

Hypertensie die slecht op behandeling reageert

INLEIDING

Maar liefst 65% van de patiënten met hypertensie bereikt niet de streefwaarde van een bloeddruk < 140/90 mmHg. Niet altijd is er dan sprake van therapieresistente hypertensie. Uit recent onderzoek blijkt dat van de naar het UMC Utrecht verwezen patiënten met een slecht te reguleren bloeddruk maar 33% daadwerkelijk therapieresistente hypertensie had. Bij de overige patiënten bleek ongeveer eenderde bij een 24-uursbloeddrukmeting een voldoende gereguleerde bloeddruk te hebben, eventueel na aanpassen van de medicatie. Bij ongeveer 10% was er sprake van een secundaire oorzaak en bij enkelen konden de onderzoekers gebrekkige therapietrouw met voldoende zekerheid vaststellen.¹

In dit artikel gaan we in op de mogelijke oorzaken van hypertensie die slecht op behandeling reageert en reiken we huisartsen handvatten aan, onder andere in de vorm van nieuwe, niet-farmacologische behandelingen.

OORZAKEN

Hypertensie die slecht op behandeling reageert, is niet per definitie therapieresistente hypertensie. De diagnose therapieresistente hypertensie kan men pas stellen als 1) met zekerheid is vastgesteld dat de patiënt de medicatie adequaat neemt (met andere woorden, therapietrouw is); 2) wittejassenhypertensie is uitgesloten en 3) er geen sprake is van secundaire oorzaken voor de hypertensie.

Zowel in de huisartsenpraktijk als in het ziekenhuis is therapieontrouw lastig vast te stellen. Een belangrijke oorzaak van therapieontrouw bij hypertensie is dat de patiënt veelal

geen hinder ervaart van de hypertensie, ook niet als hij of zij de medicatie af en toe niet slikt. Voor het vaststellen van therapieontrouw bestaan vragenlijsten over medicatiegebruik, makkelijk toe te passen en goedkoop. Dit is een subjectieve methode om de therapietrouw te monitoren. Betrouwbaarder, maar duurder en ingewikkelder, is het meten van spiegels van medicatie (metabolieten) in het bloed of de urine.

Huisartsen kunnen screenen op secundaire oorzaken. Een van de meestvoorkomende secundaire oorzaken is primair hyperaldosteronisme. Onder patiënten die naar het UMC Utrecht waren verwezen vanwege een slecht te reguleren bloeddruk kwam dit bij 11% voor.¹ De diagnostiek van hyperaldosteronisme is bewerkelijk. Bloedafname en bepaling voor renine en aldosteron moeten onder zeer gestandaardiseerde condities plaatsvinden. Bij vermoeden van hyperaldosteronisme kan de huisarts de patiënt doorsturen naar een internist met hypertensie als aandachtsgebied.

Een vaak vergeten bijkomende oorzaak van hypertensie is een hoge zoutinname. Deze kan men vaststellen aan de hand van de natriumuitscheiding in de urine in een 24-uursportie. In het UMC Utrecht bleek dat bij patiënten met een slecht te reguleren hypertensie de gemiddelde inname van zout ongeveer 1,2 gram hoger ligt dan het landelijk gemiddelde van 8,8 gram/dag. Andere secundaire oorzaken van hypertensie zijn: nierarteriestenose, het obstructieve slaapapnoesyndroom, gevorderde chronische nierschade, pseudohyperaldosteronisme, coarctatio aortae, hypothyreoïdie, primaire hyperparathyreoïdie, het syndroom van Cushing en het feochromocytoom.

Een wittejasseneffect kan men aantonen door aanvullend 30 minuten non-invasieve bloeddrukmetingen, thuisbloeddrukmetingen en/of 24-uursbloeddrukmetingen te verrichten.

Samenvatting

De Jager RL, Rutten FH, Bots ML, Spiering W, Blankestijn PJ. Hypertensie die slecht op behandeling reageert. Huisarts Wet 2016;59(1):24-6.

Maar liefst 65% van de patiënten met hypertensie bereikt niet de streefwaarde van een spreekkamerbloeddruk < 140/90 mmHg. Een patiënt heeft pas daadwerkelijk therapieresistente hypertensie als andere oorzaken van een slecht gereguleerde bloeddruk zijn uitgesloten, waaronder therapieontrouw, secundaire oorzaken en wittejassenhypertensie. Bij aanwijzingen voor een secundaire oorzaak, dan wel daadwerkelijk therapieresistente hypertensie, kan men de patiënt doorverwijzen naar een internist met hypertensie als aandachtsgebied. Daarnaast kan een deel van de groep patiënten met daadwerkelijk therapieresistente hypertensie baat hebben bij nieuwe, experimentele behandelingen, zoals renale denervatie of baroreflexactivatietherapie.

De kern

- Van de patiënten met hypertensie bereikt 65% niet de streefwaarde van een spreekkamerbloeddruk < 140/90 mmHg.
- Een patiënt heeft pas daadwerkelijk therapieresistente hypertensie als andere oorzaken van een slecht gereguleerde bloeddruk zijn uitgesloten.
- Therapieontrouw, secundaire oorzaken en wittejassenhypertensie zijn belangrijke oorzaken van hypertensie die slecht reageert op de standaardbehandeling.
- De huisarts kan screenen op therapieontrouw, secundaire oorzaken en wittejassenhypertensie.
- Een deel van de groep patiënten met daadwerkelijk therapieresistente hypertensie kan baat hebben bij nieuwe, experimentele behandelingen, zoals renale denervatie of baroreflexactivatietherapie.

UMC Utrecht, afdeling Nefrologie en Hypertensie, Renale denervatie onderzoeksteam, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht: R.L. de Jager, arts-onderzoeker nefrologie; dr. P.J. Blankestijn, internist-nefroloog; Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, UMC Utrecht: dr. F.H. Rutten, huisarts; prof. dr. M.L. Bots, arts-epidemioloog; Afdeling Vasculaire geneeskunde, UMC Utrecht: dr. W. Spiering, internist-vasculair geneeskundige • Correspondentie: r.l.dejager@umcutrecht.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Tabel Oorzaken, kenmerken en behandeling van hypertensie die slecht op behandeling reageert

Oorzaak	Klinische kenmerken	Behandeling
Therapieontrouw	Hoge hartfrequentie ondanks gebruik van een bètablokker en persisteren van oedeem van de onderbenen ondanks gebruik van een diureticum	Bespreken therapietrouw, vereenvoudigen inname door eenmaal daagse doseringen met combinatiepreparaten, via een weekdoos of baxterrol. Frequentere controles en regie bij patiënt laten.
Secundaire oorzaken	Zie richtlijn CVRM	Afhankelijk van de oorzaak een gerichte behandeling, veelal in de tweede lijn.
Wittejassenhypertensie	Wel hypertensie met spreekkamermetingen, maar niet met thuisbloeddrukmeting of 24-uursbloeddrukmeting	Antihypertensiva kunnen veelal verlaagd worden.
Therapieresistente hypertensie	Een systolische bloeddruk > 140 mmHg in de spreekkamer of een gemiddelde > 130 mmHg bij 24-uursbloeddrukmeting, ondanks gebruik van drie verschillende antihypertensiva in adequate doses. Secundaire hypertensie, therapieontrouw en wittejassenhypertensie zijn 'uitgesloten'.	Nadere diagnostiek naar de oorzaak. Behalve voor aanpassing van medicatie kan men kiezen voor een experimentele behandeling, zoals renale denervatie en baroreflexactivatietherapie.

Handvatten voor de huisarts

In de [tabel] staan handvatten voor de huisarts ten behoeve van de diagnostiek en behandelopties. Leefstijlaanpassingen zijn natuurlijk een goede start. Gewichtsafname, regelmatig lichamelijke activiteit, vermindering van de alcoholconsumptie en een daling van de zoutinname kunnen een meetbaar effect op de bloeddruk hebben.² Alleen deze aanpassingen zullen bij deze groep patiënten niet volstaan. Toevoegen van minder gebruikelijke middelen, zoals een aldosteronantagonist (bijvoorbeeld spironolacton) of een centraal werkende sympathicusblokker (bijvoorbeeld moxonidine), kunnen worden overwogen. De pathofysiologische gedachte is dat bij 'echte' therapieresistente hypertensie een overactief renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) en/of het sympathisch zenuwstelsel een rol speelt. Verschillende ziekenhuizen hebben specifieke poliklinieken of zorgpaden voor patiënten met moeilijk behandelbare hypertensie. De UMC's van Utrecht en Nijmegen zijn een traject aan het ontwikkelen waarbij de huisarts de diagnostiek en behandeling in nauwe samenwerking met de internist coördineert.

Daarnaast zijn er belangrijke nieuwe ontwikkelingen gaande op het gebied van de behandeling van daadwerkelijk therapieresistente hypertensie, waarvoor de huisarts kan doorverwijzen naar bijvoorbeeld het UMC Utrecht. Een gezamenlijk uitgangspunt van deze nieuwe behandelingen is sympathische hyperreactiviteit als belangrijke factor bij hypertensie.

Percutane renale denervatie

Renale denervatie betekent letterlijk 'ontzenuwen van de nieren'. De sympathische nierzenuwen liggen rondom de nierslagaders en spelen een cruciale rol bij het ontstaan en onderhouden van hypertensie.³ De procedure van percutane renale denervatie lijkt erg op een conventioneel angiogram van de nierarteriën, zoals die wordt uitgevoerd bij een dotterbehandeling. De onderzoeken die sinds 2009 zijn verschenen, laten een gemiddelde systolische bloeddrukdaling zien tussen de 6 en 30 mmHg. In 2014 liet een groot Amerikaans gerandomiseerd, sham-gecontroleerd onderzoek echter een neutraal effect zien: geen verschil in bloeddrukdaling na renale denervatie of na een (nep-)shamprocedure.⁴ Hoewel er methodolo-

gisch wel het een en ander op het onderzoek is aan te merken, is men terughoudender geworden met deze nog experimentele behandeling. Het is ook niet waarschijnlijk dat de behandeling bij alle hypertensiepatiënten zal werken. Tot op heden zijn er geen belangrijke bijwerkingen of bijeffecten gerapporteerd. Onderzoek concentreert zich op het beter definiëren van patiëntengroepen die mogelijk baat hebben bij deze behandeling en het nog verder verbeteren van de renale denervatietechnologie en -procedure. Er loopt momenteel een vanuit het UMC Utrecht gecoördineerd nationaal gerandomiseerd multicenter-onderzoek (het Sympathy-onderzoek; www.sympathy.nu), waarbij men onderzoekt welk effect renale denervatie heeft op de bloeddruk bij bepaalde subgroepen, waaronder patiëntengroepen met een verminderde nierfunctie.

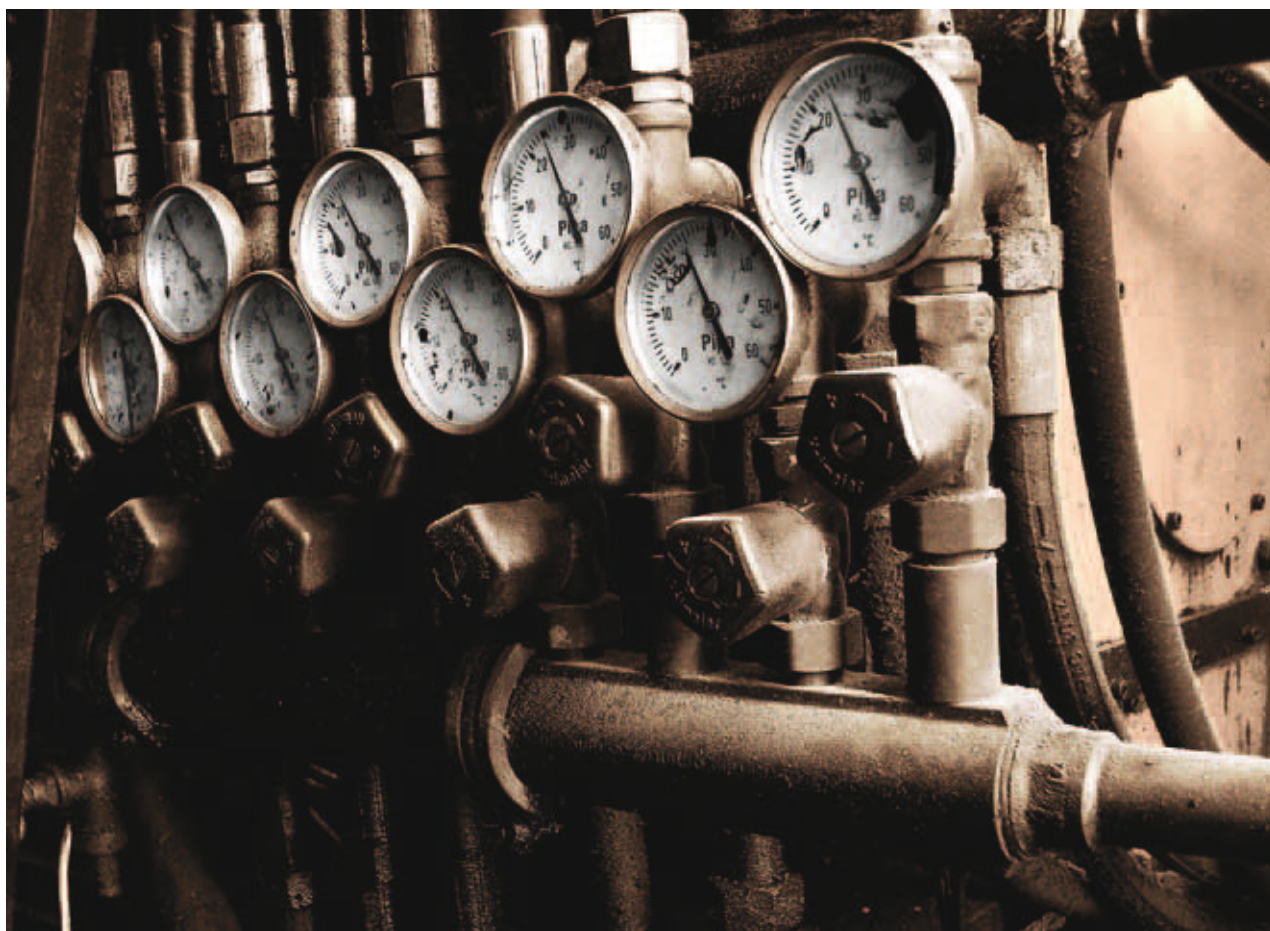
Baroreflexactivatietherapie

Baroreflexactivatietherapie is een behandeling die de baroreceptorreflex moet activeren. De baroreceptoren in de carotiden signaleren een verhoging van de bloeddruk in de carotiden. Vervolgens geven ze een signaal aan de hersenen af (de baroreflex), waardoor het sympathisch zenuwstelsel wordt onderdrukt en het parasympatisch zenuwstelsel wordt geactiveerd, en een daling van de bloeddruk optreedt. De patiënt krijgt chirurgisch onderhuids in de borst een apparaatje geplaatst dat op een pacemaker lijkt. Dat wordt vervolgens verbonden met een of twee elektroden die verbinding hebben met een of beide carotiden. De baroreceptor wordt door pulsgewijze stimulatie beïnvloed. In Maastricht heeft men de afgelopen 10 jaar ruim 40 van dergelijke behandelingen uitgevoerd. In 2011 vond men

Abstract

De Jager RL, Rutten FH, Bots ML, Spiering W, Blankestijn PJ. Treatment-resistant hypertension. Huisarts Wet 2016;59(1):24-6.

At least 65% of the patients with hypertension do not achieve the target blood pressure of < 140/90 mmHg. A patient is considered to have treatment-resistant hypertension if other causes of poorly controlled blood pressure have been excluded, such as non-adherence, secondary causes, and the white coat effect. If there is evidence of a secondary cause or treatment-resistant hypertension, the patient can be referred to a hypertension specialist. In addition, some patients with treatment-resistant hypertension may benefit from new, experimental treatments, such as renal denervation or baroreflex activation therapy.



bij een onderzoek bij 181 personen met een slecht gereguleerde hypertensie zes maanden na behandeling een gemiddelde systolische bloeddrukdaling van 16 mmHg. Een belangrijk nadeel van deze behandeling is dat bij ongeveer 14% van de patiënten complicaties optraden, zoals zenuwbeschadiging, en wond- en chirurgische complicaties.⁵ Sinds 2015 doet onder andere het UMC Utrecht ook onderzoek met baroreceptorstimulering als nieuwe hypertensiebehandeling.

BESCHOUWING

Hypertensie die slecht op behandeling reageert, kan verschillende oorzaken hebben: therapieontrouw, secundaire oorzaken en/of wittejassenhypertensie. Als deze oorzaken zijn uitgesloten, is pas daadwerkelijk sprake van therapieresistente hypertensie. Leefstijladviezen dragen bij aan de bloeddrukdaling, maar medicatie blijft voor deze populatie noodzakelijk. Patiënten bij wie mogelijk sprake is van secundaire oorzaken of therapieresistente hypertensie, kan men voor nadere evaluatie verwijzen naar een internist met hypertensie als aandachtsgebied. Deze patiënten komen mogelijk in aanmerking voor nieuwe, experimentele behandelingen.

CONCLUSIE

Bij maar 33% van de patiënten met slecht gereguleerde hypertensie is er daadwerkelijk sprake van therapieresistente hypertensie. Voordat men kan spreken van therapieresistente hypertensie moeten therapieontrouw, secundaire oorzaken en wittejassenhypertensie zijn uitgesloten. In geval van therapieresistente hypertensie kan men nieuwe, experimentele behandelingen overwegen wanneer optimalisatie van leefstijl en medicamenteuze behandeling onvoldoende effect hebben. Hierbij valt te denken aan renale denervatie en baroreflexactivatietherapie. ■

LITERATUUR

- 1 Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, Vonken EJ, Rookmaaker MB, Bots ML, et al. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens* 2013;31:1662-8.
- 2 NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:14-28.
- 3 Jager RL, Vink EE, Verloop WL, De Beus E, Bots ML, Blankestijn PJ. Renale denervatie bij therapieresistente hypertensie. De 'Sympathy'-studie en de 'Dutch renal denervation registry'-studie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013;157:A6530.
- 4 Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.
- 5 Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765-73.