

# Behandeling van hypertensie



*P. Van der Niepen  
Nefrologie en Hypertensie  
UZ Brussel*



Universitair Ziekenhuis Brussel

Affligem, 14 maart 2009

- Wanneer behandeling starten?
- Tot welke BD behandelen?
- Welke behandelingsstrategie?

# **2007 Richtlijnen voor de behandeling van arteriële hypertensie**

**Europese vereniging voor hypertensie  
Europese vereniging voor cardiologie**

Journal of Hypertension 2007; 25:1105-1187

European Heart Journal 2007; 28: 1462-1536

Practice guidelines: Journal of Hypertension 2007; 25: 1751-1762

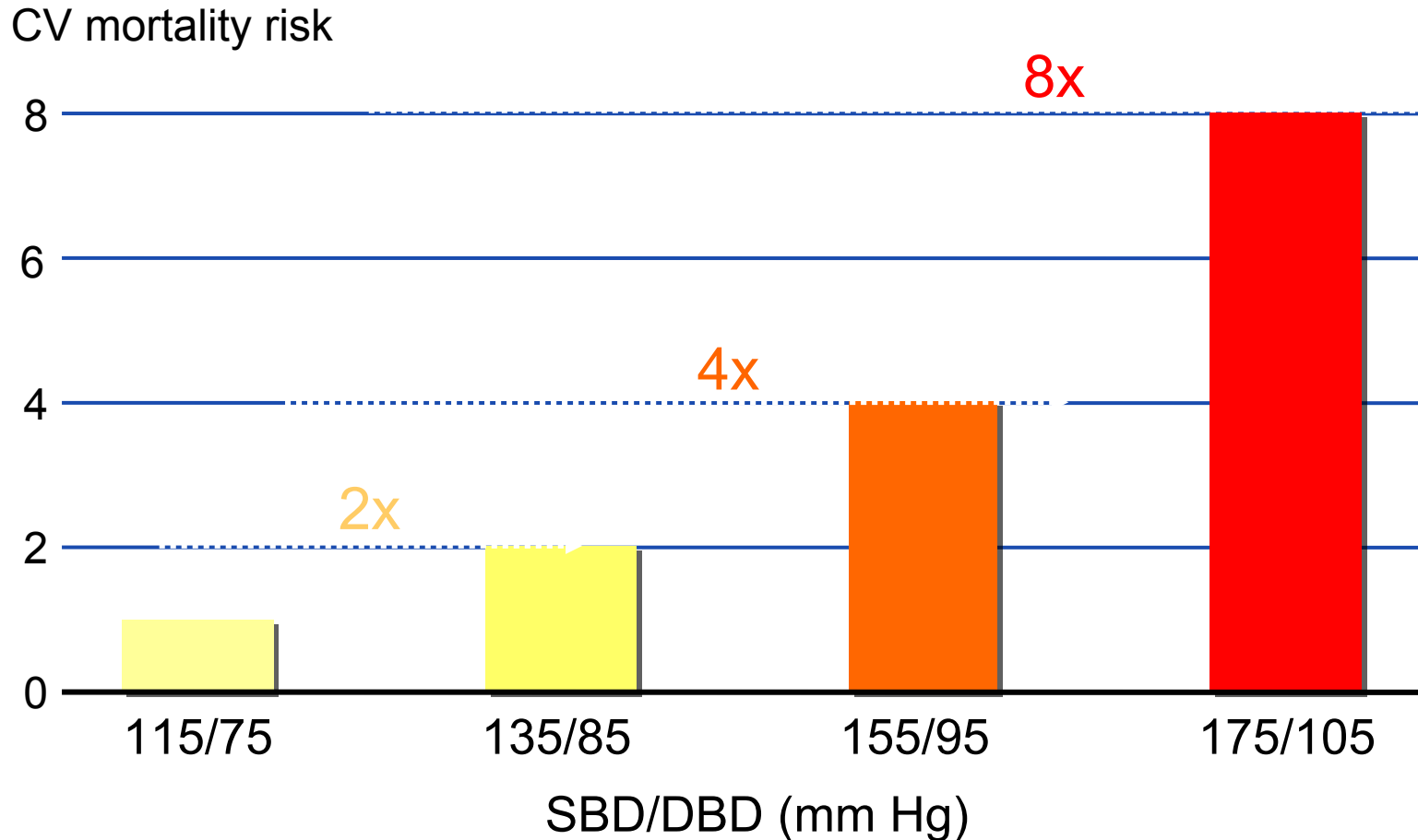
**Tijdschrift voor Geneeskunde 2007; 63 (22): 1077-1088**

# Definities en classificatie van hypertensie volgens de SBD en DBD (mm Hg)

| <b>Categorie</b>                      | <b>Systolisch</b>            |              | <b>Diastolisch</b>           |
|---------------------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------|
| <b>Optimale BD</b>                    | <b>&lt; 120</b>              | <b>en</b>    | <b>&lt; 80</b>               |
| <b>Normale BD</b>                     | <b>120 - 129</b>             | <b>en/of</b> | <b>80 - 84</b>               |
| <b>Hoognle BD</b>                     | <b>130 - 139</b>             | <b>en/of</b> | <b>85 - 89</b>               |
| <b>Graad 1 HT</b>                     | <b>140 - 159</b>             | <b>en/of</b> | <b>90 - 99</b>               |
| <b>Graad 2 HT</b>                     | <b>160 - 179</b>             | <b>en/of</b> | <b>100 - 109</b>             |
| <b>Graad 3 HT</b>                     | <b><math>\geq 180</math></b> | <b>en/of</b> | <b><math>\geq 110</math></b> |
| <b>Geïsoleerde<br/>systolische HT</b> | <b><math>\geq 140</math></b> | <b>en</b>    | <b>&lt; 90</b>               |

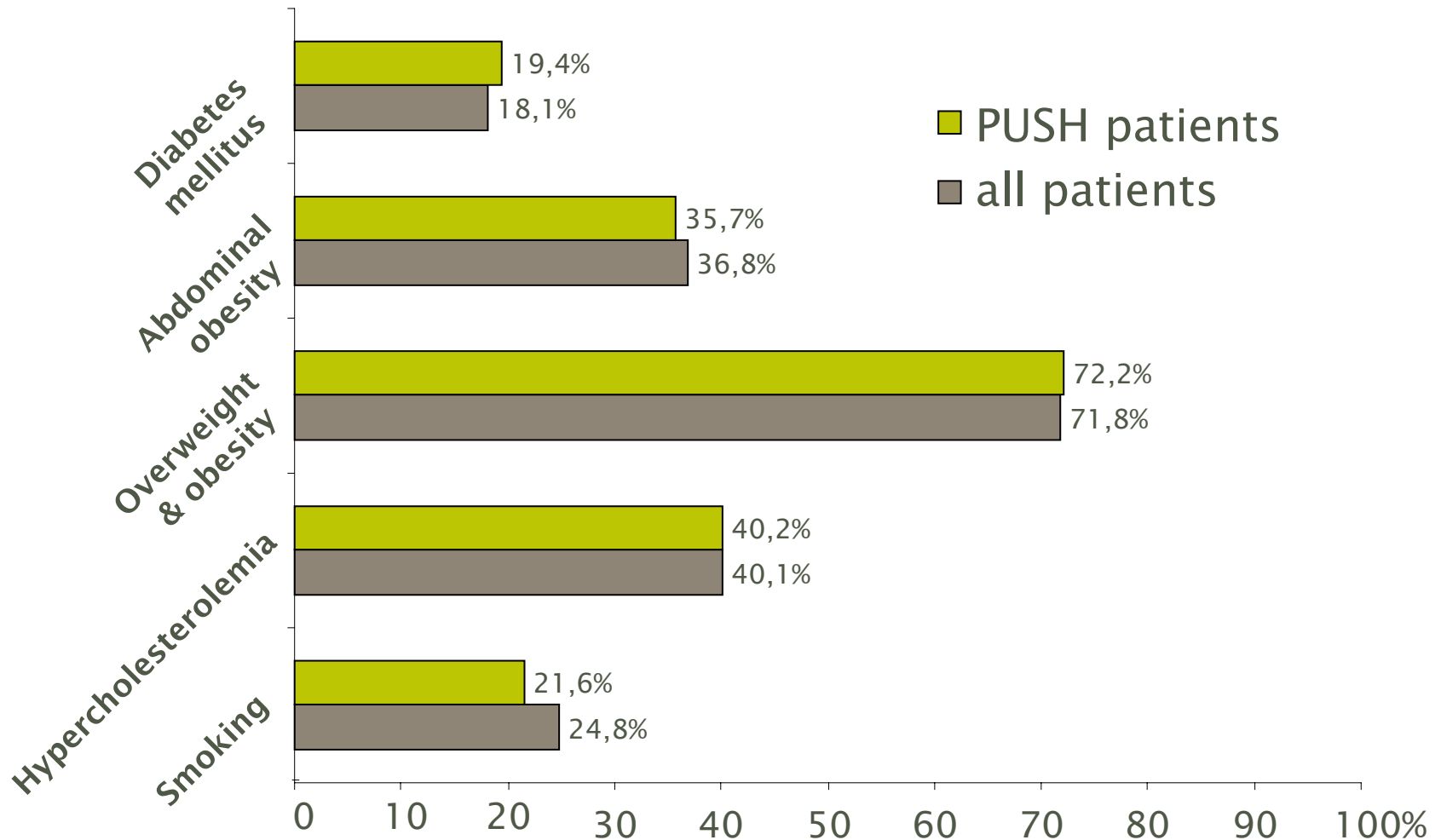
# Het risico op cardiovasculaire sterfte verdubbelt met elke 20/10 mm Hg toename in BD\*

\* Individuals aged 40–69 yrs



# I-InSyst

## Cardiovasculaire risicofactoren



# Risicostatificatie

| Andere CVRF,<br>sOS of ziekte                 | Normaal<br>SBD 120-129<br>of<br>DBD 80-84 | Hoognormaal<br>SBD 130-139<br>of<br>DBD 85-89 | Graad 1 HT<br>SBD 140-159<br>of<br>DBD 90-99 | Graad 2 HT<br>SBD 160-179<br>of<br>DBD 100-109 | Graad 3 HT<br>SBD $\geq 180$<br>of<br>DBD $\geq 110$ |
|---|---|---|--|--|--|
| Geen andere<br>risicofactoren                 | Gemiddeld<br>risico                       | Gemiddeld<br>risico                           | Laag<br>toegevoegd<br>risico                 | Matig<br>toegevoegd<br>risico                  | Hoog<br>toegevoegd<br>risico                         |
| 1-2<br>risicofactoren                         | Laag<br>toegevoegd<br>risico              | Laag<br>toegevoegd<br>risico                  | Matig<br>toegevoegd<br>risico                | Matig<br>toegevoegd<br>risico                  | Heel hoog<br>toegevoegd<br>risico                    |
| 3 of meer<br>risicofactoren,<br>MS, sOS of DM | Matig<br>toegevoegd<br>risico             | Hoog<br>toegevoegd<br>risico                  | Hoog<br>toegevoegd<br>risico                 | Hoog<br>toegevoegd<br>risico                   | Heel hoog<br>toegevoegd<br>risico                    |
| Aangetoonde CV<br>of<br>nieraandoening        | Heel hoog<br>toegevoegd<br>risico         | Heel hoog<br>toegevoegd<br>risico             | Heel hoog<br>toegevoegd<br>risico            | Heel hoog<br>toegevoegd<br>risico              | Heel hoog<br>toegevoegd<br>risico                    |

Laag, matig, hoog en heel hoog risico refereren aan 10 jaar risico van een fatale of niet-fatale CV verwickeling. De term “toegevoegd” geeft aan dat in alle categorieën het risico hoger is dan het gemiddelde.

# Factoren die de prognose beïnvloeden:

## Risicofactoren

- Systolische en diastolische BD waarde
- Polsdruk bij ouderen (verschil tussen SBD en DBD)
- Leeftijd (M >55 jaar; V >65 jaar)
- Roken
- Dislipidemie
  - TC >190 mg/dL (5,0 mmol/L) of
  - LDL-C >115 mg/dL (3,0 mmol/L) of
  - HDL-C: M <40 mg/dL (1,0 mmol/L); V <46 mg/dL (1,2 mmol/L)\* of
  - TG >150 mg/dL (1,7 mmol/L)\*
- Nuchter plasmagluucose: 102-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)\*
- Abnormale glucosetolerantietest
- Abdominale obesitas (middelomtrek: M >102cm; V >88cm)\*
- Familiale voorgeschiedenis van premature cardiovasculaire ziekte (M <55 jaar; V <65 jaar)

# Factoren die de prognose beïnvloeden:

## Subklinische orgaanschade

- Elektrocardiografische LVH (Sokolow-Lyon  $>38$  mm; Cornell  $>2440$  mm\*ms) of  
Echocardiografische LVH (LVMi:  $M \geq 125$  g/m<sup>2</sup>;  $V \geq 110$  g/m<sup>2</sup>)
- Verdikking van halsslagaderwand (IMT  $>0,9$  mm) of plaque  
Carotis-femorale polsgolfsnelheid  $>12$  m/sec  
Enkel-arm bloeddrukindex  $<0,9$
- Licht verhoogd plasmacreatinine:
  - M: 1,3-1,5 mg/dL (115-133  $\mu$ mol/L)
  - V: 1,2-1,4 mg/dL (107-124  $\mu$ mol/L)Lage geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ( $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)  
of creatinineklaring ( $<60$  mL/min)  
Microalbuminurie: 30-300 mg/24u of  
albumine-creatinineratio:  $M \geq 22$ ,  $V \geq 31$  mg/g creat

# Factoren die de prognose beïnvloeden: Diabetes Mellitus

## **Nuchter plasmagluucose:**

$\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L) bij herhaalde meting,

**of**

## **Plasmagluucose na belasting:**

$> 198$  mg/dL (11,0 mmol/L)

# Factoren die de prognose beïnvloeden:

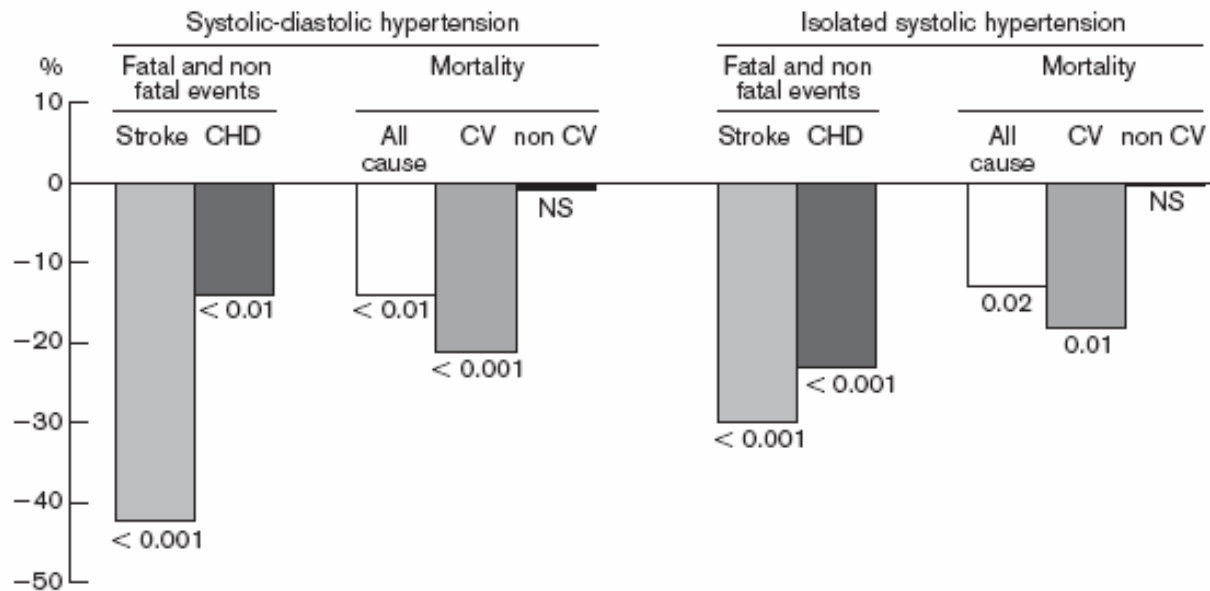
## Aangetoonde cardiovasculaire - of nierziekte

- **Cerebrovasculaire ziekte:** ischemische beroerte; hersenbloeding; voorbijgaande ischemische aanval (TIA)
- **Hartziekte:** myocardinfarct; angina pectoris; coronaire revascularisatie; hartfalen
- **Nierziekte:** - diabetische nefropathie
  - nierfunctiebeperking: serumcreatinine:
    - M >1,5 mg/dL (133  $\mu$ mol/L)
    - V >1,4 mg/dL (124  $\mu$ mol/L)
  - proteïnurie (>300 mg/24u)
- **Perifeer vaatlijden**
- **Gevorderde retinopathie:** bloedingen of exsudaten, papiloedeem

# Afname van het aantal fatale en niet-fatale CV voorvallen

## Actieve antihypertensieve behandeling vs placebo of geen behandeling

Fig. 1



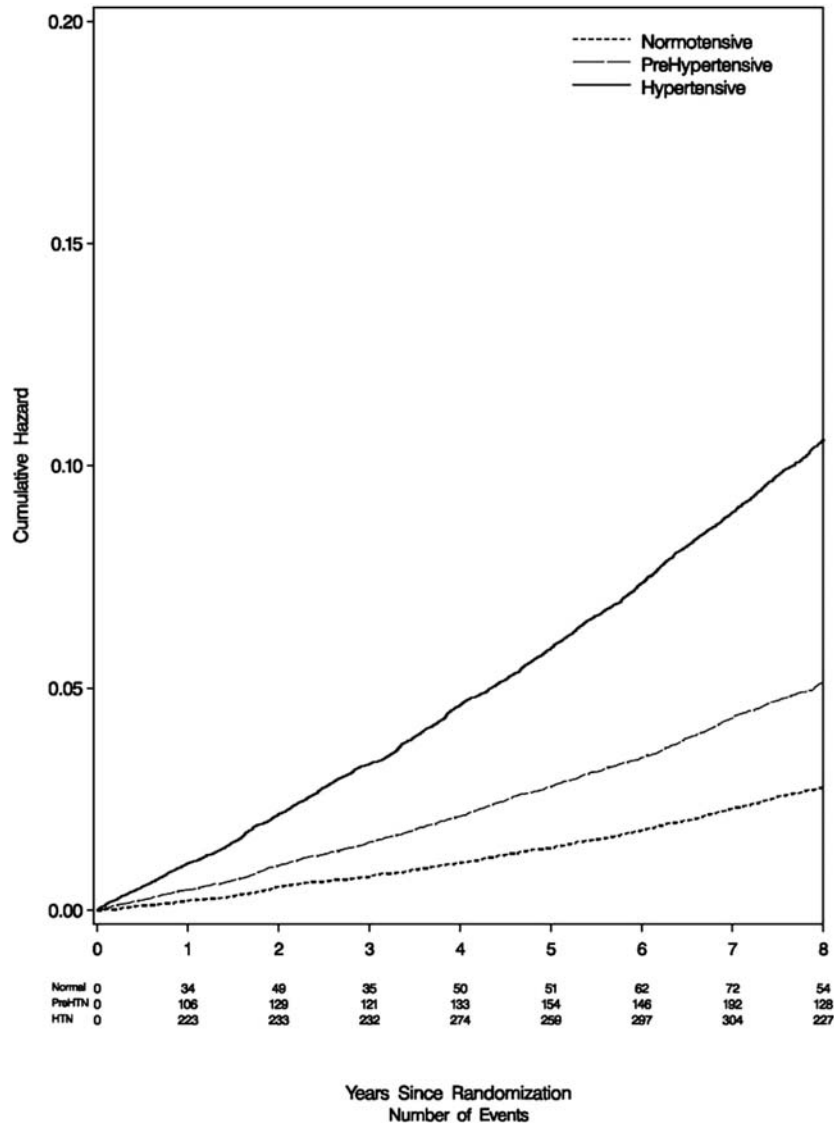
Event reduction in patients on active antihypertensive treatment versus placebo or no treatment. CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular.

# Hoe vroeg starten met antihypertensieve behandeling?

## Controverse rond “prehypertensie” (120-139/80-89 mm Hg)

- Risico op CV voorvallen ↑ (*Hsia et al, circulation 2007; Delles et al, J Hypertens 2008*)
- ↕
- Geen onafhankelijke RF voor sterfte, noch voor orgaanschade bij jonge personen (*Lee et al, Int J Cardiol 2008; Norton et al, J Hypertens 2008*)

# Cumulatieve kans op cardiovasculair voorval ~ JNC7 bloeddruk categorie



60785

postmenopausale V

Prevalentie PreHT:  
40%

FU: 7.7 yrs

PreHT is geen onafh. RF voor sterfte, tenzij andere CVRF aanwezig zijn (Singapore CV Cohort study)

| N= 5830<br>FU: 12 yrs          | HR (95% CI)<br>Algemene sterfte | HR (95% CI)<br>CV sterfte |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| PreHT                          | 1.0 (0.8-1.4)                   | 1.5 (0.8-2.6)             |
| HT                             | 1.9 (1.4-2.6)                   | 4.1 (2.3-7.3)             |
| PreHT + DM                     | 1.8 (1.0-2.9)                   | 4.4 (1.9-10.4)            |
| PreHT + Roken                  | 2.2 (1.3-3.5)                   | 4.9 (1.8-13.3)            |
| PreHT +<br>Voorafbestaande CVZ | 3.1 (1.5-6.4)                   | 9.3 (3.3-25.9)            |

# Instelling antihypertensieve behandeling

| Andere CVRF ,<br>sOS of ziekte  | Normale BD<br>SBD 120-129 of<br>DBD 80-84                              | Hoognormale BD<br>SBD 130-139 of<br>DBD 85-89                          | Graad 1 HT<br>SBD 140-159 of<br>DBD 90-99   | Graad 2 HT<br>SBD 160-179 of<br>DBD 100-109   | Graad 3 HT<br>SBD ≥180 of<br>DBD ≥110                                  |
|---------------------------------|--|--|---|---|--|
| Geen andere<br>risicofactoren   | Geen<br>BD-interventie   | Geen BD-<br>interventie  | Verschillende maanden<br>verandering in<br>levensstijl, dan<br>farmacotherapie indien<br>BD niet onder controle | Verschillende weken<br>verandering in<br>levensstijl, dan<br>farmacotherapie indien<br>BD niet onder controle | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie |
| 1-2 CVRF                        | Verandering in<br>levensstijl  | Verandering in<br>levensstijl  | Verschillende weken<br>verandering in<br>levensstijl, dan<br>farmacotherapie indien<br>BD niet onder controle   | Verschillende weken<br>verandering in<br>levensstijl, dan<br>farmacotherapie indien<br>BD niet onder controle | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie |
| ≥3 CVRF, MS,<br>sOS             | Verandering in<br>levensstijl  | Verandering in<br>levensstijl en<br>farmacotherapie te<br>overwegen    | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>farmacotherapie   | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>farmacotherapie   | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie |
| Diabetes Mellitus               | Verandering in<br>levensstijl  | Verandering in<br>levensstijl +<br>farmacotherapie                     | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>farmacotherapie   | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>farmacotherapie   | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie |
| Aangetoonde CV<br>of nierziekte | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie  | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie  | Verandering in<br>levensstijl<br>+<br>onmiddellijke<br>farmacotherapie |
| 16                              |  |  |   |   |  |

# Behandeling van arteriële hypertensie: Belang van een snelle bloeddruk normalisatie

**Time Interval  
(months)**

**Δ SBP  
mmHg**

**PRIMARY ENDPOINT  
Odds Ratios and 95% CIs**

**Overall study**

**2.2**

**0–3**

**3.8**

**3–6**

**2.3**

**6–12**

**2.0**

**12–24**

**1.8**

**24–36**

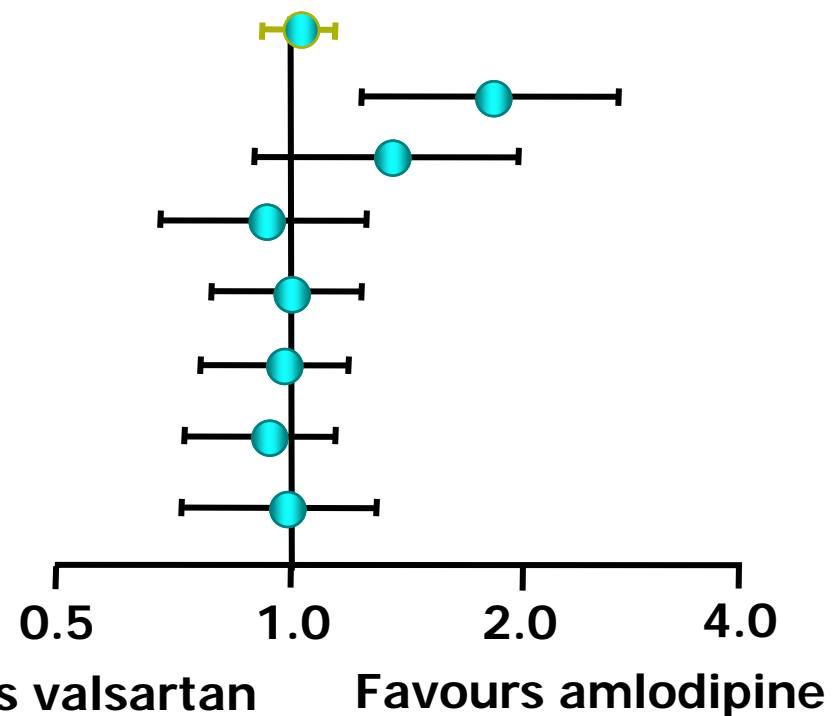
**1.6**

**36–48**

**1.4**

**Study end**

**1.7**



N = 15245

# Behandelingsdoelen

- Het primaire behandelingsdoel is het bereiken van een maximale vermindering van het totale cardiovasculaire risico op lange termijn
- Dit vereist de behandeling van de verhoogde BD per se evenals de geassocieerde omkeerbare CVRF
- De BD zou bij alle patiënten moeten verlaagd worden tot minstens < 140/ < 90 mm Hg en < 130/ < 80 mm Hg bij patiënten met diabetes of een hoog/ heel hoog CV risico (lagere waarden, indien goed verdragen).
- Om gemakkelijker de streefbloeddruk te bereiken zou de antihypertensieve behandeling moeten worden ingesteld vooraleer significante orgaanschade ontstaat

# Behandeling van arteriële hypertensie:

## Veranderingen in levensstijl

- Bij alle patiënten dienen gepaste veranderingen in levensstijl te worden doorgevoerd, ook bij diegenen die met geneesmiddelen behandeld worden
- Het doel is de BD te verlagen, andere risicofactoren te controleren, en, bij farmacologische behandeling, het aantal antihypertensiva te beperken
- Levensstijlmaatregelen zijn ook aan te raden bij patiënten met een hoognormale BD en bijkomende risicofactoren om het risico op het ontwikkelen van hypertensie te verminderen
- Veranderingen in levensstijl mogen niet louter "voorgeschreven" worden. De patiënten moeten gedragsondersteuning krijgen en de boodschap moet regelmatig herhaald worden

# Behandeling van arteriële hypertensie:

## Veranderingen in levensstijl

- De algemeen aanvaarde en dus ook te overwegen levensstijlmaatregelen ter verlaging van bloeddruk of CV risico zijn:
  - rookstop
  - gewichtsreductie (en stabilisatie van het gewicht)
  - vermindering van overmatig alcoholgebruik
  - lichaamsbeweging
  - beperking van zoutgebruik
  - verhoogde inname van groenten en fruit en verminderde inname van verzadigd en totaal vet
- Omdat deze op lange termijn doorgaans onvoldoende worden nageleefd en de bloeddrukrespons sterk variëert, dienen patiënten onder niet-farmacologische behandeling van nabij te worden gevolgd om, indien nodig tijdig farmacotherapie te starten

# Behandeling van arteriële hypertensie:

## De keuze van antihypertensiva

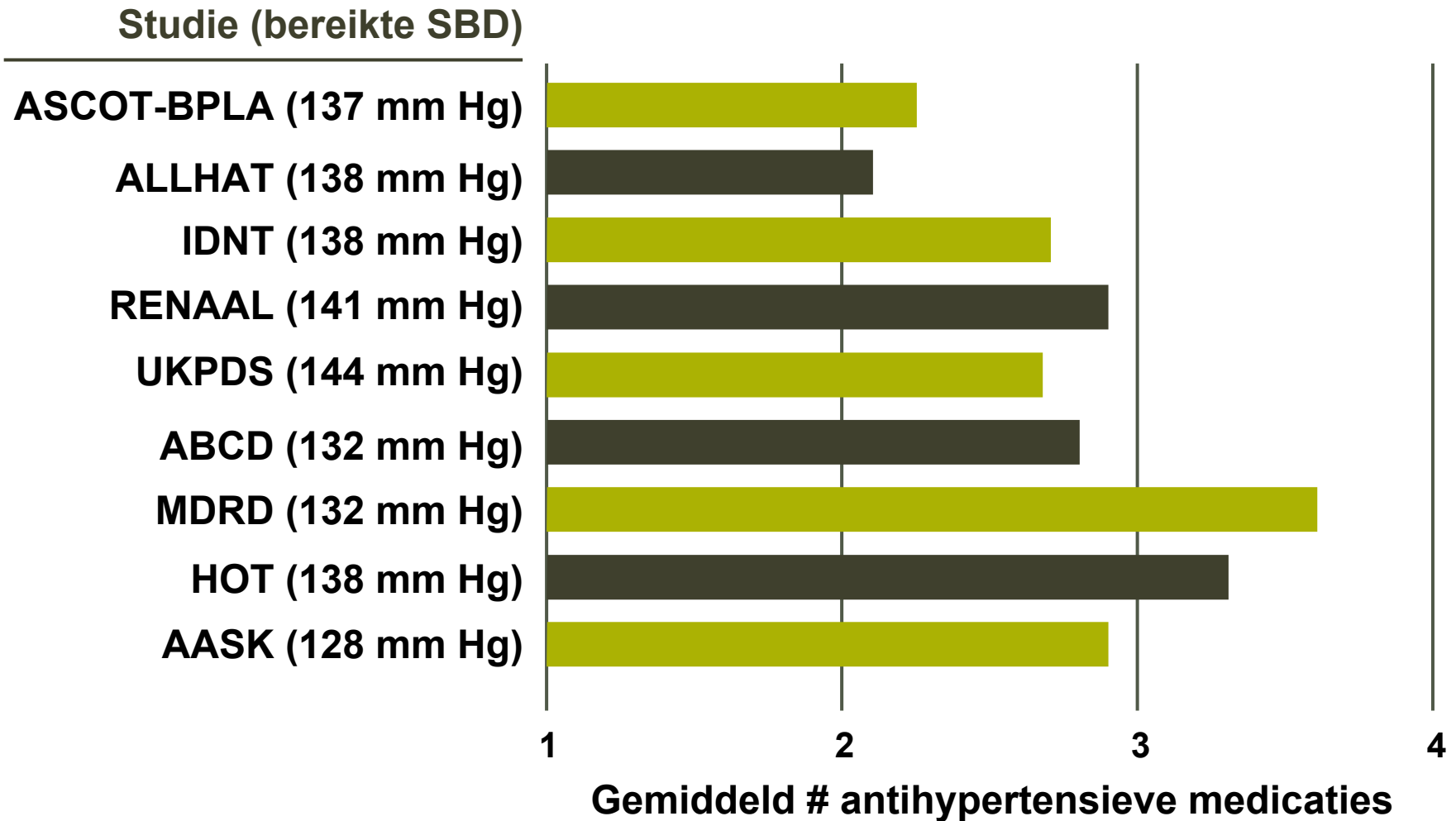
- De belangrijkste voordelen van een antihypertensieve behandeling zijn toe te schrijven aan de bloeddrukverlaging per se
- Vijf hoofdklassen van antihypertensieve geneesmiddelen – m. n. thiazidediuretica, CCB, ACEI, ARB en  $\beta$ B - zijn, alleen of in combinatie, geschikt voor de initiatie en voortzetting van de antihypertensieve behandeling
- $\beta$ -blokkers, vooral in combinatie met een thiazidediureticum, zijn geen eerste keuze bij patiënten met een metabool syndroom of een hoog risico op het ontwikkelen van diabetes

# Behandeling van arteriële hypertensie:

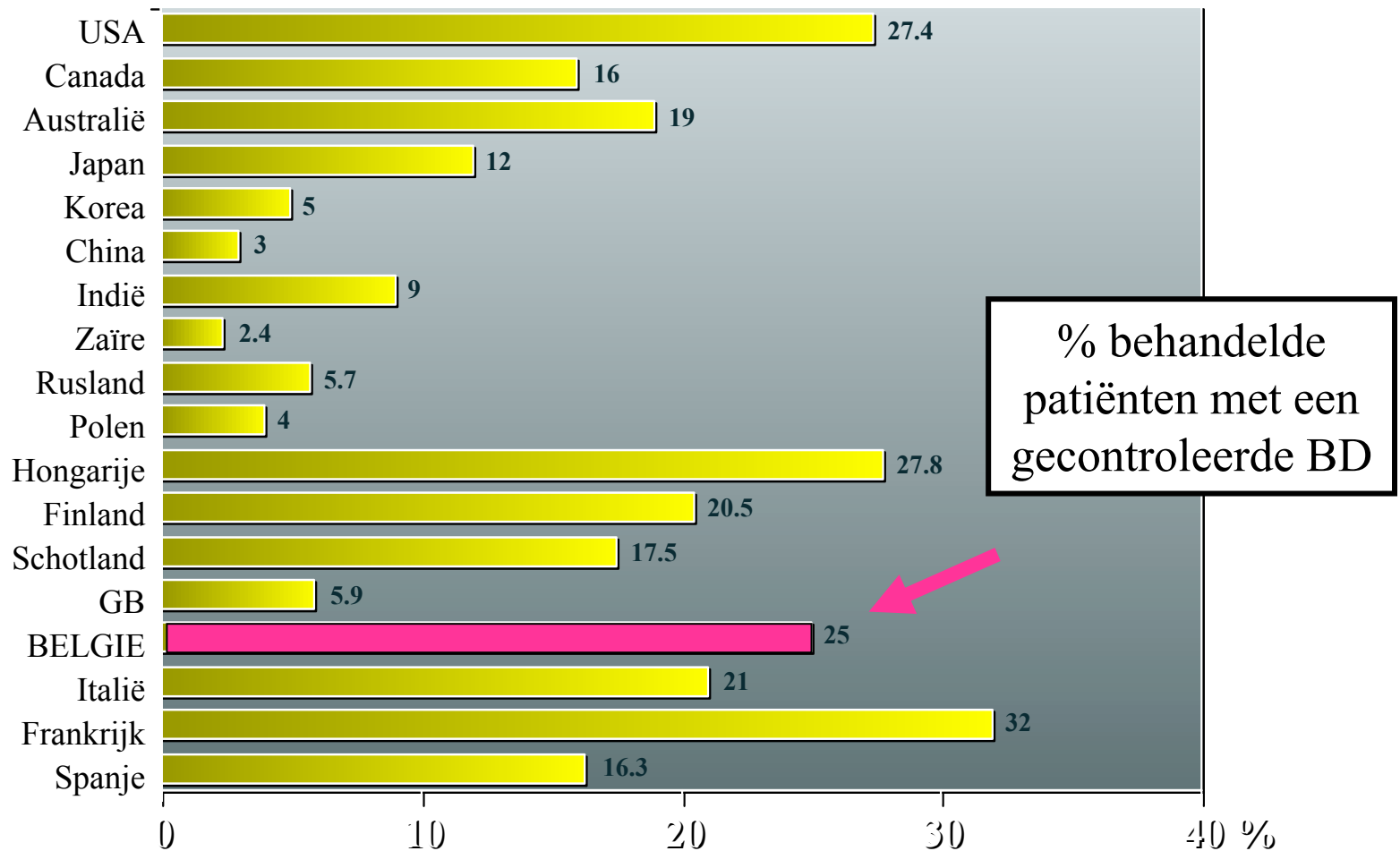
## De keuze van antihypertensiva

- Omdat veel patiënten met meer dan één geneesmiddel moeten worden behandeld is identificatie van het eerste keuze geneesmiddel vaak overbodig
- Niettemin zijn er veel aandoeningen waarvoor aangetoond is dat sommige geneesmiddelen geschikter zijn dan andere als initiële behandeling of als onderdeel van een combinatietherapie

# Multiple antihypertensiva in combinatie zijn nodig om de streefbloeddruk te behalen!

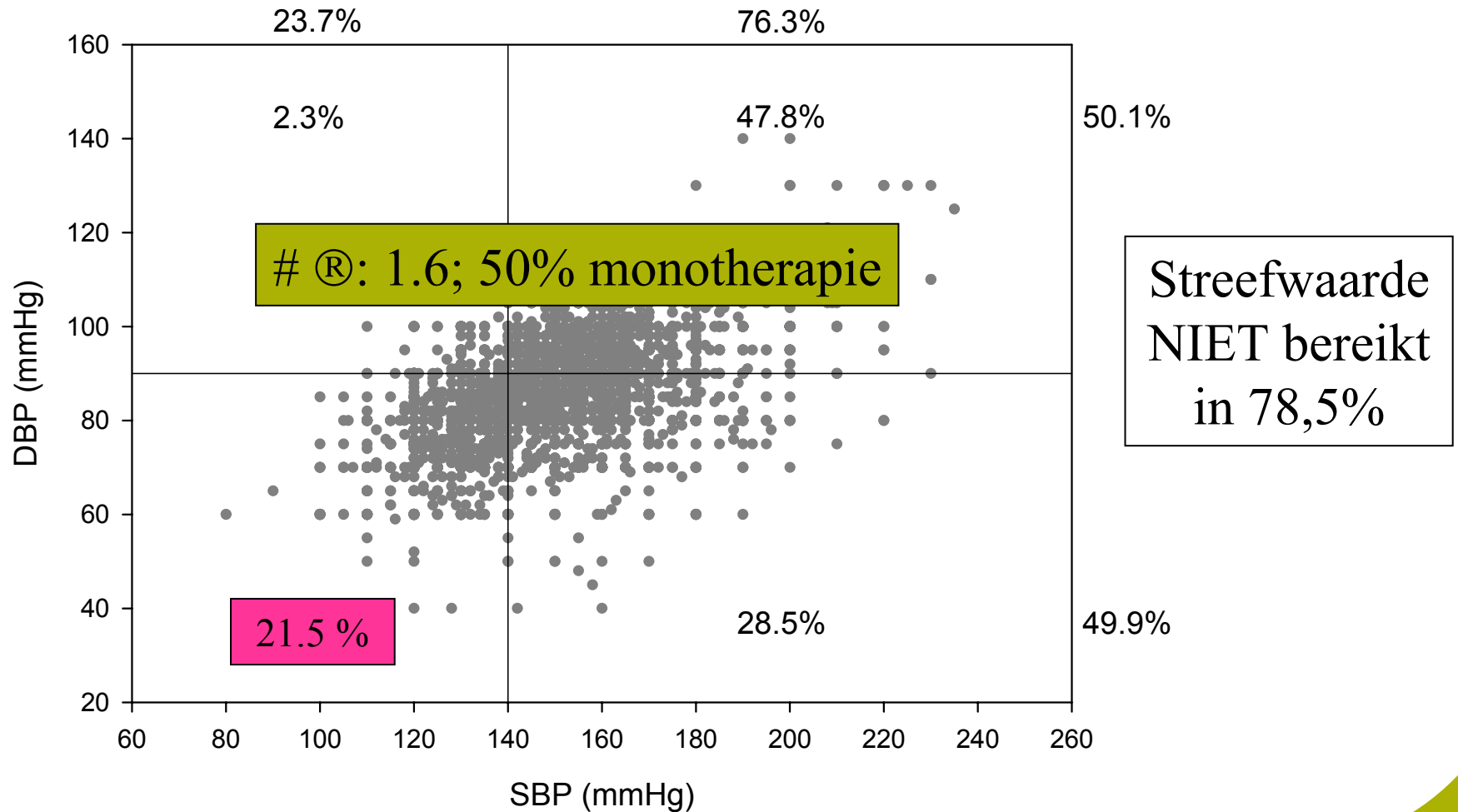


# Controle van de bloeddruk



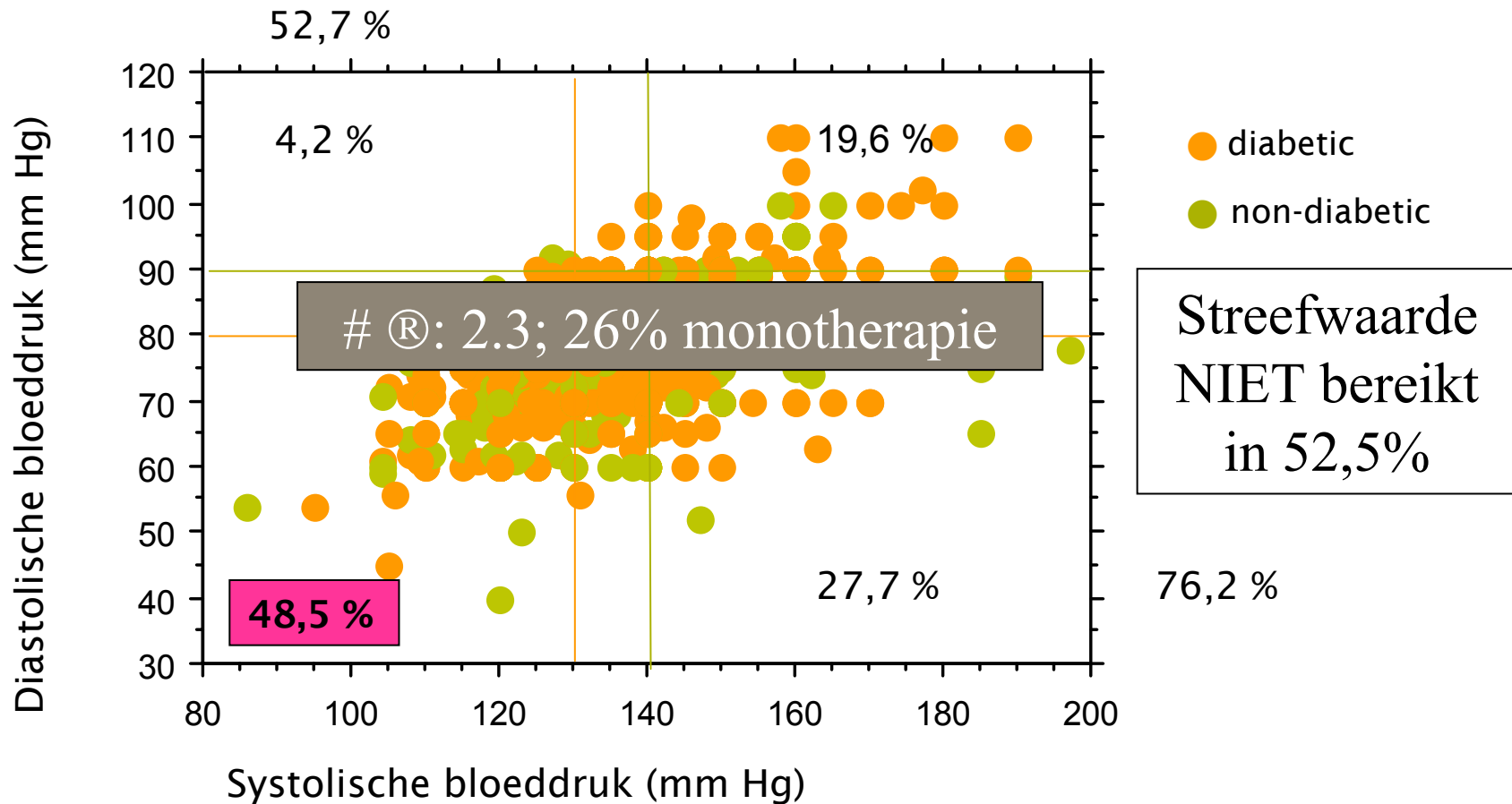
# I-inSyst: Bloeddrukcontrole (0-6/2004)

n=11562 (49%V); 18% DM; 63 yrs; 150 (12)/88 (6) mm Hg

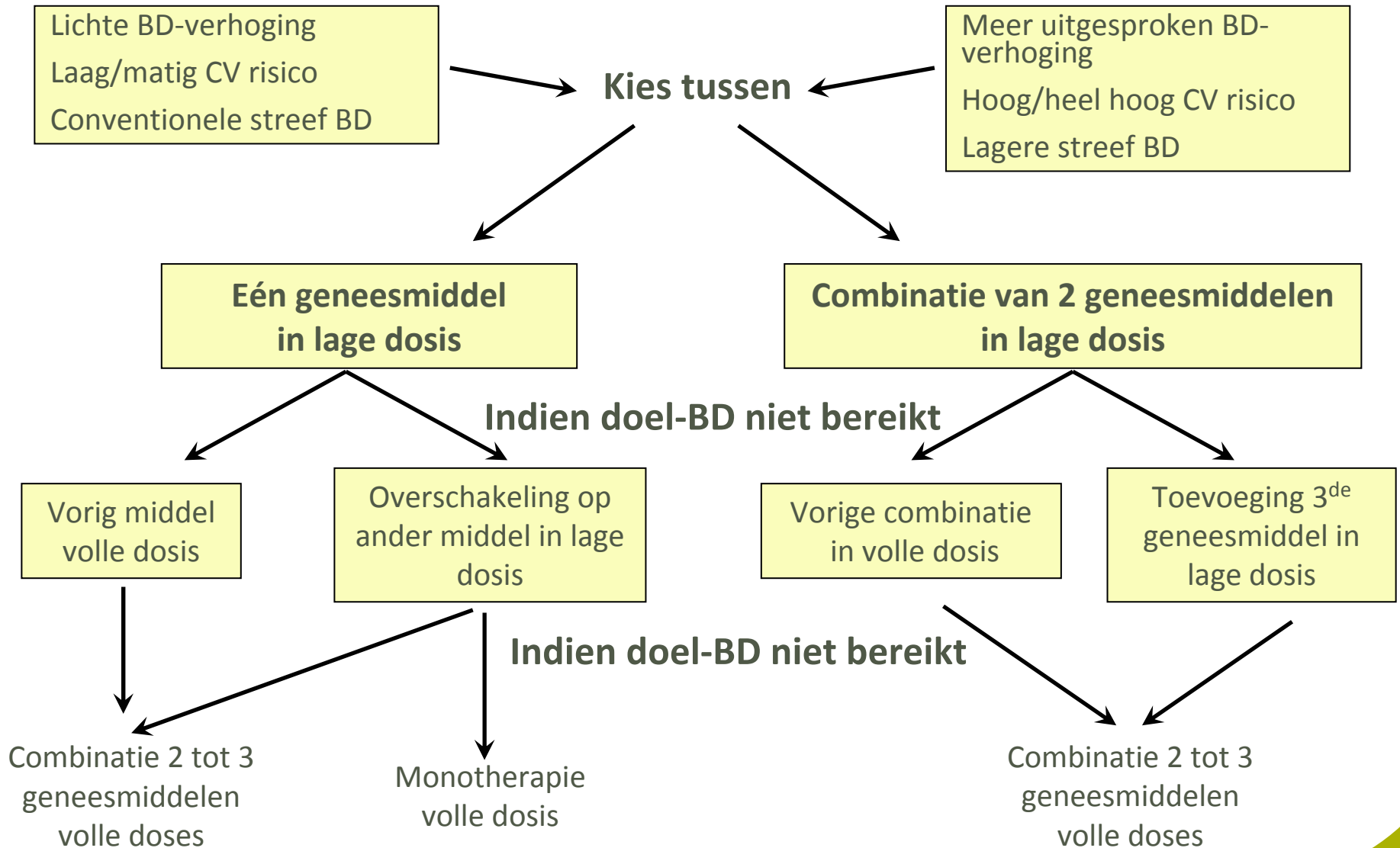


# PAPY-65: Bloeddrukcontrole

N=1272 (55% W); 29% DM; 75 yrs; 134 (13) ± 79 (8) mm Hg



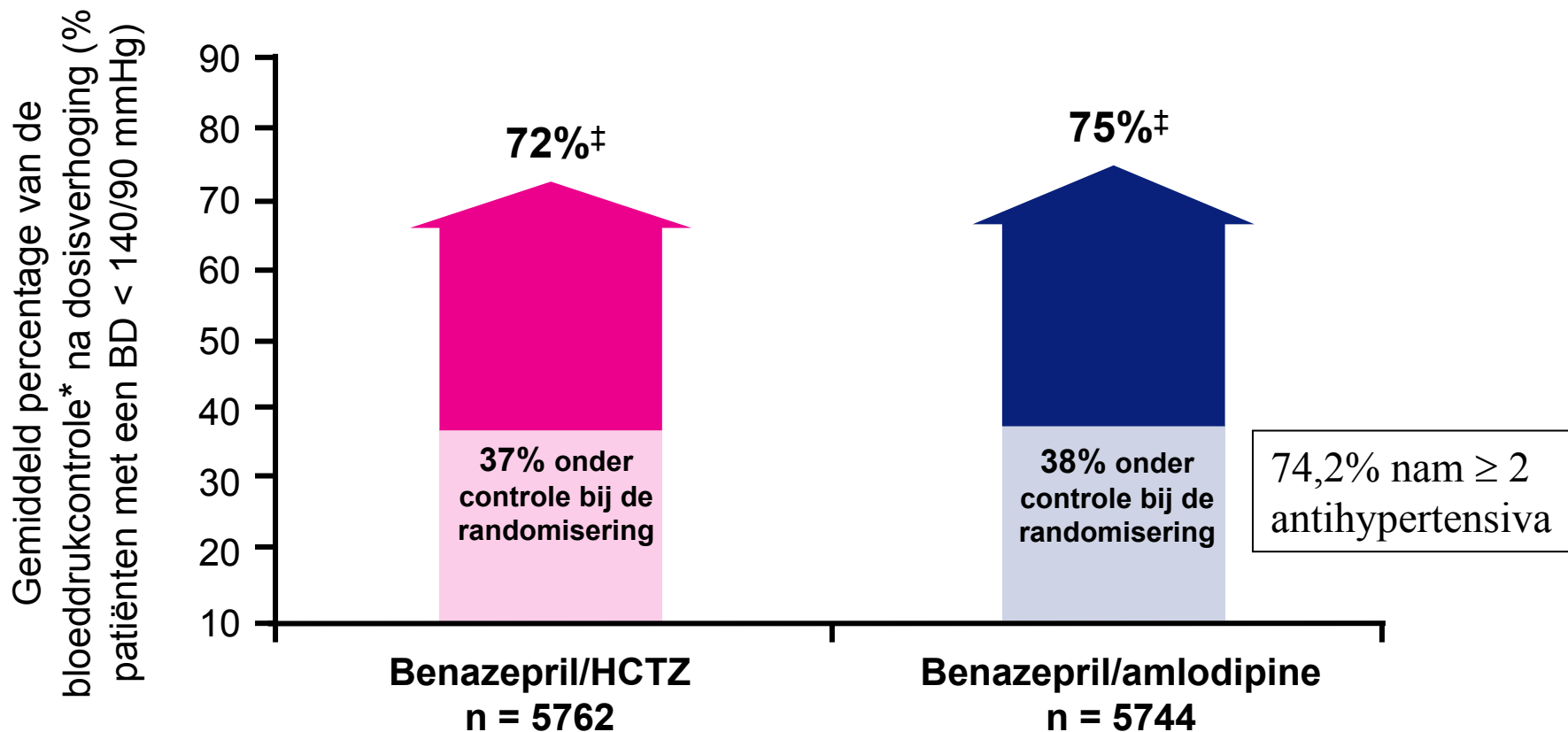
# Monotherapie versus combinatietherapie



# Waarom starten met combinatietherapie?

- Snellere BD controle
- Additief BD verlagend effect (*ACCOMPLISH*)\*
- Pten die niet snel terugkomen
- Motiveert pten die verandering van therapie aanzien als falen van de behandeling
- Vangt inertia van geneesheren op (de probabiliteit van behandeling aan te passen voor graad 1 – 2 en 3 HT bedraagt resp. 20 – 32 – 40% (*D Berlowitz et al,* )
- Minder nevenwerkingen (*Fogari et al, J Hum Hypertens 2007*)
- Goedkoper
- Vergroot therapietrouw (# en duur) (*Chapman R et al, Arch Int Med 2005; Bloom et al, Clin Ther 1998; Corroa et al, J Hypertens 2008*)

# ACCOMPLISH: Uitstekende BD controle met de combinaties in de vorm van één enkele tablet



\*Controle gedefinieerd als een BD < 140/90 mmHg

‡Waarden berekend uit de gemiddelde BD na dosisverhoging en uit het gemiddelde percentage van de bloeddrukcontrole tijdens de gehele duur van het klinisch onderzoek

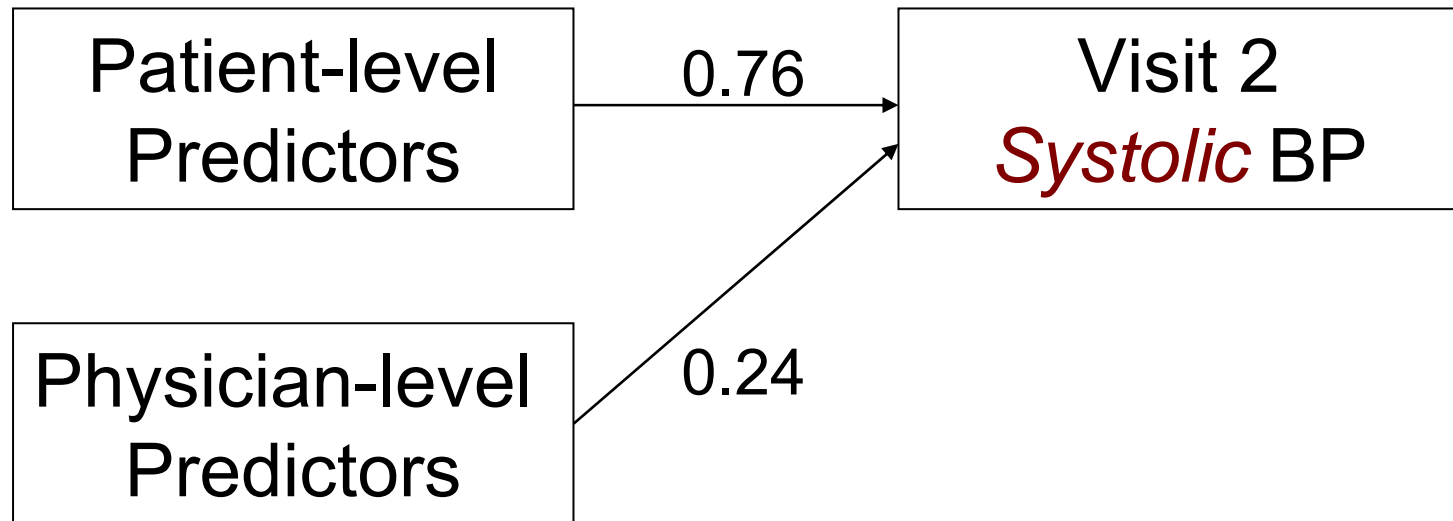
# Waarom starten met combinatietherapie?

- Snellere BD controle
- Additief BD verlagend effect (*ACCOMPLISH*)
- Pten die niet snel terugkomen
- Motiveert pten die verandering van therapie aanzien als falen van de behandeling
- Vangt inertia van geneesheren op (de probabiliteit van behandeling aan te passen voor graad 1 – 2 en 3 HT bedraagt resp. 20 – 32 – 40% (*D Berlowitz et al, )*\*)
- Minder nevenwerkingen (*Fogari et al, J Hum Hypertens 2007*)
- Goedkoper
- Vergroot therapietrouw (# en duur) (*Chapman R et al, Arch Int Med 2005; Bloom et al, Clin Ther 1998; Corroa et al, J Hypertens 2008*)

# PREVIEW: Multi-Level Modeling

N = 3194 ptn; 504 GP; # ® = 1,7; 154 (15)/139 (12) mm Hg

ICC\* for SBP: 24% (ICC voor DBD: 25%)

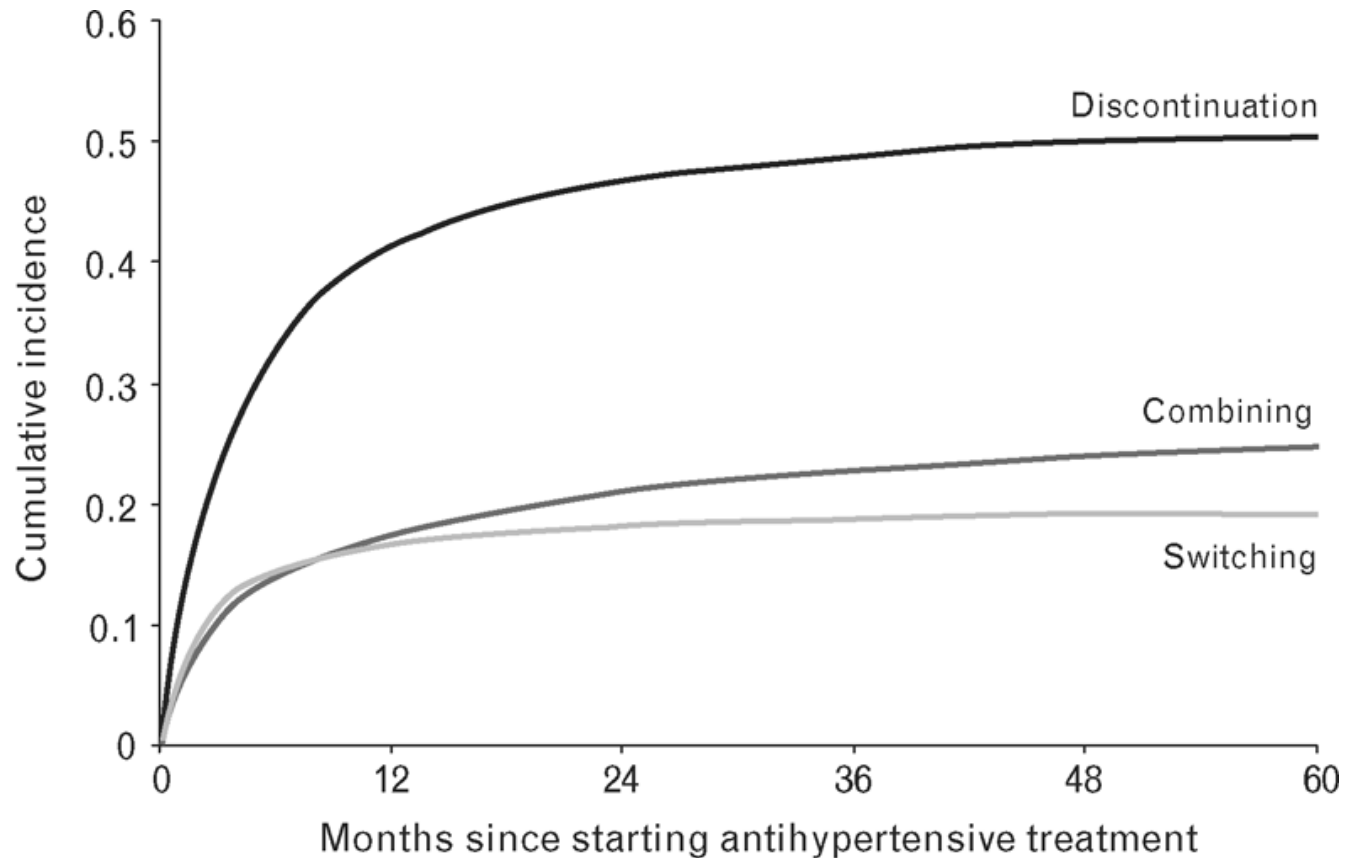


\*Intraclass Correlation Coefficient quantifies the variability in patient outcome that is attributable to within-physician variability and quantifies the overall magnitude of the class effect. Which physician attribute is associated with patient outcome is determined by the parameters retained in the multi-level model.

# Waarom starten met combinatietherapie?

- Snellere BD controle
- Additief BD verlagend effect (*ACCOMPLISH*)
- Pten die niet snel terugkomen
- Motiveert pten die verandering van therapie aanzien als falen van de behandeling
- Vangt inertia van geneesheren op (de probabiliteit van behandeling aan te passen voor graad 1 – 2 en 3 HT bedraagt resp. 20 – 32 – 40% (*D Berlowitz et al,* )
- Minder nevenwerkingen (*Fogari et al, J Hum Hypertens 2007*)
- Goedkoper
- Vergroot therapietrouw (# en duur) (*Chapman R et al, Arch Int Med 2005; Bloom et al, Clin Ther 1998; Corroa et al, J Hypertens 2008*)

# 40% van de patiënten komt NOOIT om een hernieuwing



Cumulative incidence of modification of initial monotherapy: discontinuation from any antihypertensive agent, combination with another class of antihypertensive agents, and switching to another class of antihypertensive agents.

# De enige doeltreffende medicatie is degene die genomen wordt door de patiënt

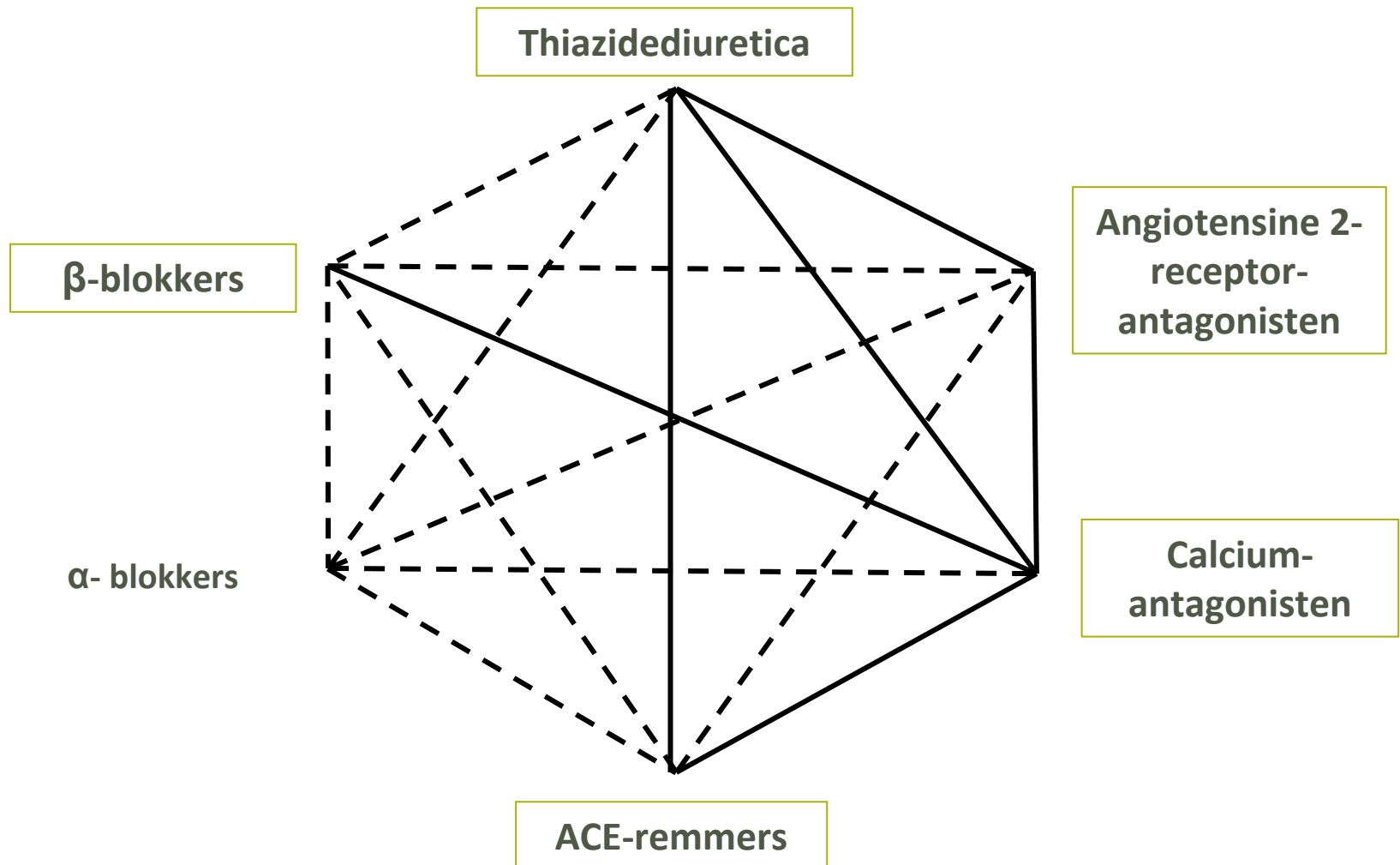
- Het aantal patiënten dat na 1 jaar nog op de zelfde medicatie staat is ~ type medicatie (*Bloom et al, Clin Ther 1998*):

| Type antiHT | % patiënten |
|-------------|-------------|
| ARB         | 64          |
| ACEI        | 58          |
| CCB         | 50          |
| $\beta$ -B  | 43          |
| Hctz- diur  | 38          |

- Initiële antihypertensivum (*Corrao et al, J Hypertens 2008*)

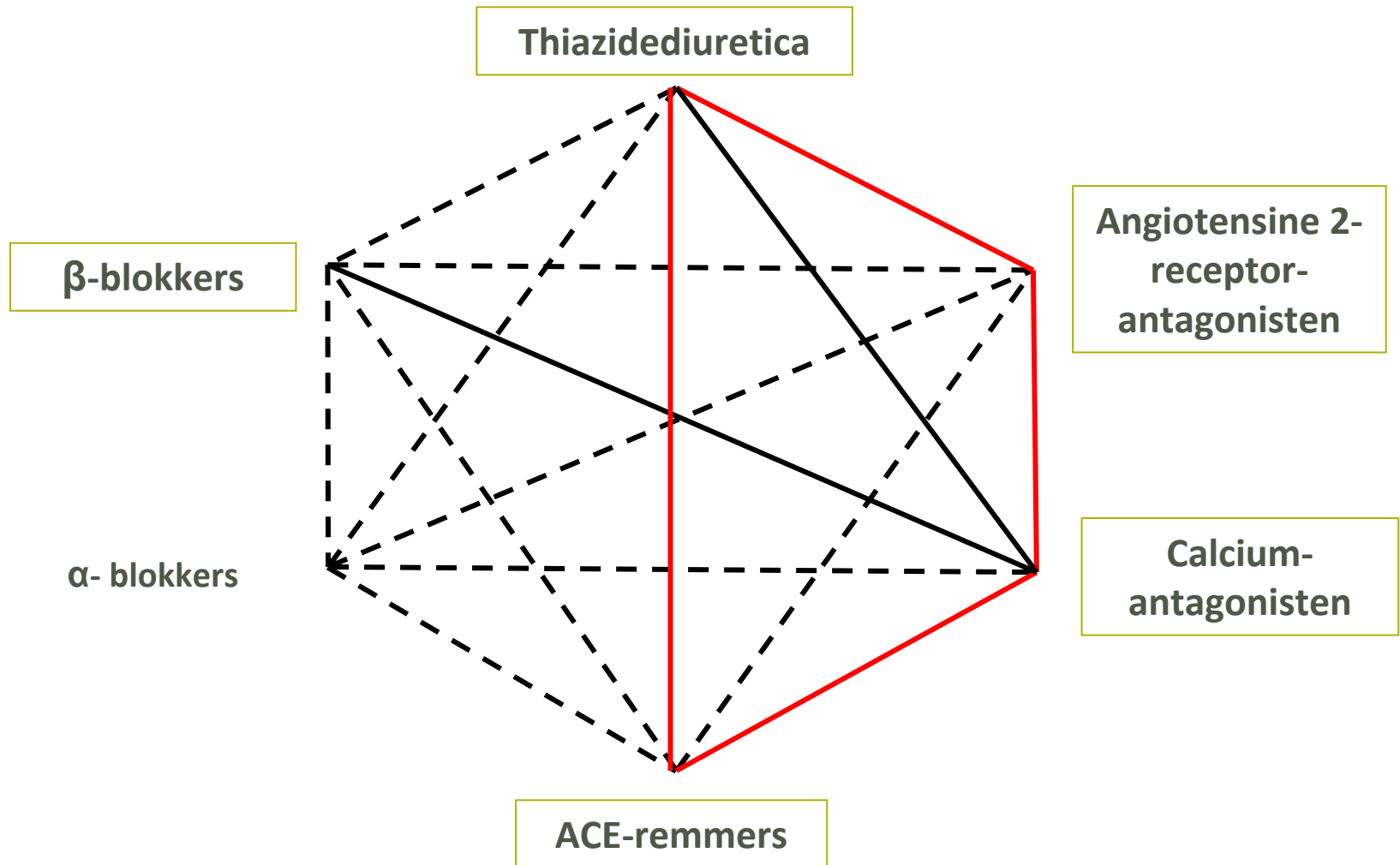
| Type antiHT | HR (95% CI)      |
|-------------|------------------|
| ACEI        | 1.00 (ref)       |
| ARB         | 0.92 (0.9-0.94)  |
| CCB         | 1.08 (1.06-1.09) |
| Diur        | 1.83 (1.81-1.85) |
| $\beta$ -B  | 1.64 (1.62-1.67) |
| $\alpha$ -B | 1.23 (1.20-1.27) |

# Mogelijke combinaties van verschillende klassen van antihypertensiva



De voorkeurscombinaties binnen de algemene hypertensieve populatie worden weergegeven als dikke lijnen. De kaders geven geneesmiddelenklassen weer met bewezen nutteffect in gecontroleerde interventiestudies.

# Mogelijke combinaties van verschillende klassen van antihypertensiva



De voorkeurscombinaties binnen de algemene hypertensieve populatie worden weergegeven als dikke lijnen. De kaders geven geneesmiddelenklassen weer met bewezen nutteffect in gecontroleerde interventiestudies.

# Vaste triple combinaties!

RAAS-blokker

+

CCB

+

DIUR

↓ SBD: – 50 mm Hg

# BESLUIT

- Risicostratificatie
- Vroegtijdig behandelen (vóór sOS)
- Snelle BD normalisatie
- Combinatietherapie