aldus hebben de basisbenaderingen waarmee de medicamenteuze behandeling kan worden uitgesteld voor AHT zonder urgentiecriterium (criteria die een onmiddellijke/urgente medicamenteuze aanpak rechtvaardigen zijn SBD ≥ 180 mmHg of DBD ≥ 110 mmHg, orgaanschade of cardiovasculaire risicofactoren) een niet verwaarloosbare medische en economische waarde: diëtetiek, regelmatige lichaamsbeweging,... Kortom, alles wat samenhangt met een evenwichtige levenshygiëne. In die geest kunnen we zeggen dat gezondheidseducatie en gezondheidseconomie elkaar aanvullen, een heel programma voor de eerstelijns geneeskunde. Gezondheidseconomie heeft ook baat bij de doelmatigheid van de



medicamenteuze behandeling, een doelmatigheid die gemakkelijk kan worden versterkt door de controle op de correcte toepassing van de medische behandeling en door de invoering van een goed overlegde multidisciplinaire samenwerking in de eerste lijn. Deze strategie loont en is niet duur om toe te passen.

- Wanneer een medicamenteuze behandeling onvermijdbaar wordt, is kennis van de terugbetalingsvoorwaarden en van de kostprijs van de verschillende therapeutische klassen belangrijk, maar er moet rekening worden gehouden met het nut van de behandeling voor de preventie van de complicaties en dus uiteindelijk voor het welzijn van de patiënt, alsook voor het economisch voordeel dat voortvloeit uit een lagere frequentie van de complicaties. De vergelijking is dus niet eenvoudig.
- Ook de prijsklasse en de terugbetalingsmodaliteiten van deze geneesmiddelen zijn sterk veranderd de laatste jaren.
- Ongeacht hun klasse, bevinden alle geneesmiddelen zich in hoofdstuk 1, en is er dus geen akkoord nodig van de adviserend arts. De therapeutische keuze van de voorschrijvend arts voor de meest doeltreffende behandeling in functie van de aandoening en de leeftijd van de patiënt (zie besluiten van de consensus) blijft dus vrij. Enkel olmesartan en de combinaties ervan blijven momenteel in hoofdstuk IV, waarbij het akkoord van de adviserend arts nodig is, gelet op de zeer hoge resterende kostprijs van deze specialiteiten. Dat is een beslissing van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG).
- De therapietrouw is een kernelement van de behandeling van hypertensie; studies en instrumenten om die therapietrouw te evalueren en te vergroten zijn nuttig. Het aantal behandelde personen en elke verbetering van hun tenlasteneming/therapietrouw kan grote voordelen bieden op het vlak van volksgezondheid en van maatschappelijke kost.

Bovendien meent de jury dat, in de aangeleverde gegevens uit de literatuurstudie en door de deskundigen, een aantal elementen ontbreken, zoals:

- Er zijn geen richtlijnen - tenzij bij 80+ - over de modaliteiten van eventueel stopzetten of afbouwen van antihypertensiva.
- Intraklasse-verschillen voor alle medicaties zijn niet ter sprake gekomen.
- Bèta-blokkers worden mogelijk ondergewaardeerd doordat er enkel onderzoek gebeurd is naar klasse-effect.
- Ook de NNT, NNH zijn nergens terug te vinden en het beschikbaar zijn van deze gegevens zou het voor de jury (en voor de practicus nadien) veel gemakkelijker maken om de juiste therapeutische beslissing te nemen. De jury verwijst hierbij naar zijn opmerking over de interpretatie van de resultaten van de SPRINT studie: "In het artikel dat werd gepubliceerd door The SPRINT Research Group, waren 9.361 niet-diabetici met een verhoogd cardiovasculair risico opgedeeld in een groep die een intensieve behandeling kreeg (streefwaarde systolische bloeddruk: < 120 mmHg) en een groep die de standaardbehandeling kreeg (streefwaarde: < 140 mmHg). De jury wil in dat verband twee opmerkingen maken.
Ten eerste hebben we als clinici nood aan de resultaten van clinical trials op het vlak van de number needed to treat (NNT) / number needed to harm (NNH).

De NNT (GraphPad software) voor de primaire samengestelde outcome toonde een voordeel voor de groep die de intensieve behandeling kreeg: 62 (95% CI 38,8 tot 152,6). De intensieve behandeling was ook de oorzaak van ernstige bijwerkingen: 220 patiënten in de groep die een



intensieve behandeling kreeg en 118 in de groep die een standaardbehandeling kreeg. Het NNH was 46 (95% CI 34 tot 70).

Ten tweede werd de trial vroeger (na 3,26 jaar) stopgezet dan na het geplande gemiddelde van 5 jaar. Zelfs met 562 primaire events kan dit leiden tot een te hoge inschatting van de voordelen. Anderzijds moeten dit type patiënten levenslang antihypertensiva nemen en momenteel weten we niet of het percentage bijwerkingen kan toenemen bij een langere blootstelling aan de geneesmiddelen.”

Over de methodes van meten van bloeddruk en over de bloeddrukwaarden heeft de jury de volgende bedenkingen:

- In de meeste studies gebeuren de metingen niet met 24-uurs bloeddrukmeting (Ambulatory blood pressure measurement (ABPM)) en de gebruikte drempel- en streefwaarden zijn dus alleen op klassieke meetmethodes van toepassing.
- Het meten van de bloeddruk door middel van ambulante monitoring gedurende 24 uur is in sommige gevallen ontegenzeggelijk nuttig, maar de optimale indicaties ervan moeten nog worden vastgelegd.

Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

| Abbreviation | Guideline |
|--|--|
| CHEP Hypertension 2015 (Daskalopoulou 2015) | The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension |
| Domus Medica Hypertension 2009 (De Cort 2009) and update 2013 (Philips 2013) | Domus Medica - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie (herziening) 2009 en opvolgrapport 2013 |
| ESH/ESC Hypertension 2013 (Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H 2013) | ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension - 2013 |
| JNC-8 Hypertension 2014 (James 2014) | 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults - Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) |
| NICE Hypertension 2011 (NICE 2011) | NICE - The clinical management of primary hypertension in adults 2011 and Evidence update 2013 |
| NVDPA CV risk 2012 (Alliance NVDP 2012) | National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. |

Bijkomend werden aanbevelingen uit de volgende richtlijnen geciteerd, aangezien de geselecteerde richtlijnen hiernaar verwezen:

| Abbreviation | Guideline |
|--|--|
| Domus Medica Heart failure 2011 (Van Royen 2011) | Domus Medica – Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen - 2011 |



| | |
|--|--|
| Domus Medica – CNI 2012 (Van Pottelbergh 2012) | Domus Medica – Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - 2012 |
| NICE CKD 2014 (National Institute for Health and Care Excellence 2014) | NICE - Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care |

Referenties

(ACCF/AHA 2011) ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Aronow et al. *Circulation* 2011 May 31;123 (21): 2434-506

(ALLHAT 2002) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Jama* 2002;288:2998-3007.

(Alliance NVDP 2012) Alliance NVDP. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. 2012.

(Ambrosius 2014) Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clinical Trials*. 2014;11:532-546.

(Appel 1997) Appel L, Moore T, Obarzanek E, et al. : A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997 ; 336 ; 16 ; 1117-1124.

(Arguedas 2013) Arguedas Jose A, Leiva V, Wright James M. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

(Arima 2006) Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *Journal of hypertension* 2006;24:1201-8.

(Asayama 2012) Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012;35:1102-10.

(Bakris 2004) Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancina G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErampil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.

(Bangalore 2011) Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810, 9 p following 810.

(Bangalore 2014) Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:784-93.



(Barengo 2013) Barengo NC, Antikainen R, Kastarinen M, Laatikainen T, Tuomilehto J. The effects of control of systolic and diastolic hypertension on cardiovascular and all-cause mortality in a community-based population cohort. *Journal of human hypertension* 2013;27:693-7.

(Beckett 2008) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine* 2008;358:1887-98.

(Beckett 2014) Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Journal of hypertension* 2014;32:1478-87; discussion 87.

(Bejan-Angoulvant 2010) Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension* 2010;28:1366-72.

(Benavente 2013) Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-15.

(Benetos 2014) Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents : the PARTAGE Study. Benetos et al. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8012. Published online February 16, 2015.

(Benetos 2015) Polypharmacy in the Aging Patient Management of Hypertension in Octogenarians. Benetos et al. *JAMA*. 2015; 314 (2):170-180

(Berglund 1981) Berglund G, Andersson O. beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981;1:744-7.

(Berl 2003) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Annals of internal medicine* 2003;138:542-9.

(Bernabei 1998) Bernabei R. Randomized trial of impact of model of integrated care and case management for older people living in the community. *BMJ*. 1998;316:1348–1351

(Binia 2015) Binia A, Jaeger J, Hu Y, et al. : Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2015 ; 33 ; 8; 1509-1520.

(Blaschke 2012) Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. et al Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annual Rev Pharamcol Toxicol* 2012. 52: 275-301

(Blom 2013) Blom JW, de Ruijter W, Witteman JC, Assendelft WJ, Breteler MM, Hofman A, et al. Changing prediction of mortality by systolic blood pressure with increasing age: the Rotterdam study. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2013;35:431-8.

(Blumenthal 2010) Blumenthal J, Babyak M, Hinderliter A, et al. : Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure. *The ENCORE Study*. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 (2) ; 126-135.

(Boland 2015) Boland B. L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle (HTA). Stratégie de choix pour les personnes âgées. Consensusvergadering RIZIV 5 november 2015.

(Borhani 1996) Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *Jama* 1996;276:785-91.



(BPLTTC 2008) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2008;336:1121-3.

(Brguljan 2014) Brguljan Hitij J, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu YP, Asayama K, Wei FF, Björklund-Bodegård K, Gu YM, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovský J, Imai Y, Wang JG, O'Brien E, Staessen JA, on behalf of the Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) Investigators. Risk stratification by ambulatory blood pressure monitoring across JNC classes of conventional blood pressure. *Am J Hypertens*. 2014;27:956–965.

(Burnier 2009) Burnier M, Brown RE, Ong SH, Keskinaslan A, Khan ZM. Issues in BP control and the potential role of single-pill combination therapies. *Int J Clin Pract* 2009; 63:790-798

(Burnier 2015) Burnier M. Observance du traitement et aspects interdisciplinaires. Consensusvergadering RIZIV 5 november 2015.

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

(Butler 2011) Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart* 2011;97:1304-11.

(Chevalier 2006) Chevalier P, Van Driel M. De valkuilen van subgroupanalyses. *Minerva* 2006;5:154.

(Chevalier 2009a) Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009 8(4); 56 – 5

(Chevalier 2009b) Chevalier P. Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk. *Minerva* 2009;8(2):24.

(Chevalier 2010) Chevalier P. subgroupanalyses (update). *Minerva* 2010;9:108.

(Chiang 2014) Chiang HP, Lee JJ, Chiu YW, Tsai JC, Hung CC, Hwang SJ, et al. Systolic blood pressure and outcomes in stage 3-4 chronic kidney disease patients: evidence from a Taiwanese cohort. *American journal of hypertension* 2014;27:1396-407.

(Coca 2008) Coca A, Messerli FH, Benetos A, Zhou Q, Champion A, Cooper-DeHoff RM, et al. Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:343-8.

(Collaborative AOAftA, Research Group 2002) Collaborative AOAftA, Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002;288:2981-97.

(Coope 1986) Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *British medical journal* 1986;293:1145-51.

(Cooper-DeHoff 2010) Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *Jama* 2010;304:61-8.



(Cornelissen 2005) Cornelissen V and Fagard R. : Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005 ; 46 ; 667-675.

(Curb 1996) Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Jama* 1996;276:1886-92.

(Cushman 2010) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010;362:1575-85.

(Dahlof 1991) Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.

(Dahlof 2002) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

(Dahlof 2005) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.

(Daskalopoulou 2015) Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *The Canadian journal of cardiology* 2015;31:549-68.

(De Cort 2009) De Cort P, Christiaens T, Philips H, Goossens M, Van Royen P. *Domus Medica - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Hypertensie (herziening)* 2009. 2009.

(Denardo 2010) Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *The American journal of medicine* 2010;123:719-26.

(Elmer 1995) Elmer P, Grimm R, Laing B, et al. : Lifestyle intervention : results of the Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Preventive Medicine* 1995 ; 24 ; 378-388.

(Emdin 2015) Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2015;313:603-15.

(Eriksson 1995) Eriksson S, Olofsson B-O, Wester P-O. Atenolol in Secondary Prevention after Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 1995;5:21-5.

(Estacio 1998) Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 1998;338:645-52.

(Estacio 2000) Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000;23 Suppl 2:B54-64.

(Estacio 2006) Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *American journal of hypertension* 2006;19:1241-8.



(EWPHE 1985) European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). An international trial of antihypertensive therapy in elderly patients. Objectives, protocol and organization. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie 1985;275:300-34.

(Fagard 1999) Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Clinical and experimental hypertension 1999;21:491-7.

(Feldstein 2014) Feldstein CA. Lowering blood pressure to prevent stroke recurrence: a systematic review of long-term randomized trials. Journal of the American Society of Hypertension : JASH 2014;8:503-13.

(Fink 2012) Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment AHRQ Comparative Effectiveness Review No 37 [Internet]. 2012 [cited j; AHRQ Publication No. 11 (12)-EHC075EF. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

(Fox 2003) Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782-8.

(Fried 2013) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. The New England journal of medicine 2013;369:1892-903.

(Glynn 2010) Glynn LG, Murohy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2010(3):CD005182

(Group PC 1995) Group PC. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chinese medical journal 1995;108:710-7.

(Group PC 2001) Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-41.

(Gupta 2010) Gupta, AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55:339-407

(Gutiérrez-Misis 2013) Gutierrez-Misis A, Sanchez-Santos MT, Banegas JR, Zunzunegui MV, Sanchez-Martinez M, Castell MV, et al. Association between blood pressure and mortality in a Spanish cohort of persons aged 65 years or over: a dynamic model. Revista espanola de cardiologia (English ed) 2013;66:464-71.

(Hadaegh 2013) Hadaegh F, Mohebi R, Khalili D, Hasheminia M, Sheikholeslami F, Azizi F. High normal blood pressure is an independent risk factor for cardiovascular disease among middle-aged but not in elderly populations: 9-year results of a population-based study. Journal of human hypertension 2013;27:18-23.

(Hansson 1998) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.

(Hansson 1999) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751-6.



(Hansson 2000) Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.

(He 2013) He F and McGregor G. : Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Database of Systematic Reviews* 2013; issue 4. Art. No. : CD004937.DOI10.1002/14651858.CD004937.pub2.

(Howard 2015) Howard G, Banach M, Cushman M, Goff DC, Howard VJ, Lackland DT, et al. Is blood pressure control for stroke prevention the correct goal? The lost opportunity of preventing hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2015;46:1595-600.

(Huai 2013) Huai P, Xun H, Reilly KH, et al. : Physical activity and risk of hypertension : a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2013 ; 62 ; 1021-1026.

(Hung 2014) Hung KW, Blaine J, Faubel S. Dual therapy difficulties in angiotensin blockade for proteinuria: a teachable moment. *JAMA internal medicine* 2014;174:1429-30.

(Imai 2011) Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86.

(Intersalt Cooperative Research Group 1988) Intersalt Cooperative Research Group : Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988 ; 297 ; 319-328.

(IPPPSH 1985) Ippppsh collaborative group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *Journal of hypertension* 1985;3:379-92.

(Jamerson 2008) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2008;359:2417-28.

(James 2014) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20.

(JATOS 2005) Jatos Study Group. The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS): protocol, patient characteristics, and blood pressure during the first 12 months. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2005;28:513-20.

(Jatos 2008) Jatos Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:2115-27.

(Jiang 2015) Jiang J, Liu M, Troy L, et al. : Concordance with DASH diet and blood pressure change : results from the Framingham Offspring Study (1991-2008). *J Hypertens* 2015; 33: 2223-2230.

(Julius 2004) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

(Kario 2014) Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Mori Y, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension* 2014;64:989-96.



- (Kasanuki 2009)** Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *European heart journal* 2009;30:1203-12.
- (Kjeldsen 2014)** Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, et al. Updated national and international hypertension guidelines: A review of current recommendations. *Drugs* 2014, 10.1007/s40265-014-0306-5
- (Kjeldsen 2015)** Kjeldsen S. Strategy of antihypertensive treatment. Consensusvergadering RIZIV 5 november 2015.
- (Kostis 1997)** Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1997;278:212-6.
- (Kovesdy 2013)** Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, Ma JZ, Sim JJ, Cushman WC, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2013;159:233-42.
- (Kovesdy 2014)** Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, Ma JZ, Canada RB, Streja E, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA internal medicine* 2014;174:1442-9.
- (Krziesinski 2015)** Krziesinski JM. Approche non médicamenteuse de l'hypertension artérielle. Consensusvergadering RIZIV 5 november 2015.
- (Lewis 2001)** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2001;345:851-60.
- (Lindholm 2000)** Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *Journal of hypertension* 2000;18:1671-5.
- (Lindholm 2002)** Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- (Lithell 2003)** Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of hypertension* 2003;21:875-86.
- (Liu 2005)** Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *Journal of hypertension* 2005;23:2157-72.
- (Liu 2009)** Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:1032-40.
- (Lohr 2015)** Lohr JW, Golzy M, Carter RL, Arora P. Elevated systolic blood pressure is associated with increased incidence of chronic kidney disease but not mortality in elderly veterans. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2015;9:29-37.
- (Lv 2012)** Lv J, Perkovic V, Foote Celine V, Craig Maria E, Craig Jonathan C, Strippoli Giovanni FM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.



- (Maddox 2010)** Maddox TM, Ross C, Tavel HM, Lyons EE, Tillquist M, Ho PM, et al. Blood pressure trajectories and associations with treatment intensification, medication adherence, and outcomes among newly diagnosed coronary artery disease patients. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3:347-57.
- (Malacco 2003)** Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood pressure* 2003;12:160-7.
- (Mancia 2003)** Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
- (Matsuzaki 2011)** Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of hypertension* 2011;29:1649-59.
- (McBrien 2012)** McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2012;172:1296-303.
- (Medical Research Council Working Party 1985)** Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *British medical journal* 1985;291:97-104.
- (Medical Research Council Working Party 1992)** Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Bmj* 1992;304:405-12.
- (Mente 2014)** Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. : Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014 ; 371 ; 7 ; 601-611.
- (Messerli 2006)** Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? *Annals of internal medicine* 2006;144:884-93.
- (Michiels 2014)** Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014 13(10); 129 – 129
- (Miller 2002)** Miller 3rd E, Erlinger T, Young D, et al. : Results of the Diet, Exercise, and Weight loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002 ; 40 ; 612-618.
- (Moran 2015)** Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med* 2015, 372: 447-55.
- (Morley 2013)** Systolic Hypertension Should Not Be Treated in Persons Aged 80 and Older Until Blood Pressure Is Greater than 160 mmHg. *Morley. JAGS* 2013 ; 61:1197–1202
- (Naderi 2012)** Naderi, SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: a meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012. 125(9): 882-887 e1
- (National Heart, Lung, and Blood Institute 2015)** <http://www.nhlbi.nih.gov/news/press-releases/2015/landmark-nih-study-shows-intensive-blood-pressure-management-may-save-lives>
- (National Institute for Health and Care Excellence 2014)** National Institute for Health and Care Excellence. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2014.
- (Neter 2003)** Neter J, Stam B, Kok F, et al. : Influence of weight reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003 ; 42 ; 878-884.
- (NICE 2011)** National Institute for Health and Care Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults. 2011.



- (Nieuwlaat 2014)** Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 20;11:CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
- (O'Mahony 2015)** STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. O'Mahony et al. *Age and Ageing* 2015; 44: 213–218
- (Odden 2012)** The association of blood pressure and mortality differs by walking speed in older Latinos. Odden et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Sep ; 67 (9): 977-83
- (Ogawa 2012)** Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *The American journal of medicine* 2012;125:981-90.
- (Ogihara 2009)** Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Fujimoto A, Ueshima K, Yasuno S, et al. Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:248-54.
- (Ogihara 2010)** Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010;56:196-202.
- (Ogihara 2012)** Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012;35:441-8.
- (Ogihara 2014)** Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension* 2014;32:2054-63; discussion 63.
- (Ogihara 2015)** Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2015;38:89-96.
- (Ostergren 2008)** Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *Journal of hypertension* 2008;26:2103-11.
- (Palmer 2015)** Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047-56.
- (Parving 2012)** Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012;367:2204-13.
- (Pepine 2003)** Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2805-16.



- (Perry 1986)** Perry HM, Jr., McDonald RH, Hulley SB, Smith WM, Furberg CD, Greenlick MR, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program, Pilot Study (SHEP-PS): morbidity and mortality experience. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 1986;4:S21-3.
- (Perry 1989)** Perry HM Jr SW, McDonald RF. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1989;20:4-13.
- (Perry 2000)** Perry HM, Jr., Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Jama* 2000;284:465-71.
- (Pfeffer 2003)** Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine* 2003;349:1893-906.
- (Philips 2013)** Philips H, Koeck P. *Domus Medica - Opvolg rapport - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Hypertensie 2013*. 2013.
- (Rapsomaniki 2014)** Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, 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;383:1899-911.
- (Reboldi 2011)** Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *Journal of hypertension* 2011;29:1253-69.
- (Reboldi 2014)** Reboldi G, Angeli F, de Simone G, Staessen JA, Verdecchia P. Tight versus standard blood pressure control in patients with hypertension with and without cardiovascular disease. *Hypertension* 2014;63:475-82.
- (Roush 2012)** Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110-7.
- (Ruggenenti 2004)** Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2004;351:1941-51.
- (Sacks 2001)** Sacks F, Svetkey L, Vollmer W, et al. : Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001 ; 344 ; 1 ; 3-10.
- (Santschi 2012)** Santschi V, Chiolero A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2706-17. doi: 10.2337/dc12-0369.
- (Santschi 2014)** Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000718. doi: 10.1161/JAHA.113.000718.
- (Sareli 2001)** Sareli P, Radevski IV, Valtchanova ZP, Libhaber E, Candy GP, Den Hond E, et al. Efficacy of different drug classes used to initiate antihypertensive treatment in black subjects: results of a randomized trial in Johannesburg, South Africa. *Archives of internal medicine* 2001;161:965-71.
- (Saruta 2015)** Saruta T, Ogihara T, Saito I, Rakugi H, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2015;38:132-6.



- (Schrader 2005)** Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005;36:1218-26.
- (Schrier 2000)** Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 2000;343:1969.
- (Schrier 2002)** Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney international* 2002;61:1086-97.
- (Schrier 2007)** Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nature clinical practice Nephrology* 2007;3:428-38.
- (SHEP 1991)** SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Jama* 1991;265:3255-64.
- (SHEP Cooperative Research Group 1988)** SHEP Cooperative Research Group. Rationale and design of a randomized clinical trial on prevention of stroke in isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. *Journal of clinical epidemiology* 1988;41:1197-208.
- (SHEP Cooperative Research Group 1991)** SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1991;265:3255-64.
- (Shimamoto 2008)** Shimamoto K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, et al. Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hypertensive patients: the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:469-78.
- (Siebenhofer 2011)** Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, et al. : Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD008274. DOI: 10.1002/14651858.CD008274.pub2.
- (Sim 2014)** Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:588-97.
- (Spinar 2009)** Spinar J, Vitovec J, Soucek M, Dusek L, Pavlik T, Invesigators C. *CARD: COmparison of Recommended Doses of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers*. *Vnitřní lékařství* 2009;55:481-8.
- (Staessen 1997)** Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
- (Staessen 2003)** Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361:1629–1641.
- (Staessen 2015)** Staessen J. Rational Administration of Antihypertensive Drug Treatment Requires Out-of-the-Office Blood Pressure Measurement. *Consensusvergadering RIZIV* 5 november 2015.
- (Stamler 1989)** Stamler R, Stamler J, Gosch F, et al. : Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989 ; 262 ; 13 ;



1801-1807.

(Stevens 2011) Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. : Long-term weight loss and changes in blood pressure : results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Int Med* 2001 ; 134 ; 1-11.

(Sundström 2011) Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *Br Med J* 2011; 342: d643.

(Sundstrom 2013) Sundstrom J, Sheikhi R, Ostgren CJ, Svennblad B, Bodegard J, Nilsson PM, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients. *Journal of hypertension* 2013;31:1603-10.

(Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H 2013) Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure* 2013;22:193-278.

(Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators 2008) Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.

(The Dutch TIA Trial Study Group 1993) Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993;24:543-8.

(Thomopoulos 2014a) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285-95.

(Thomopoulos 2014b) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2296-304.

(Thomopoulos 2014c) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2304-14.

(Thomopoulos 2015a) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 195-211.

(Thomopoulos 2015b) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321-41.

(Tresukosol 2005) Tresukosol D, SO, Thongtang V. Amlodipine and Hydrochlorothiazide for Isolated Systolic Hypertension in the Thai Elderly. *Siriraj Med J* 2005;57:374-9.

(UK Prospective Diabetes Study Group 1998a) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj* 1998;317:703-13.

(UK Prospective Diabetes Study Group 1998b) UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. . *Bmj* 1998;317:713-20.



- (Vamos 2012)** Vamos EP, Harris M, Millett C, Pape UJ, Khunti K, Curcin V, et al. Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study. *Bmj* 2012;345:e5567.
- (Van de Castele 2015)** Van de Castele M. Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie. Consensusvergadering RIZIV 5 november 2015.
- (Van Pottelbergh 2012)** Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, M. G, Maes S, Van Heden L, et al. Domus Medica - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering - Chronische nierinsufficiëntie. 2012.
- (Van Royen 2011)** Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, Dekeulenaer G, M. G, Koeck P, et al. Domus Medica - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Chronisch hartfalen. 2011.
- (VA-NHLBI Study Group 1978)** VA-NHLBI Study Group. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1978;304:267-92.
- (Verdecchia 2009)** Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.
- (Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents 1982)** Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. *Jama* 1982;248:1996-2003.
- (Wang 2005)** Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005;45:907-13.
- (Weber 2010)** Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:77-85.
- (Weber 2013)** Weber MA, Bakris GL, Hester A, Weir MR, Hua TA, Zappe D, et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. *The American journal of medicine* 2013;126:501-8.
- (Wei 2013a)** Wei X, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y, Walley J, et al. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in Zhejiang. *Trials* 2013;14:354.
- (Wei 2013b)** Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *Journal of clinical hypertension* 2013;15:420-7.
- (Wilhelmsen 1987)** Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *Journal of hypertension* 1987;5:561-72.
- (Willenheimer 2001)** Willenheimer R. Statistical significance versus clinical relevance in cardiovascular medicine. *Progress in cardiovascular diseases*. 2001;44(3):155-67.
- (Winchester 2013)** Winchester DE, Cooper-Dehoff RM, Gong Y, Handberg EM, Pepine CJ. Mortality implications of angina and blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease: New data from extended follow-up of the International Verapamil/Trandolapril Study (INVEST). *Clinical cardiology* 2013;36:442-7.



(Wing 2003) Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England journal of medicine* 2003;348:583-92.

(Wiysonge 2012) Wiysonge Charles S, Bradley Hazel A, Volmink J, Mayosi Bongani M, Mbewu A, Opie Lionel H. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.

(Wright 2002) Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002;288:2421-31.

(Wright 2009) Wright James M, Musini Vijaya M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.

(Xin 2001) Xin X, He J, Frontini M, et al. : Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001 ; 38 ; 1112-1117.

(Yui 2004) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004;27:181-91.

(Yusuf 2000) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 2000;342:145-53.

(Yusuf 2008a) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008;358:1547-59.

(Yusuf 2008b) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2008;359:1225-37.

(Zanchetti 1998) Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *Journal of hypertension* 1998;16:1667-76.

(Zanchetti 2002) Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.

(Zanchetti 2004) Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS--a randomized double-blind trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004;35:2807-12.

(Zanchetti 2009) Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *Journal of hypertension* 2009;27:1509-20.