



Farmacotherapeutisch Kompas

Antihypertensiva

1. Fysiologie

De bloeddruk wordt bepaald door het hartminuutvolume en de perifere weerstand. Via allerlei regelmechanismen (o.a. frank-starlingeffect, sympathicus-parasympathicus-systeem, renine-angiotensine-systeem (RAS), water-zouthomeostase) beïnvloeden de twee factoren elkaar zodanig, dat de bloeddruk onder normale omstandigheden binnen bepaalde grenzen blijft. Bij hoge bloeddruk is de normale regulatie verstoord.

2. Pathofysiologie

Tot een leeftijd van ten minste 75 jaar is er een relatie tussen de hoogte van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk en het risico op cardiovasculaire ziekte en sterfte beschreven. De risicoschattingen voor de systolische bloeddruk zijn per millimeter kwikdruk (mm Hg) iets hoger dan voor de diastolische druk.

3. Eigenschappen geneesmiddelen

Bij de medicamenteuze behandeling van verhoogde bloeddruk wordt gebruik gemaakt van de volgende aangrijpingspunten in de bloeddrukregulatie:

- De renale excretie van natriumionen. Verhoogde renale uitscheiding van natriumionen (en daarmee van water) leidt primair tot afname van de vulling van het extracellulaire compartiment, waardoor de arteriële bloeddruk daalt. Door chronische natriumonttrekking vermindert tevens de perifere vaatweerstand via een vooralsnog onopgehelderd mechanisme. Het antihypertensief effect van de thiazidediuretica op de lange duur wordt hieraan toegeschreven;
- Het sympathische zenuwstelsel, dat door het uitscheiden van endogene catecholaminen zorg draagt voor het handhaven van een bepaalde bloeddruk. De sympathicus kan op verschillende wijzen worden geremd, namelijk door:
 - blokkade van perifere α_1 en/of α_2 en/of β_1 adrenoceptoren: β -blokkers en α -blokkers;
 - centraal werkende middelen zoals clonidine, guanfacine, methyldopa en moxonidine. Deze leiden via centrale sympathicusstimulatie tot perifere sympathicusremming;
- Het renine-angiotensine-systeem (RAS). Onder invloed van bloeddrukverlaging, afname van het bloedvolume en natriumdepletie, scheiden de juxtaglomerulaire cellen in de nier, renine af. Geactiveerd renine in de bloedbaan veroorzaakt hydrolyse van angiotensinogeen tot angiotensine (AT) I, dat op zijn beurt door ACE wordt gehydrolyseerd tot AT II. Dit heeft zelf sterk vasoconstrictieve eigenschappen en induceert tevens het vrijkomen van aldosteron uit de bijnierschors, waardoor bloeddrukstijging en natrium- en waterretentie optreden. Naast het systemische RAS speelt mogelijk ook het lokale RAS (in de vaatwand) een belangrijke rol. Remming van het ACE en/of blokkade van de AT II (type-1)-receptor hebben bloeddrukdaling tot gevolg;
- De tonus van het vasculaire gladde spierweefsel, die direct – onafhankelijk van het sympathische systeem – de vaatdiameter kan beïnvloeden. Middelen die hierop inwerken verlagen resp. de perifere weerstand en de arteriële bloeddruk: calciumantagonisten en arteriële vaatverwijders (o.a. diazoxide, (di)hydralazine en minoxidil).

4. Indicaties

Behandeling wordt gestart afhankelijk van de grootte van het cardiovasculaire risico en van de hoogte van vooral de systolische bloeddruk. Zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zijn onafhankelijke voorspellers van CVA en overlijden door

coronaire ziekten. Omdat er een continue relatie is tussen de hoogte van de bloeddruk en de grootte van het cardiovasculaire risico is het lastig om afkappunten te hanteren voor het wel of niet starten van bloeddrukverlagende medicatie. Bovendien zijn ook andere factoren van belang. Dit wordt afgewogen in de bepaling van het cardiovasculaire risico, waarbij zowel de bloeddruk als bijkomende belangrijke factoren zijn meegenomen. Zie voor de bespreking van mogelijke risicofactoren Tractus circulatorius. Bij ouderen met een leeftijd van > 85 jaar is niet bekend of antihypertensieve therapie nuttig is.

5. Behandelingscriteria

Met alle groepen geneesmiddelen (thiazidediuretica, β -blokkers, ACE-remmers, AT_1 -antagonisten en calciumantagonisten) is in grote, gerandomiseerde onderzoeken aangetoond dat zij een risicoreductie van morbiditeit en mortaliteit geven. Belangrijk voor de uitkomst is het consequent streven naar een zo goed mogelijke instelling van de bloeddruk. De CBO-richtlijn hanteert een streefwaarde van < 140 mm Hg systolisch. Vaak is hiervoor een combinatie van geneesmiddelen nodig. Controles blijven nodig om staken van de therapie door de patiënt te voorkomen. Het is mogelijk dat ouderen de streefwaarde niet goed verdragen door bijvoorbeeld het optreden van orthostatische hypotensie.

Type en achtergrond van de verhoogde bloeddruk

In de huisartsenpraktijk gaat het in 95% van de gevallen om *primaire verhoogde bloeddruk* ofwel *essentiële hypertensie* en bij 5% om *secundaire verhoogde bloeddruk* ofwel *secundaire hypertensie*.

Voor het behandelen is het in de praktijk zinvol bij verhoogde bloeddruk onderscheid te maken tussen vier groepen:

- *Secundair verhoogde bloeddruk*. Men spreekt hiervan als voor de verhoogde bloeddruk een oorzaak bekend is. Voorbeelden zijn: renovasculaire (nierarteriestenose) en renoparenchymateuze hypertensie, bloeddrukverhoging ten gevolge van oorzaken in de bijnier (feochromocytoom, primair hyperaldosteronisme, Cushing syndroom). Bij een vermoeden van secundaire hypertensie door de huisarts is verwijzing naar de specialist nodig: de achterliggende oorzaak vereist gericht onderzoek en specifieke therapie (veelal operatieve of radiologische interventie). Het is van belang dat de huisarts (via anamnese, lichamelijk onderzoek en bepaling van elektrolyten en de nierfunctie) deze groep patiënten onderscheidt van de grote groep met primaire (essentiële) hypertensie. Hierbij moet ook aandacht worden geschonken aan gebruik van medicatie die bloeddrukverhogend kan werken (zoals NSAID's) en de inname van veel drop of zoethout (thee);
- *Hypertensieve crises*. Hier zijn er, door de in korte tijd ontstane zeer hoge bloeddruk, directe bedreigingen voor diverse orgaanfuncties zoals ogen, hersenen, hart en vaten, nieren. Men maakt onderscheid tussen *hypertensieve 'emergencies'* met acute en/of progressieve tekenen van orgaanschade of *hypertensieve 'urgencies'* zonder ernstige symptomen of progressieve orgaanschade. Doel van de behandeling van patiënten met een hypertensieve crisis is het voorkómen of beperken van orgaanschade. Aangezien de cerebrale autoregulatie verstoord is, dient de bloeddruk in de eerste fase van de behandeling met niet meer dan 20–25% te dalen. Bij de hypertensieve 'urgencies' kan met orale behandeling worden gestart. Afhankelijk van de onderliggende pathofysiologie en ervaring wordt een ACE-remmer of labetalol ingezet. Labetalol geeft in tegenstelling tot bijvoorbeeld atenolol geen afname van het hartminuutvolume. Verder ontstaat bij een β -blokker als atenolol pas na circa twaalf uur een maximaal bloeddrukverlagend effect. Eventueel kan nifedipine retard worden gebruikt, maar deze geeft een reflextachycardie. Laatste keus is minoxidil vanwege de reflextachycardie, waardoor het gecombineerd moet worden met een β -blokker. Bij vermoeden van een renovasculaire hypertensie is terughoudendheid geboden met ACE-remmers en dient overleg met de specialist plaats te vinden. Bij hypertensieve 'emergencies' is snelle, meestal intraveneuze behandeling aangewezen op een bewaakte ziekenhuisafdeling. De keuze van het geneesmiddel is ook hier afhankelijk van de onderliggende pathofysiologie en de ervaring. Gekozen kan worden uit (di)hydralazine, enalapril, fentolamine, ketanserine, labetalol, nitroglycerine en nitroprusside;
- *Verhoogde bloeddruk met tekenen van orgaanschade of afwijkingen door cardiovasculaire aandoeningen*. In deze groep met (aanwijzingen voor) orgaanschade gaat het om patiënten met linkerventrikelhypertrofie, een

voorgeschiedenis van CVA, angina pectoris, myocardinfarct, perifere vaatafwijkingen en vaatafwijkingen in ogen en nieren. De patiënt kan klachten hebben zoals hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, problemen met zien. Een directe relatie van dergelijke klachten met de verhoogde bloeddruk is niet zeker. Bij een verhoogde bloeddruk met tekenen van orgaanschade, al dan niet na aanvullend onderzoek (ecg, echo en nierfunctieonderzoek), is altijd behandeling aangewezen (secundaire preventie);

- *Verhoogde bloeddruk zonder afwijkingen of klachten* (essentiële of primaire hypertensie). Deze verreweg grootste groep patiënten heeft – hoewel er een disfunctie kan bestaan op (endotheel)cellenniveau – geen klachten of anatomische afwijkingen. Hiermee is de achtergrond voor een eventuele behandeling van geheel andere aard dan bij de eerste drie groepen. In de eerste drie groepen zijn er duidelijke afwijkingen en/of klachten en is behandeling zonder meer aangewezen; eventuele bijwerkingen moeten – als het niet anders kan – worden geaccepteerd. Omdat bij deze vierde groep de onbehandelde patiënt geen enkele klacht of afwijking heeft, spelen bijwerkingen een grotere rol, tenzij bij een groot risico van hart- en vaatziekten. De patiënt heeft op grond van een verhoogde bloeddruk een groter risico. De grootte van dit risico is maar ten dele afhankelijk van de hoogte van de bloeddruk, de aanwezigheid van andere risicofactoren is soms van grotere invloed. Zie voor de bespreking van de risicofactoren de inleiding Tractus circulatorius.

Tabel 1: **Therapie bij specifieke patiëntengroepen**

Patiëntengroep	Eerste keus	Alternatief	Streefwaarde lager dan (mm Hg) <i>systolisch</i>
boven 60 jaar	thiazide	calciumantagonist	140
diabetes mellitus	ACE-remmer	thiazide of β -blokker	140
vochtretentie of hartfalen	thiazide	ACE-remmer	140
angina pectoris of palpitaties	β -blokker	calciumantagonist	140
chronische nierziekte	ACE-remmer	thiazide	130
negroïde ras	thiazide	calciumantagonist	130
zwangerschap	labetalol	methyldopa nifedipine ketanserine	

¹zwangerschapshypertensie

²pre-existente hypertensie

6. Behandeling

6.1 Niet-medicamenteus

In eerste instantie is bij verhoogde bloeddruk niet-medicamenteuze behandeling aangewezen. Dit betekent:

- Stoppen met roken. Voor een rokende patiënt met lichte hypertensie is het voor wat betreft het cardiovasculair risico waarschijnlijk effectiever te stoppen met roken dan te blijven roken en op medicamenteuze wijze de bloeddruk te verlagen;
- In geval van diabetes mellitus dient deze te worden behandeld;
- Leefstijladviezen zoals vermindering van overmatig alcoholgebruik, beperking van natriumname en verhoging van kaliumname, oppassen voor overmatig drop- en zoethoutgebruik (o.a. in zoethoutthee), stimulering van lichaamsbeweging en vermindering van overgewicht kunnen de bloeddruk verlagen. Gebruik van een of twee alcoholische consumpties per dag geeft echter een kleiner risico van coronaire hartziekte dan geheelonthouden. Men dient te streven naar een dagelijks NaCl-gebruik van ten hoogste 6 gram (100 mmol Na⁺); dit is een halvering van de gemiddelde zoutname in ons land. Dit kan worden bereikt door geen zout te gebruiken bij het bereiden van maaltijden en geen fabrieksmatig bereide voedingsmiddelen te gebruiken. Verschuiving van het voedingspatroon naar meer plantaardige voedingsmiddelen (verse groente en fruit) die arm zijn aan natrium en rijk aan kalium en vermindering van dierlijke voedingsmiddelen die door de bewerking behalve vetten ook vaak veel natrium bevatten, is gunstig. Bij

overgewicht heeft gewichtsvermindering een gunstig effect op de verhoogde bloeddruk (tot een BMI van 20–25). Regelmatig intensieve lichamelijke inspanning (zoals wandelen, fietsen, hardlopen) heeft naast een bloeddrukverlagend effect tevens een gunstige invloed op het 'high density lipoproteïne'-(HDL-)cholesterolgehalte en op de prognose bij hypertensiepatiënten.

6.2 Medicamenteus

Als door niet-medicamenteuze aanpak de bloeddruk onvoldoende daalt, komt medicamenteuze behandeling in aanmerking. Er zijn dan vijf groepen middelen die in overweging kunnen worden genomen: thiazidediuretica, β -blokkers, ACE-remmers, AT_1 -antagonisten en calciumantagonisten. Van de calciumantagonisten komen alleen die met een geleidelijk intredende en lang aanhoudende werking in aanmerking. Onlangs is de renineremmer aliskiren geregistreerd voor essentiële hypertensie. Omdat van aliskiren, in tegenstelling tot de ACE-remmers en de AT_1 -antagonisten, nog geen onderzoeksgegevens op harde eindpunten beschikbaar zijn, wordt aliskiren hier niet verder behandeld. Zie voor meer informatie (Renineremmers en aliskiren). Voor al deze groepen, is in goed uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek van aanzienlijke omvang, een gunstig effect aangetoond op harde eindpunten bij hypertensie zonder comorbiditeit. Met de diuretica en β -blokkers bestaat veel en langdurige ervaring (veiligheid) en hiervan is de prijs veel gunstiger dan van de andere geneesmiddelengroepen (zie Diuretica en Bèta-receptorblokkerende sympathicolitica). De laatste tijd zijn ook meer onderzoeksgegevens beschikbaar gekomen over de effectiviteit van ACE-remmers en calciumantagonisten; zie ACE-remmers en Calciumantagonisten. Van calciumantagonisten zijn de uitkomsten echter niet eenduidig, waardoor er niet van een groepseffect kan worden uitgegaan. Van de kortwerkende calciumantagonisten zijn er aanwijzingen dat ze de mortaliteit kunnen doen toenemen. Binnen de calciumantagonisten gaat de voorkeur daarom uit naar een dihydropyridinederivaat met een geleidelijk intredende en lang aanhoudende werking.

Keuze van medicamenteuze behandeling

Voorkeuren bij specifieke patiëntengroepen en eventuele comorbiditeit (zie ook Therapie bij specifieke patiëntengroepen).

Ouderen

β -Blokkers zijn in onderzoeken minder effectief gebleken bij ouderen dan thiazidediuretica (zie Ouderen). Verder waren in twee studies calciumantagonisten effectief bij ouderen. In de Syst-Eur had nitrendipine bij ouderen boven zestig jaar een gunstig effect op het verminderen van het optreden van CVA ten opzichte van een placebo. En in de STOP-2-studie waren felodipine en isradipine bij ouderen (70–84 jaar) niet significant verschillend in hun effect op mortaliteit en/of morbiditeit ten opzichte van β -blokkers en/of diuretica; zie Calciumantagonisten.

Diabetes mellitus

Behandeling van hypertensie vertraagt de progressie van diabetische nefropathie. Antihypertensiva kunnen bij insulineafhankelijke diabetes mellitus micro-albuminurie doen afnemen. Effectieve bloeddrukverlaging zelf is waarschijnlijk belangrijker dan het middel waarmee dit gebeurt. De achteruitgang van de nierfunctie lijkt het geringst bij waarden rond 130/80 mm Hg. Bij hypertensie met diabetes mellitus is er voorkeur voor ACE-remmers. ACE-remmers en AT_1 -antagonisten geven een betere bescherming tegen het nierfunctieverlies dan andere antihypertensiva (zie ACE-remmers) en hebben de voorkeur bij proteïnurie. Echter als er geen sprake is van proteïnurie is een selectieve β -blokker bij diabetes mellitus ook een goede keus: in een onderzoek bij diabetes mellitus type 2 was er geen verschil tussen atenolol en de ACE-remmer captopril in cardiovasculaire gebeurtenissen.

Bij normotensie kan microalbuminurie bij diabetes mellitus type 2 een indicatie zijn voor ACE-remmers. Als het niet lukt de bloeddruk tot de streefwaarden te verlagen is terugdringen van eventueel urine-albumineverlies het belangrijkste doel. Men dient er rekening mee te houden dat ACE-remmers hypoglykemie kunnen veroorzaken, met name bij patiënten met een goede glykemische controle. Thiazidediuretica en β -blokkers hebben beide een gering hyperglykemisch effect. In de praktijk blijkt dit niet te leiden tot een toename van de incidentie van diabetes. Theoretisch kunnen β -blokkers de symptomen van hypoglykemie maskeren; in de praktijk blijken selectieve β -blokkers bij diabetes mellitus weinig problemen op te leveren.

Thiaziden vormen een alternatief voor ACE-remmers omdat ook bij diabetici is aangetoond dat ze het optreden van hart- en vaatziekten reduceren; er is minder 'evidence' dat ze, zoals ACE-remmers, bij diabetespatiënten met en zonder hypertensie de ontwikkeling van nierinsufficiëntie vertragen.

Er zijn van sommige dihydropyridinecalciumantagonisten (amlodipine, langwerkend nisoldipine) aanwijzingen dat bij behandeling van diabetes mellitus type 2 het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen groter is dan bij behandeling met ACE-remmers. Daarom worden calciumantagonisten als initiële of monotherapie afgeraden. Anderzijds werden in een grote RCT in de subgroep met diabetes mellitus goede resultaten geboekt met nitrendipine.

Hartfalen

Bij dreigend hartfalen zijn diltiazem en verapamil gecontra-indiceerd en kunnen β -blokkers onder strikte voorwaarden, meestal toegevoegd aan andere medicamenten en met grote voorzichtigheid, worden toegepast. Behandeling van hoge bloeddruk vermindert de kans op hartfalen. Van diuretica en β -blokkers is dit in meerdere grote interventieonderzoeken aangetoond. Van ACE-remmers en AT_1 -antagonisten is dit minder sterk aangetoond. Calciumantagonisten zoals nifedipine kunnen een bestaande decompensatie verergeren en moeten daarom niet worden toegepast. Met zowel diuretica, ACE-remmers als enkele AT_1 -antagonisten is sprake van een gunstig effect op hartfalen; zie Hartfalen. Als diureticum gaat bij matig tot ernstig hartfalen en bij nierinsufficiëntie de voorkeur uit naar een lisdiureticum.

Angina pectoris

Inspanninggebonden angineuze klachten worden zowel door β -blokkers als door calciumantagonisten gunstig beïnvloed. Calciumantagonisten zijn van voordeel bij coronaire spasmen. In alle andere gevallen hebben de β -blokkers de voorkeur, omdat ze bij hartschade effectief de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kunnen verlagen.

Chronische nierziekten

Bij chronische nierziekten wordt de verhoogde bloeddruk voor een groot deel veroorzaakt door water- en zoutretentie. Natriumbeperking (< 100 mmol/dag) is nodig om met een antihypertensivum voldoende bloeddrukverlaging te bereiken. ACE-remmers en AT_1 -antagonisten hebben de voorkeur vanwege hun bewezen renoprotectieve effect bij nierlijden met eiwitverlies. Bij nierlijden zonder eiwitverlies is geen verschil in renoprotectief effect tussen de diverse antihypertensiva aangetoond. Zie Therapie bij specifieke patiëntengroepen.

Negroïde ras

Bij het negroïde ras maar ook bij Afro-Europeanen, komt verhoogde bloeddruk tweemaal zo vaak voor als bij blanken. De verhoogde bloeddruk ontstaat op lagere leeftijd en leidt tot meer cardiovasculaire complicaties. Kenmerkend is een toegenomen intravasculair volume bij lage reninwaarden. Er zijn aanwijzingen dat bij negroïde patiënten diuretica en calciumantagonisten een grotere bloeddrukverlagende werking hebben dan β -blokkers, ACE-remmers en AT_1 -antagonisten. Is tevens sprake van een hypertensieve nierziekte, dan is een combinatie van een ACE-remmer met een thiazide-diureticum eerste keus.

Astma/COPD

Bij astma/COPD zijn met name de niet-selectieve β -blokkers gecontra-indiceerd; ook de selectieve kunnen in hogere doseringen een negatieve invloed hebben. De eerste keus is een diureticum en pas daarna een calciumantagonist. Een ACE-remmer is minder voor de hand liggend gezien de bijwerking droge hoest.

Rokers

Bij rokers heeft een niet-selectieve β -blokker ter behandeling van milde hypertensie geen effect. (Dit zou te maken kunnen hebben met het pressor-effect van hoge concentraties catecholaminen bij rokers die een niet-selectieve β -blokker gebruiken.) Als eerste keus kan men uitkomen met een diureticum of met een selectieve β -blokker.

Acuut CVA

In de acute fase na een CVA is voorzichtigheid met bloeddrukverlaging geboden, vooral bij een stenose van de arteria carotis, omdat in deze periode de relatie tussen bloeddrukverlaging en sterfte onduidelijk is. Alleen bij een erg hoge bloeddruk of bij risico's zoals van een myocardinfarct, intracerebrale bloeding of trombolyse kan het

gewenst zijn de bloeddruk te verlagen. Hierbij worden aangepaste streefwaarden aangehouden: bij trombolysen: 185/110, bij bloedig CVA: 180/105 en bij ischemisch CVA: 230/130 mm Hg. Na een doorgemaakt CVA heeft 70–80% een verhoogde bloeddruk die meestal binnen vier tot zeven dagen terugkeert naar de uitgangswaarde. De keuze van het middel is identiek als bij andere patiënten met comorbiditeit.

Zwangerschap:

Zie Zwangerschap/Lactatie.

Behandelschema

Zoals eerder opgemerkt wordt de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij voorkeur gestart met een diureticum of een selectieve β -blokker. Dat een lage dosering thiazidediureticum een goede eerste keus is wordt ondersteund door de uitkomsten van de ALLHAT-studie. Helaas had deze grote studie geen β -blokker arm.

Bij onvoldoende effect van een bepaald middel gaat de voorkeur uit naar combinatie van twee middelen. Combinatie van een thiazidediureticum met een β -blokker in lage doses heeft de voorkeur boven het verhogen van de dosering van een van de monopreparaten. Het bloeddrukverlagend effect is groter en gaat gepaard met minder bijwerkingen, dan ieder van die middelen afzonderlijk in een hoge dosering. De dosis-werkingscurve van alle antihypertensiva is vrij vlak, waardoor ophogen van de dosis weinig extra effect sorteert met wel meer kans op bijwerkingen.

In geval van comorbiditeit en bij specifieke patiëntengroepen komen ook ACE-remmers (en bij teveel bijwerkingen AT_1 -antagonisten) en als alternatief calciumantagonisten met

een geleidelijk intredende en lang aanhoudende werking voor een initiële therapie in aanmerking (zie Therapie bij specifieke patiëntengroepen). Als met de begintherapie onvoldoende resultaat wordt bereikt, blijkt dat door toevoeging van een thiazidediureticum resp. β -blokker aan de bestaande medicatie in een aanzienlijk deel van de gevallen voldoende bloeddrukdaling wordt bewerkstelligd. Het is niet aan te raden bij iemand die een diureticum gebruikt, direct een ACE-remmer toe te voegen; het diureticumgebruik moet worden gestopt voordat met de ACE-remmer wordt begonnen, vanwege het risico van te grote bloeddrukdaling. Omgekeerd – namelijk toevoegen van een diureticum aan de medicatie met een ACE-remmer – is wel goed mogelijk; extra controle van de nierfunctie is echter nodig.

Bij het instellen van de therapie is controle van eenmaal per twee tot vier weken aangewezen. Als de streefwaarden zijn bereikt is een tot twee maal per jaar controle gewenst. Wanneer de streefwaarden gedurende een jaar zijn gehaald, is dosisverlaging verantwoord, om daarmee de therapie door uitsluipen te beëindigen. De controlefrequentie is tijdens deze periode gelijk aan die in de instelperiode, namelijk eenmaal per twee tot vier weken. Wanneer tijdens het verlagen van de dosis de bloeddruk stijgt, zal snel naar de vorige dosering moeten worden teruggekeerd. Indien de bloeddruk een jaar na het staken nog steeds normaal is, kan controle eenmaal per jaar voldoende zijn.

6.3 Zwangerschap/Lactatie

In de zwangerschap wordt onderscheid gemaakt tussen drie vormen van verhoogde bloeddruk:

- Bij pre-existente hypertensie (of chronische hypertensie in de zwangerschap) bestaat een verhoogde bloeddruk die vóór de 20^e zwangerschapsweek is gemeten. Indien reeds vóór de zwangerschap antihypertensiva werden gebruikt, worden deze bij zwangerschapswens in sommige gevallen (ACE-remmers, AT_1 -antagonisten of atenolol) vervangen door een veiliger middel als labetalol. Gebruik van ACE-remmers of AT_1 -antagonisten is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap vanwege aanwijzingen voor een toegenomen morbiditeit en mortaliteit bij foetus en neonat. Er zijn geen dwingende redenen om calciumantagonisten van het dihydropyridinetype te staken, maar de gegevens over de afwezigheid van teratogeniteit en over de veiligheid zijn nog beperkt, zodat voorzichtigheid geboden blijft. β -Blokken worden ontraden (m.n. atenolol en uitgezonderd labetalol), omdat ze het hartminuutvolume verminderen, waardoor de uteroplacentaire doorbloeding afneemt en de foetale hemodynamiek vermindert, hetgeen zich kan uiten in een lager geboortegewicht. Diuretica hebben het nadeel dat ze het circulerend volume verminderen waardoor de uteroplacentaire doorbloeding afneemt. Voortzetting van een behandeling met β -blokkers (uitgezonderd labetalol) en diuretica is echter niet volledig gecontra-indiceerd. Wel

wordt geadviseerd om β -blokkers (uitgezonderd labetalol) enkele weken voor de te verwachten geboorte te stoppen omdat de neonat onder invloed van deze middelen langzamer op gang komt en omdat ze tot een (geringe) stijging van de weeën kunnen leiden. Men streeft naar een diastolische bloeddruk van 90–110 mm Hg, omdat niet is aangetoond dat streven naar normotensie zinvol is.

- Als hypertensie ontstaat na de twintigste zwangerschapsweek spreekt men van 'zwangerschapshypertensie'. Het beleid is om een zwangere met een diastolische bloeddruk > 95 mm Hg te verwijzen naar een specialist-obstetricus. Zwangeren met een bloeddruk tussen 100–110 mm Hg worden ter bewaking in de kliniek opgenomen.

Net als bij pre-existente hypertensie zijn er bij zwangerschapshypertensie geen aanwijzingen dat de kans op pre-eclampsie door behandeling met antihypertensiva vermindert. Daarom is zwangerschapshypertensie < 110 mm Hg in het algemeen géén indicatie voor behandeling met antihypertensiva. Bij een bloeddruk van 110 mm Hg of hoger is medicamenteuze behandeling aangewezen omdat boven deze bloeddruk het risico bij de moeder van hersenbloeding en hersenoedeem toeneemt. Een gunstig effect van bedrust is niet aangetoond. Zoutbeperking is bij zwangerschapshypertensie niet effectief gebleken.

- Als naast hypertensie ook proteïnurie (> 0,3 g eiwit in 24-uurs-urine) optreedt, spreekt men van 'pre-eclampsie'; bij 'eclampsie' zijn tevens insulten aanwezig. (Pre-)eclampsie is de belangrijkste oorzaak van maternale sterfte, meestal door een hersenbloeding. Methyldopa, labetalol, nifedipine of ketanserine worden in de CBO-consensus bij deze indicatie als antihypertensiva aangeraden.

Methyldopa was het middel van eerste keus om tijdens zwangerschap te gebruiken vanwege de jarenlange ervaring. Het is echter niet in gerandomiseerd klinisch onderzoek bij zwangerschapshypertensie onderzocht. De orale vorm van labetalol is als enige antihypertensivum voor zwangerschapshypertensie geregistreerd. Door de gecombineerde α - en β -receptorblokkade verandert het hartminuutvolume niet of nauwelijks. Het beïnvloedt niet de uteroplacentaire circulatie en er zijn weinig bijwerkingen gerapporteerd. Ketanserine oraal is niet voor de behandeling van zwangerschapshypertensie/(pre-)eclampsie in gecontroleerde studies onderzocht. Wel had het in een onderzoek als toevoeging aan acetylsalicylzuur 75 mg/dag een preventief effect op het ontstaan van (pre-)eclampsie.

Ketanserine intraveneus is geregistreerd voor klinische toepassing bij hypertensie bij pre-eclampsie of HELLP-syndroom ('hemolysis, elevated liverenzymes, low platelets') met een diastolische bloeddruk $\geq$ 110 mm Hg. In een Cochrane overzichtsartikel kwam het echter als minder werkzaam in het verlagen van de bloeddruk naar voren dan parenteraal dihydalazine. Anderen voeren een milder bijwerkingenprofiel en een geleidelijker bloeddrukverlaging als voordeel voor ketanserine aan. Mede omdat dihydalazine moeilijk verkrijgbaar is, zijn een aantal Nederlandse ziekenhuizen overgegaan op ketanserine als middel van keuze bij de behandeling van ernstige pre-eclampsie. Indien in acute situaties snel bloeddrukdaling is vereist, kan dihydalazine intraveneus (op artsenverklaring verkrijgbaar) worden overwogen; het heeft geen invloed op de uteroplacentaire doorbloeding en is na 20–30 minuten werkzaam. Met dihydalazine bestaat de meeste ervaring, het is effectief en lijkt veilig. Hemodynamische bewaking tijdens toediening is nodig omdat de bloeddrukdaling onvoorspelbaar en variabel kan zijn. Een ander alternatief – tijdens het laatste trimester van de zwangerschap – is nifedipine. Labetalol kan met name intraveneus bij pre-eclampsie beter niet worden toegepast; het kan door zijn lange halfwaardetijd (24 uur) bij prematuren en pasgeboren accumuleren en bij pasgeborenen oorzaak zijn van ernstige bradycardie en een ademhalingsdepressie veroorzaken.

Symptomen van (dreigende) overprikkeling van het centrale zenuwstelsel (eclampsie) worden wel behandeld met intraveneus magnesiumsulfaat of ook diazepam intraveneus of rectaal.

6.4 Ouderen

Er is meer kans op een cardiovasculaire gebeurtenis bij ouderen met een matige tot lichte bloeddrukverhoging dan bij jongeren. Uit onderzoek blijkt dat bloeddrukverlaging bij ouderen meer oplevert dan bij jongeren. Om één CVA of één geval van coronaire hartziekte te voorkomen is het nodig gedurende vijf jaar 18 personen ouder dan zestig jaar medicamenteus te behandelen tegen twee tot viermaal zoveel personen jonger dan zestig jaar.

Bij ouderen ($\geq$ 60 J.) is een geïsoleerde systolische bloeddrukverhoging of een verhoging van de polsdruk (het verschil tussen de systolische en diastolische bloeddruk) een sterke

risicofactor voor cardiovasculaire ziekte en sterfte. Een geleidelijke verlaging van een geïsoleerde systolische bloeddruk van 160 mm Hg of hoger is bij oudere patiënten onafhankelijk van de diastolische bloeddruk zinvol gebleken. (Geïsoleerde) systolische hypertensie is de meest voorkomende vorm van hypertensie bij ouderen.

Bij ouderen moet men verdacht zijn op orthostatische hypotensie: hiervoor is meting in liggende en staande houding met de arm op harthoogte vereist. Indien het gemeten verschil in liggende en staande houding groter is dan 25 mm Hg, is terughoudendheid geboden met behandeling vanwege het risico van syncopes en vallen bijvoorbeeld 's nachts bij nycturie. Ook anamnestiche aanwijzingen voor hypotensieve incidenten dienen tot waakzaamheid te leiden. Bij 5–50% van de ouderen komt orthostatische hypotensie voor. Zoutbeperking en vaatverwijders kunnen de orthostatische klachten verergeren. Er zijn aanwijzingen dat door behandeling van de hypertensie met ACE-remmers het mogelijk is de ernst van de orthostatische hypotensie te verminderen. Dit moet voorzichtig gebeuren.

Verder worden bij ouderen nogal eens sterke bloeddrukdalingen (> 20 mm Hg systolisch) na de warme maaltijd waargenomen. Ook dan is terughoudendheid met antihypertensiva geboden.

Daarnaast kan er in zeldzame gevallen sprake zijn van pseudohypertensie; dit komt met name bij hoogbejaarden voor. Door verkalking zijn de arteriën zo stug geworden dat de druk in de manchet van de bloeddrukmeter de vaten niet kan dichtdrukken. De gemeten bloeddruk wordt dan foutief hoger afgelezen dan de echte bloeddruk (intra-arterieel gemeten).

Van de niet-medicamenteuze maatregelen voor de behandeling van hypertensie kan vooral verlaging van de zoutinname een effectieve optie zijn omdat ouderen gevoeliger zijn voor zoutinname. Het effect van staken van roken op de gevolgen van verhoogde bloeddruk is bij ouderen controversieel. In diverse onderzoeken (EWPHE, MRC, STOP en SHEP) is voor verlaging van een verhoogde systolische en diastolische bloeddruk bij verder gezonde ouderen tot tachtig jaar de effectiviteit van diuretica aangetoond op harde eindpunten (reductie van optreden van fatale en niet-fatale cerebrovasculaire en cardiovasculaire aandoeningen). De resultaten met β -blokkers als monotherapie lijken minder dan van diuretica: alleen vermindering van het optreden van een CVA kon worden aangetoond en niet dat van coronaire hartziekte. Een beperking van de onderzoeken is dat veelal patiënten boven de 80 jaar en met comorbiditeit niet in de onderzoeken zijn opgenomen. Met name bij comorbiditeit is voorzichtigheid met de streefwaarden geboden. Als medicamenteuze behandeling zijn bij ouderen diuretica (12,5–25 mg hydrochloorthiazide) de middelen van eerste keus vanwege het verdragen kunnen worden en de aangetoonde effectiviteit. Van sommige calciumantagonisten (m.n. nitrendipine) zijn bij ouderen aanwijzingen voor een gunstig effect op harde eindpunten. Aangeraden wordt bij ouderen voorzichtig te doseren. β -Blokkers zijn met name onderzocht en effectief gebleken in combinatie met diuretica. Ze hebben als additioneel voordeel de bescherming na een myocardinfarct en hebben de voorkeur bij het tevens aanwezig zijn van angina pectoris klachten.

6.5 Kinderen

Als de bloeddruk zich bij herhaling in de bovenste 5% van de bloeddrukverdeling bevindt, worden algemene leefstijladviezen gegeven ten aanzien van overgewicht, gezonde voeding, voldoende beweging en eventueel roken. Over de effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze behandeling zijn onvoldoende gegevens bekend.

7. Aanwijzingen voor het maken van een keuze

Iedere patiënt met een verhoogde bloeddruk verdient medische aandacht. Het is van belang verschillende groepen met hypertensie te onderscheiden. Bij orgaanschade aan hart, hersenen of nieren (secundaire preventie) wordt een verhoogde bloeddruk altijd behandeld. Bij een vermoeden van secundaire hypertensie is verwijzing naar de specialist nodig om de achterliggende oorzaak te behandelen. Ook bij hypertensieve crises is snel specialistische hulp nodig. Het middel van eerste keus wordt mede door de comorbiditeit bepaald; zie Therapie bij specifieke patiëntengroepen.

In 95% van de gevallen van verhoogde bloeddruk betreft het een primair verhoogde bloeddruk (= essentiële hypertensie).

De behandeling verloopt als volgt:

- Niet-medicamenteuze therapie met leefstijlregels.
- De eerste stap in de medicamenteuze therapie is bij patiënten zonder comorbiditeit een diureticum of eventueel een selectieve β_1 -blokker (metoprolol). Pas in tweede instantie of bij specifieke patiëntengroepen komen een ACE-remmer (bij teveel

bijwerkingen een AT₁-antagonist) of eventueel een calciumantagonist met een geleidelijk intredende en lang aanhoudende werking in aanmerking (zie Therapie bij specifieke patiëntengroepen).

Aanbevolen literatuur

- CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement. Herziening. Utrecht, 2011. www.diliguide.nl
- Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn hypertensieve crisis. 2003. www.internisten.nl
- Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD002252.
- Bolte AC, Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2001; 96: 8-20.
- El-Atat F, McFarlane SI, Sowers JR. Diabetes, hypertension, and cardiovascular derangements: pathophysiology and management. Curr Hypertens Rep 2004; 6: 215-23.
- Duley L, Henderson-Smart DJ. Drugs for rapid treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD001449.
- The Task Force for Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
- Zwieten PA van. Geïsoleerde systolische hypertensie: Een significante risicofactor. Pharm Weekbl 2001; 136: 1534-7.
- Zwieten PA van. Streefkerk JO. Hypertensie bij negroïde populatie: pathofysiologie en farmacotherapie: Goed omgaan met duidelijk verhoogde risico's. Pharm Weekblad 2002;137: 766-9.