

Folia Pharmacotherapeutica maart 2019

De herziene hypertensierichtlijn van de European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (ESC/ESH)

In augustus 2018 verscheen de herziene richtlijn voor de behandeling van hypertensie van de European Society of Cardiology (ESC) en de European Society of Hypertension (ESH). In tegenstelling tot de Amerikaanse richtlijn, behield de Europese richtlijn de definitie en de onderverdeling in graden van ernst van hypertensie. Veruit de belangrijkste wijziging ten opzichte van de vorige versie van de richtlijn is de aanbeveling om bij de meeste patiënten, wanneer medicamenteuze behandeling aangewezen is, te starten met een combinatiebehandeling, in plaats van met monotherapie. Daarbij opteert men voor een vaste associatie van een remmer van het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitor of sartaan) + een diureticum of calciumantagonist. Het BCFI is van mening dat in deze herziene Europese hypertensierichtlijn, net zoals in de Amerikaanse richtlijn, niet alle elementen op voldoende evidentie zijn gebaseerd en dat bij het toepassen van de richtlijn de individuele patiënt niet uit het oog mag worden verloren. Zeker bij eerstelijnspatiënten met lichte hypertensie volstaat monotherapie vaak wel. "Stepped care", met initiële monotherapie en toevoegen van een tweede antihypertensivum voor zij die de streefwaarden niet halen of bij wie verdere daling van de bloeddruk aangewezen is, lijkt nog steeds een logische aanpak. Het starten met een vaste combinatie heeft op zich ook een aantal nadelen. Daarnaast zijn er geen gerandomiseerde studies die initiële combinatietherapie vergelijken met de "stepped care"-strategie.

Belangrijkste wijzigingen in de herziene ESC/ESH-hypertensierichtlijn

Definitie en onderverdeling van hypertensie

De Europese richtlijn¹ behoudt, in tegenstelling tot de Amerikaanse richtlijn² (zie Folia maart 2018), de definitie (bloeddruk \geq 140/90 mmHg) en onderverdeling van hypertensie.

Sneller overgaan tot behandeling

- Bij personen met *graad 1 hypertensie* (SBD 140-159 mmHg en/of DBD 90-99 mmHg) wordt een medicamenteuze behandeling in de nieuwe richtlijn ook aangeraden in afwezigheid van een verhoogd cardiovasculair risico, als de bloeddruk niet adequaat onder controle is na een voldoende lange periode (3-6 maanden) van toepassen van niet-medicamenteuze maatregelen. In de vorige versie van de richtlijn raadde men medicamenteuze behandeling bij deze patiënten nog niet expliciet aan maar stelde men wel reeds dat dit overwogen kon worden. Deze aanbeveling geldt ook voor ouderen (65-80 jaar) in goede gezondheid, op voorwaarde dat de behandeling goed verdragen wordt. Voor 80-plussers wordt behandeling pas aangeraden bij systolische bloeddrukken van meer dan 160 mmHg.
- De nieuwe richtlijn stelt eveneens dat bij personen met *hoognormale bloeddruk* (SBD 130-139 mmHg en/of DBD 84-89 mmHg) het opstarten van een medicamenteuze behandeling kan overwogen worden als er sprake is van een zeer hoog cardiovasculair risico (bestaand uit cardiovasculair lijden, in het bijzonder coronair lijden). In de vorige versie van de richtlijn werd bij deze patiënten een medicamenteuze behandeling nog niet aangeraden.
- Voor patiënten met *graad 2 en graad 3 hypertensie* of met *graad 1 hypertensie en hoog cardiovasculair risico* verandert er niets in de nieuwe versie van de richtlijn: zij dienen naast niet-medicamenteuze maatregelen onmiddellijk ook medicamenteuze behandeling te krijgen.

In eerste instantie streven naar een bloeddruk <140/90 mmHg bij iedereen; verder verlagen indien mogelijk bij de meeste patiënten

De nieuwe richtlijn behoudt een bloeddruk < 140/90 mmHg als eerste doel van de behandeling. Er wordt nu wel aan toegevoegd dat bij de meeste patiënten, indien de behandeling goed verdragen wordt, gestreefd zou moeten worden naar een systolische bloeddruk van 130-139 mmHg, ook bij ouderen (65+ en zelfs 80+). Bij personen jonger dan 65 jaar is het streefcijfer zelfs een systolische bloeddruk van 120-

129 mmHg (met uitzondering van patiënten met chronische nierinsufficiëntie, voor wie de streefwaarde 130-139 mmHg blijft). Voor de diastolische bloeddruk wordt een streefwaarde van 70-79 mmHg vooropgesteld.

Combinatiepreparaten als initiële medicamenteuze behandeling

In de vorige versie van de ESC-richtlijn werd bij hypertensie een “stepped care”-strategie voorgesteld: initiële monotherapie in lage dosis en associëren van een tweede antihypertensivum in lage dosis bij onvoldoende effect. In de nieuwe versie van de richtlijn wordt nu een initiële combinatietherapie voor de meeste patiënten aanbevolen. Deze bestaat volgens de richtlijn bij voorkeur uit een vaste associatie van een RAS-remmer (ACE-inhibitor of sartaan) + een diureticum of calciumantagonist. Een uitzondering wordt gemaakt voor (1) personen met graad 1 hypertensie en laag cardiovasculair risico en een systolische bloeddruk onder 150 mmHg, (2) kwetsbare ouderen en (3) personen met een hoognormale bloeddruk en zeer hoog cardiovasculair risico: bij hen wordt nog monotherapie aangeraden, zonder duidelijke voorkeur voor een bepaalde geneesmiddelenklasse.

De auteurs van de ESC/ESH-richtlijn motiveren die belangrijke omslag vooral vanuit de vaststelling dat met de huidige behandelingsstrategie voor hypertensie er bij veel patiënten onvoldoende bloeddrukcontrole wordt bekomen. De auteurs stellen ook dat initiële combinatietherapie in meerdere studies veilig en goed verdragen bleek. Bij onvoldoende effect van combinatiebehandeling wordt overschakelen op tritherapie (RAS-remmer + calciumantagonist + diureticum) in vaste associatie aanbevolen.

Enkele commentaren bij de herziene ESC-hypertensierichtlijn

Het BCFI is van mening dat in deze nieuwe Europese hypertensierichtlijn, net zoals in de recentste Amerikaanse hypertensierichtlijn (zie Folia maart 2018), niet alle elementen op voldoende evidentie zijn gebaseerd en dat bij het toepassen van de richtlijn de individuele patiënt niet uit het oog mag worden verloren.

- De *aanpassing van de grenswaarden* voor medicamenteuze behandeling voor bepaalde patiëntengroepen berust op gegevens afkomstig uit meta-analyses, waarvan de methodologie en de criteria voor selectie van de geïncludeerde studies niet steeds duidelijk en voor discussie vatbaar zijn, of uit niet steeds op voorhand gespecificeerde subgroepanalyses. Niet zelden komen deze patiëntengroepen slechts gedeeltelijk overeen met de patiëntengroepen waarvoor de aanbevelingen worden opgesteld.
- De aanbeveling om ook bij *patiënten met hoognormale bloeddruk en zeer hoog cardiovasculair risico* medicamenteuze behandeling te overwegen, berust op een meta-analyse waarin het overgrote deel van de patiënten coronair lijden had en dus reeds voor aanvang van deze studies met beta-blokkers en/of calciumantagonisten behandeld werd. Het is niet correct deze patiënten te beschouwen als representatief voor de hele groep patiënten met hoognormale bloeddruk en hoog cardiovasculair risico (zonder coronair lijden en/of behandeling met antihypertensiva)³.
- De discussie omtrent de *streefwaarden bij behandeling* lijkt sterk gekleurd door de resultaten van de grote SPRINT-studie (zie Folia februari 2016). Deze studie includeerde een zeer geselecteerde populatie, waarvan een belangrijk deel van de patiënten reeds voor de studie behandeld werd voor hypertensie. Er werd een voordeel voor intensieve bloeddrukcontrole ten opzichte van minder strikte bloeddrukcontrole aangetoond op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar dit ten koste van een significant toegenomen risico op ongewenste effecten. In deze studie werd ook gebruik gemaakt van een in de praktijk weinig reproduceerbare methode van bloeddrukmeting, wat de interpretatie van de bloeddrukwaarden in deze studie bemoeilijkt. Hoewel de ESC-auteurs zich bewust zijn van deze beperkingen, baseren ze zich voor het bepalen van de nieuwe streefwaarden voor behandeling toch op twee meta-analyses, die beiden de SPRINT-studie reeds includeren en tot de conclusie komen dat striktere bloeddrukcontrole gepaard gaat met significante daling van de belangrijkste cardiovasculaire uitkomstmaten (morbiditeit en mortaliteit). Of de resultaten van deze meta-analyses overeind blijven zonder de resultaten van de SPRINT-studie is onzeker; bovendien includeerde één van deze meta-analyses ook studies waarin antihypertensiva onderzocht werden voor

andere indicaties dan hypertensie³.

- Bovenstaande opmerkingen gelden eveneens voor de *aanbevelingen rond de behandeling van ouderen*. De beslissing om de grenswaarden voor behandeling bij ouderen aan te passen, berust louter op het feit dat in heel wat studies bij patiënten met graad 1 hypertensie ouderen waren geïncludeerd en niet op studies of subgroepanalyses specifiek in deze doelgroep. Voor de wijziging van de streefwaarden bij behandeling bij ouderen baseert men zich voornamelijk op een geprespecificeerde subgroepanalyse van ouderen (75+) uit de SPRINT-studie, die ook in deze subgroep de resultaten van de studie bevestigt.
- De *therapietrouw* en de *opvolging van de ingestelde antihypertensieve behandeling* kunnen inderdaad wellicht beter. Of dit betekent dat de huidige behandlungsstrategie verlaten moet worden valt te betwijfelen en is niet bewezen. Daarnaast wordt zonder onderbouwing gesteld dat monotherapie voor de meeste patiënten onvoldoende is om de (bijgestelde) streefdoelen te halen. Nochtans werd in eerdere versies van de richtlijn (tot in 2007)⁴ gesteld dat ongeveer 30-50% van de patiënten erin slaagt de (toenmalige) streefdoelen van 140/90 mmHg te bereiken met monotherapie⁵. Gezien de beschikbare medicatie grotendeels ongewijzigd is de voorbije 10 jaar, mogen we er dus vanuit gaan dat dit voor een substantieel deel van de hypertensiepatiënten nog steeds geldt. “Stepped care”, met initiële monotherapie en toevoegen van een tweede antihypertensivum voor zij die de streefwaarden niet halen of bij wie verdere daling van de bloeddruk aangewezen is, lijkt nog steeds een logische aanpak. Extra inspanningen om de terapietrouw te verhogen en een goede opvolging van de behandeling kunnen de slaagkans van deze behandlungsstrategie verhogen zonder daarom een grote groep patiënten bloot te stellen aan de extra ongewenste effecten van combinatietherapie, die in deze richtlijn toch geminimaliseerd worden.
- De auteurs van de richtlijn geven zelf toe dat er geen enkele gerandomiseerde studie met harde eindpunten bestaat die *initiële combinatietherapie* vergelijkt met monotherapie. Ze menen echter dat er voldoende gegevens uit grote observationele studies en studies met intermediaire eindpunten (bloeddrukdaling) zijn om deze strategie nu aan te raden. Het BCFI is van mening dat, in afwezigheid van gegevens uit gerandomiseerde studies, de aangehaalde evidentie onvoldoende is om voor de meeste patiënten initiële combinatietherapie te verkiezen.
- Ook de expliciete *keuze voor de combinatie van een RAS-remmer met een calciumantagonist of diureticum* is onvoldoende door evidentie onderbouwd. Zoals het literatuuroverzicht bij de richtlijn aantoont, hebben ook andere combinaties hun werkzaamheid bewezen in placebogecontroleerde studies en laten de huidige beschikbare resultaten uit direct vergelijkende studies niet toe een bepaalde combinatie als eerste keuze naar voor te schuiven.
- *Vaste associaties* bevorderen wellicht de terapietrouw en hebben hun plaats in de behandeling van hypertensie bij patiënten op een stabiele dosis van meerdere antihypertensiva. Het BCFI is van oordeel dat vaste associaties bij de opstart van behandeling minder geschikt zijn omdat bij een slecht verdragen starttherapie met een combinatiepreparaat het vaak moeilijk is uit te maken welke component verantwoordelijk is en wat dan wel als alternatief gegeven kan worden. Daarnaast bemoeilijkt het gebruik van een vaste associatie (tijdelijke) dosisaanpassingen van de individuele bestanddelen.

De auteurs lijken onvoldoende rekening te houden met de verschillen tussen de populaties in eerste en tweede of derde lijn. Voor de meeste patiënten in de tweede of derde lijn zal monotherapie inderdaad onvoldoende blijken om de bloeddruk onder controle te krijgen, maar in de eerste lijn (meer ongecompliceerde hypertensie, lagere aanvangsbloeddrukken) zal toch een belangrijk deel van de patiënten nog in aanmerking komen voor monotherapie. Vele patiënten in de eerste lijn bekomen adequate bloeddrukcontrole met monotherapie of zelfs met louter niet-medicamenteuze maatregelen en worden zelden doorverwezen naar de tweede of derde lijn.

Specifieke bronnen

1 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Via <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)

2 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.000000000000065>

3 Neue Europäische Hypertonie-Leitlinie: Klassifikation, Behandlungsbeginn, Zielwerte. *Arznei-telegramm* 2018; 49: 82-3.

4 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187. doi:

10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

5 Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single drug therapy for hypertension in men. *N Engl J Med* 1993; 328:914-21. doi:

10.1056/NEJM199304013281303

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.