

# Regionaal formularium Zwolle

## Cardiovasculair Risicomanagement april 2015

### Indicatie

- Bij hypertensie en/of hyperlipidemie is er indicatie voor behandeling bij aangetoond vaatlijden (*secundaire preventie*) of zonder vaatlijden indien er een verhoogd cardiovasculair risico is volgens de risicotabel uit de NHG-standaard *Cardiovasculair Risicomanagement (primaire preventie)*, met als doel (nieuwe) cardiovasculaire incidenten te voorkomen.
- Bij ernstig verhoogde bloeddruk (meestal >200/120 mmHg) met symptomen is er sprake van hypertensieve crisis (voorheen: maligne hypertensie). Dit is een indicatie voor spoed verwijzing naar de Spoedeisende Hulp. Behandeling hiervan vormt geen onderwerp van deze richtlijn.
- Bij een totaal cholesterol >8.0 mmol/l of LDL >5.0 mmol/l is er mogelijk sprake van familiale hypercholesterolemie (FH) m.n. bij vaatlijden <60<sup>e</sup> jaar bij de patiënt of diens 1<sup>e</sup> graads familieleden. Met de FH-scorelijst kan de kans op FH preciezer worden bepaald. Bij verdenking op FH is het advies te verwijzen naar de vaatrisicopolikliniek van de Interne Geneeskunde.

### Algemeen

#### Definitie van hypertensie en meten van bloeddruk

- Er is sprake van hypertensie bij een systolische bloeddruk >140 mmHg (in Europese richtlijnen >140/90 mmHg), uitgaande van de gemiddelde bloeddruk van meerdere consulten met twee of meer gestandaardiseerde bloeddruk metingen per consult.
- Bij thuis bloeddruk meting of ambulante bloeddruk meting overdag is er sprake van hypertensie bij een systolische bloeddruk >135 mmHg.
- Bij orthostatische klachten ook na 3 minuten staande de bloeddruk meten: bij >20 mmHg daling van de systolische bloeddruk is er sprake van orthostase.
- Bij een bloeddruk >180 mmHg systolisch en/of >110 mmHg diastolisch is er een sterk verhoogde bloeddruk.
- Bij ernstig verhoogde bloeddruk (meestal >200/120 mmHg) met symptomen (zoals hoofdpijn, wazig zien, insulten, dyspnoe, pijn op de borst, oedeem, vaak met nierinsufficiëntie en proteïnurie), is er sprake van hypertensieve crisis (voorheen: maligne hypertensie).

### Drempel- en streefwaarden

#### Hypertensie

##### *Bij behandelindicatie als secundaire preventie of als primaire preventie bij verhoogd cardiovasculair risico volgens de risicotabel van de NHG-standaard (ongecompliceerde hypertensie)*

Behandel bij een systolische bloeddruk >140 mmHg. Streef naar systolische bloeddruk <140 mmHg. Volgens Europese richtlijn behandel tevens als diastolische bloeddruk >90 mmHg en streef naar diastolische bloeddruk <90 mmHg. Streef bij thuis bloeddruk meting of ambulante meting overdag naar systolisch <135 mmHg. Bij orthostase met klachten streven naar een *staande* systolische bloeddruk waarbij geen klachten optreden; daartoe de antihypertensieve behandeling zo nodig verminderen en stoppen.

##### *Ouder dan 80 jaar en vitaal*

Behandel bij een systolische bloeddruk >160 mmHg. Streef naar een systolische bloeddruk 140-150 mmHg zonder orthostatische klachten. Bij orthostase streven naar een *staande* systolische bloeddruk >140 mmHg.

##### *Ouderen tussen 70 en 80 jaar en vitaal*

Streef- en drempelwaarden als ongecompliceerde hypertensie.

##### *Ouder dan 70 jaar en kwetsbaar (frail)*

Behandel bij een systolische bloeddruk >180-200 mmHg. Streef naar systolische bloeddruk <160 mmHg. Bij orthostase met klachten streven naar een *staande* systolische bloeddruk ca 160 mmHg.

##### *Diabetes mellitus (met of zonder microalbuminurie)*

Streef- en drempelwaarden als ongecompliceerde hypertensie.

##### *Proteinurie / albuminurie*

Streef- en drempelwaarden afhankelijk van de individuele patiënt. Behandeling in de 2<sup>e</sup> lijn, met als streven een systolische bloeddruk <130 mmHg met maximale afname van de proteinurie; hierbij wordt soms een combinatie van ACE-remmer en ARB en/of spironolacton gebruikt onder frequente controles van bloeddruk, plasma kreatinine en kalium, en proteinurie.

## Post-CVA

In de acute fase na een CVA is de bloeddruk vaak (sterk) verhoogd en moet deze op de stroke unit <180/110 mmHg worden gebracht. Dit is geen onderwerp van deze richtlijn. In de chronische fase na een CVA of TIA is de streefwaarde van de bloeddruk systolisch <140 mmHg. Op hoge leeftijd, bij orthostase met klachten en bij carotis-stenoses kan dit een te lage streefwaarde zijn en moet deze individueel worden vastgesteld.

## Zwangerschap

Bij zwangerschap met hypertensie vindt behandeling in de 2<sup>e</sup> lijn plaats. Pas bij een bloeddruk systolisch >160 mmHg en diastolisch >105 mmHg wordt er medicamenteus behandeld met in de zwangerschap toegestane medicatie. Het beleid wordt individueel bepaald onder intensieve obstetrische controle.

## Therapieresistente hypertensie

Als ondanks adequate (maximaal verdraagbare) dosering van 3 of meer antihypertensiva de streefwaarde voor de bloeddruk niet wordt gehaald is er sprake van therapieresistente hypertensie. Dit is een indicatie voor verwijzing naar de vaatrisicopolikliniek voor onderzoek naar secundaire hypertensie. Hierbij zal de medicatie veelal worden uitgebreid met spironolacton of andere groepen antihypertensiva onder frequente controles van bloeddruk, plasma kreatinine en kalium.

## Verdenking op secundaire hypertensie

Bij therapieresistente hypertensie, hypertensie op een leeftijd <35 jaar, in korte tijd ontstaan, aanvalsgewis optredend, met laag kalium, nierfunctie achteruitgang onder behandeling, of proteinurie (>0,5 g/dag of >300 mg albuminurie/dag) en erythrocyturie, is er een indicatie voor verwijzing naar de vaatrisicopolikliniek voor onderzoek naar secundaire hypertensie.

## Hyperlipidemie

### *Bij behandelindicatie als secundaire preventie of als primaire preventie bij verhoogd cardiovasculair risico volgens de risicotabel van de NHG-standaard*

Behandel bij een LDL >2,5 mmol/L en streef naar <2,5 mmol/L; bij primaire preventie of niet goed verdragen van medicatie kan een LDL <3,0 mmol/l acceptabel zijn.

## Hoog-risico groepen

Bij alle vormen van vaatlijden indien jonger dan 50 jaar (= prematuur vaatlijden) en bij coronairlijden jonger dan 70 jaar met extra hoog risico op recidief (bijvoorbeeld bij diabetes mellitus): Behandel als LDL >1,8 mmol/L en streef naar <1,8 mmol/L.

## Overige lipiden afwijkingen

Bij triglyceriden >10 mmol/l is er een verhoogd risico op pancreatitis (en niet op vaatlijden). Dit is een indicatie voor verwijzing naar de vaatrisicopolikliniek. Triglyceriden <10 mmol/l hoeven niet medicamenteus behandeld te worden. Een HDL <0,6 mmol/l vormt eveneens een verwijsindicatie.

## Controles

Bloeddruk controle 2-4 weken na starten van medicatie en daarna elke 3-6 maanden; lipiden controle na 2-3 maanden en daarna jaarlijks. Na starten van ACE-remmer, angiotensine receptor blokker (ARB) of diureticum na 2-4 weken bloeddruk controle en bepaling van het plasma kreatinine en kalium, opnieuw na 3-6 maanden op de onderhoudsdosering, en vervolgens jaarlijks.

## Stoppen met bloeddruk of lipiden behandeling

- Wees bij ouderen bedacht op orthostase bij alle antihypertensiva, in het bijzonder thiazidediuretica vanwege de kans op dehydratie, met name bij slechte vocht inname en bij hitte.
- Bij orthostase met klachten streven naar een staande systolische bloeddruk >140 mmHg; daartoe de antihypertensieve behandeling zo nodig verminderen en stoppen.
- Waarschuw met name ouderen en patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie bij dreigende uitdroging (bij diarree of braken of langer durende hitte) de antihypertensieve behandeling te onderbreken en met name diuretica tijdelijk te staken.
- Bij kwetsbare ouderen met beperkte levensverwachting de lipiden behandeling stoppen.
- Bij zwangerschap moeten alle ACE-remmers, ARB's en diuretica, evenals alle lipiden verlagende medicatie worden gestaakt tot na de bevalling en bij voorkeur ook tot na het staken van borstvoeding.

## Niet-Medicamenteuze adviezen

- Zoutbeperking tot maximaal 6 gram per dag.
- Gezonde voeding met dieetmargarine, olijfolie, noten, vis en gevogelte.
- Alcoholgebruik beperken tot 1-2 resp 2-3 glazen per dag voor vrouwen resp mannen.
- NSAID's vermijden.
- Dropgebruik beperken.
- Gewichtsreductie bij overgewicht.
- Voldoende lichaamsbeweging: 5-7 dagen per week ½-1 uur per dag.

## Medicamenteuze adviezen

### Ongecompliceerde hypertensie

Essentiële hypertensie bij niet-negroïde patiënten, ouder dan 50 jaar

Zie [doseertabellen](#) voor dosering

- Stap 1 Start met thiazidediureticum (1<sup>e</sup> Hydrochloorthiazide, 2<sup>e</sup> Chloortalidon).  
of calciumantagonist (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine).
- Stap 2 Voeg ACE-remmer toe (1<sup>e</sup> Lisinopril, 2<sup>e</sup> Perindopril). Vervang bij kriebelhoest de ACE-remmer door een angiotensine receptor blokker (ARB) (1<sup>e</sup> Irbesartan, 2<sup>e</sup> Telmisartan). Het combineren van een ACE-remmer met een ARB is i.h.a. onwenselijk doordat het geen additief cardio-vasculair preventief effect geeft en wel meer bijwerkingen.
- Stap 3 Combineer thiazidediureticum, calciumantagonist en ACE-remmer.
- Stap 4 Bij therapieresistente hypertensie de therapietrouw onderzoeken, zo nodig een Baxter gebruiken, NSAID-gebruik uitsluiten en zoutbeperking adviseren.  
Als ondanks adequate dosering de streefwaarde voor de bloeddruk niet wordt gehaald verwijzen naar de vaatrisicopolikliniek. Hier zal na uitsluiten van secundaire hypertensie de medicatie veelal worden uitgebreid met spironolacton of andere groepen antihypertensiva onder frequente controles van bloeddruk, plasma kreatinine en kalium.

## Hypertensie bij diverse subgroepen

Zie [doseertabellen](#) voor dosering

### Jonge leeftijd (< 50 jaar)

- Stap 1 Start met ACE-remmer (1<sup>e</sup> Lisinopril, 2<sup>e</sup> Perindopril).
- Stap 2 Voeg diureticum (1<sup>e</sup>: Hydrochloorthiazide, 2<sup>e</sup> Chloortalidon).  
of calciumantagonist toe (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine).
- Stap 3 Combineer ACE-remmer, thiazidediureticum en calciumantagonist of voeg betablokker toe (1<sup>e</sup>: Metoprolol, 2<sup>e</sup> Nebivolol) bijvoorbeeld bij stress-gerelateerde hypertensie.

### Vitale ouderen

Behandel als ongecompliceerde hypertensie.

### Kwetsbare ouderen (frail)

Ouderen van >70 jaar die veelal chronisch ziek zijn met lichamelijke, psychische, communicatieve en/of sociale beperkingen. Er is meestal sprake van multiële pathologie. De comorbiditeit is leidend bij de medicatiekeuze. Wees voorzichtig met diuretica wegens de kans op dehydratie en orthostase. Er zijn aangepaste drempel- en streefwaarden (zie terug).

### Chronisch stabiel hartfalen en post-myocardinfarct

Bij hartfalen is een combinatie van alle 3 middelen geïndiceerd, en bij coronairlijden veelal een betablokker en ACE-remmer.

- Stap 1 Start met ACE-remmer (1<sup>e</sup> Lisinopril, 2<sup>e</sup> Perindopril).
- Stap 2 Voeg diureticum toe (1<sup>e</sup> Hydrochloorthiazide, 2<sup>e</sup> Chloortalidon).
- Stap 3 Voeg betablokker toe (1<sup>e</sup> Metoprolol, 2<sup>e</sup> Nebivolol).

### Post-CVA

- Stap 1 Start met combinatie Perindopril / Indapamide.  
Zie [tabel 2](#) voor opbouwschema
- Stap 2 Voeg calciumantagonist toe (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine).

### Chronische nierschade (inclusief microalbuminurie) bij eGFR >30 ml/min

- Stap 1 Start met ACE-remmer (1<sup>e</sup> Lisinopril, 2<sup>e</sup> Perindopril)
- Stap 2 Voeg diureticum toe (1<sup>e</sup> Hydrochloorthiazide, 2<sup>e</sup> Chloortalidon).
- Stap 3 Voeg calciumantagonist toe (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine).

### **Diabetes mellitus (met of zonder microalbuminurie)**

- Stap 1 Start met ACE-remmer (1<sup>e</sup> Lisinopril, 2<sup>e</sup> Perindopril).
- Stap 2 Voeg calciumantagonist toe (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine).
- Stap 3 Voeg diureticum toe (1<sup>e</sup> Hydrochloorthiazide, 2<sup>e</sup> Chloortalidon).

### **Atriumfibrilleren**

- Stap 1 Start met betablokker (1<sup>e</sup>: Metoprolol, 2<sup>e</sup> Nebivolol).
- Stap 2 Voeg ARB toe (1<sup>e</sup> Irbesartan, 2<sup>e</sup> Telmisartan).
- Stap 3 Voeg calciumantagonist toe (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine).

### **Astma/COPD**

Behandel als ongecompliceerde hypertensie. Bij chronisch hoesten een ARB i.p.v. ACE-remmer geven bij stap 2.

### **Negroïde afkomst**

- Stap 1 Start met calciumantagonist (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine) of diureticum (1<sup>e</sup>: Hydrochloorthiazide, 2<sup>e</sup> Chloortalidon).
- Stap 2 Combineer calciumantagonist (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine) met diureticum (1<sup>e</sup>: Hydrochloorthiazide, 2<sup>e</sup> Chloortalidon).
- Stap 3 Voeg ACE-remmer (1<sup>e</sup> Lisinopril, 2<sup>e</sup> Perindopril) of betablokker toe (1<sup>e</sup>: Metoprolol, 2<sup>e</sup> Nebivolol).

### **Zwangerschap**

Zwangerschapswens bij medicamenteus behandelde hypertensie is een verwijfsindicatie naar de vaatrisicopolikliniek (Interne Geneeskunde). Bij zwangerschap met hypertensie vindt behandeling in de 2<sup>e</sup> lijn plaats met intensieve controles door de afdeling obstetrie. Alle ACE-remmers, ARB's en diuretica zijn gecontraïndiceerd. Eerste keus antihypertensivum bij zwangerschap is methyldopa, met de calcium-antagonist nifedipine en alfa-betablokker labetolol als tweede en derde keus.

## **Hyperlipidemie**

Zie [doseertabellen](#) voor dosering

- Stap 1 Start met **simvastatine**.
- Stap 2 Vervang **simvastatine** door **atorvastatine**.
- Stap 3 Verhoog **atorvastatine** dosering of vervang **atorvastatine** door **rosuvastatine**.
- Stap 4 Bij niet bereiken van de LDL streefwaarde: overweeg om ezetimibe toe te voegen (ezetimibe is meestal niet effectief als monotherapie) of verwijfs naar de vaatrisicopolikliniek (Interne Geneeskunde).

### **Bij spierpijn of andere bijwerkingen of interacties op statines**

Switchen naar andere statine in laagste dosering (simva- > atorva- > rosuvastatine) en weer opbouwen tot maximaal verdraagbare dosering. Bij niet bereiken van de LDL streefwaarde overwegen om ezetimibe toe te voegen.

Bij aanhoudende klachten op statine of bij (dreigende) interacties met andere medicamenten overwegen te switchen naar pravastatine of verwijfs naar de vaatrisicopolikliniek.

## Dosering geneesmiddelen

**Tabel 1: Start-, gebruikelijke onderhouds- en maximale doseringen**

\*Met name voor ouderen en patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie starten in de laagste dosering

Geneesmiddel	Start	Onderhoud	Maximum
<b>Hydrochloorthiazide</b>	1 dd 12,5 mg 's ochtends	12,5-25 mg*	1 dd 50 mg 's ochtends
<b>Chloortalidon</b>	1 dd 12,5 mg 's ochtends	1 dd 12,5-25 mg	1 dd 50 mg
<b>Indapamide</b>	1 dd 1,25 mg 's ochtends	1 dd 1,25-2,5 mg	1 dd 2,5 mg
<b>Lisinopril</b>	1 dd 10 mg	1 dd 10-40 mg	1 dd 80 mg
<b>Perindopril tert-butylamine</b>	1 dd 2 mg 's ochtends	1 dd 2-8 mg*	1 dd 8 mg 's ochtends
<b>Perindopril arginine</b>	1 dd 2,5 mg 's ochtends	1 dd 2,5-10 mg*	1 dd 10 mg 's ochtends
<b>Irbesartan</b>	1 dd 75-150 mg	1 dd 150-300 mg	1 dd 300 mg
<b>Telmisartan</b>	1 dd 20 mg	1 dd 20-80 mg	1 dd 80 mg
<b>Amlodipine</b>	1 dd 5 mg	1 dd 2,5-10 mg	1 dd 10 mg
<b>Nifedipine MGA 'Retard'</b>	1 dd 30 mg	1 dd 30-90 mg	1 dd 120 mg
<b>Metoprolol MGA 'Retard'</b>	1 dd 50 mg 's ochtends	1 dd 50-200 mg 's ochtends	2 dd 200 mg
<b>Nebivolol</b>	1 dd 2,5 mg	1 dd 5 mg	1 dd 10 mg

**Tabel 2: Opbouwschema Post-CVA of TIA, ook bij normale bloeddruk**

Geneesmiddel	Week 1-2	Week 2-4	Vanaf week 5 <i>Combinatietablet</i>
<b>Perindopril</b>	1 dd 2 of 2,5 mg	1 dd 4 of 5 mg	1 dd 4 of 5 mg
<b>Indapamide</b>			1 dd 1,25 mg

**Tabel 3: Dosering statines**

*Altijd voor de nacht doseren*

Geneesmiddel	Start en onderhoud	Maximum
<b>Simvastatine</b>	1 dd 20-40 mg	1 dd 80 mg
<b>Atorvastatine</b>	1 dd 10-40 mg	1 dd 80 mg
<b>Rosuvastatine</b>	1 dd 5-20 mg	1 dd 40 mg
<b>Pravastatine</b>	1 dd 10-40 mg	1 dd 80 mg

**Tabel 4: Dosering ezetimibe**

*Ezetimibe altijd toe voegen aan statinetherapie*

Geneesmiddel	Start en onderhoud
<b>Ezetimibe</b>	1 dd 10 mg

## Geneesmiddelen

D: Dosering, B: Bijwerkingen, CI: Contraindicaties

### Hydrochloorthiazide, Chloortalidon, Indapamide

- D** Zie [tabel 1](#)
- B** Hypokaliëmie, hyponatriëmie, duizeligheid, impotentie
- CI** Nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min), leverinsufficiëntie, jicht

### Amlodipine, Nifedipine

- D** Zie [tabel 1](#)
- B** Oedeem, buikpijn, misselijkheid, blozen ('flushes'), hoofdpijn, hartkloppingen

### Lisinopril, Perindopril

- D** Zie [tabel 1 en 2](#)
- B** Prikkelhoest, duizeligheid, wazig zien, hoofdpijn, misselijkheid, diarree, hyperkaliëmie
- CI** Angio-oedeem. Relatieve contra-indicatie: NSAID gebruik

### Irbesartan, Telmisartan

- D** Zie [tabel 1](#)
- B** Vermoeidheid, duizeligheid, misselijkheid, diarree, hoesten, hyperkaliëmie,
- CI** Relatieve contra-indicatie: NSAID gebruik

### Metoprolol, Nebivolol

- D** Zie [tabel 1](#)
- B** Vermoeidheid, duizeligheid, koude extremiteiten, bradycardie, misselijkheid, impotentie
- CI** Sick-sinussyndroom, AV-blok, bradycardie, astma bronchiale

### Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine

- D** Zie [tabel 3](#)
- B** Spierpijn (+/- plasma CK stijging), misselijkheid, slapeloosheid, vermoeidheid, hoofdpijn, haaruitval, licht gestoorde leverenzymen
- CI** Leverinsufficiëntie, hepatitis, medicatie met interactie: zie Farmacotherapeutisch Kompas

### Ezetimibe

- D** Zie [tabel 4](#)
- B** In combinatie met statine: Hoofdpijn, spierpijn, diarree, jeuk, oedeem
- CI** geen

## Verantwoording

Deze geneesmiddelrichtlijn is gebaseerd op de NHG-standaard, de CBO-richtlijn “Cardiovasculair Risico Management” en de Europese ESH/ESC richtlijn. Een korte motivatie op de keuze van de middelen volgt hieronder evenals een verklaring wanneer is afgeweken van deze richtlijnen.

### Motivatie 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> keus antihypertensiva

**ACE-remmers** (1<sup>e</sup> Lisinopril, 2<sup>e</sup> Perindopril): Lisinopril is als eerste keus aangewezen op basis van effectiviteit, de kosten en het grote gebruik van lisinopril in de regio. Perindopril is opgenomen wegens de gunstige kinetiek, bijwerkingen, en bewezen effectiviteit na CVA, bij coronairlijden, bij diabetes patiënten en bij ouderen > 80 jaar (steeds in combinatie met indapamide).

**Diuretica** (1<sup>e</sup> Hydrochloorthiazide, 2<sup>e</sup> Chloortalidon): Hydrochloorthiazide is als eerste keus aangewezen omdat dit middel het standaard thiazidediureticum is en tevens in de meeste combinatiepreparaten wordt gebruikt. Chloortalidon is tweede keus, is krachtiger, maar geeft meer kans op hypokaliëmie. Bij hypokaliëmie bij hydrochloorthiazide kan ook de combinatie met amiloride (2,5/25 mg of 5/50 mg) worden gebruikt. Indapamide in combinatie met perindopril is bewezen effectief na CVA of TIA.

**Calciumantagonisten** (1<sup>e</sup> Amlodipine, 2<sup>e</sup> Nifedipine): Amlodipine is als eerste keus aangewezen wegens bewezen effectiviteit in diverse studies en wordt samen met nifedipine het meeste gebruikt in de regio.

**Angiotensine-receptor blokker (ARB)**: (1<sup>e</sup> Irbesartan, 2<sup>e</sup> Telmisartan): Irbesartan is als eerste keus aangewezen op basis van het grote gebruik in de regio en het potente effect. Telmisartan is als tweede keus aangewezen omdat deze van alle ARB's bij hypertensie het meest bewezen effectief is wat betreft cardiovasculaire preventie.

**Betablokkers** (1<sup>e</sup>: Metoprolol, 2<sup>e</sup> Nebivolol): In het algemeen voor hypertensie liever geen betablokker voorschrijven omdat deze bewezen minder effectief zijn dan diuretica, ACE-remmers of ARB en calciumantagonisten wat betreft cardiovasculaire preventie. Tevens geven deze meer bijwerkingen door het 'handrem' effect. Betablokkers worden pas gegeven als 4<sup>e</sup> middel en bij jongeren m.n. bij stressgerelateerde klachten of sinustachycardie, en op cardiale indicatie (symptomatisch coronairlijden, hartfalen, rate-control bij boezemfibrilleren of SVT's). Metoprolol is als eerste keus aangewezen wegens het wijdverbreide gebruik in 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> lijn. Nebivolol is aangewezen omdat dit bij eventuele bijwerkingen op metoprolol een goed alternatief kan zijn.

### Afwijkingen in stappenplan bij diverse subgroepen

**Jonge leeftijd**: In het algemeen liever voor hypertensie geen betablokker gebruiken (zie boven), maar bij jongeren speelt soms een grote adrenerge (stress) component een rol bij hypertensie (meestal met sinus-tachycardie). Daarom kan een betablokker hierbij overwogen worden na een ACE-remmer en diureticum of calciumantagonist.

**Oudere leeftijd**: Deze groep is onderverdeeld naar 'vitale ouderen' en 'kwetsbare ouderen' vanwege de grote diversiteit in deze groep.

**Chronisch stabiel hartfalen en post-myocardinfarct**: Deze beide groepen zijn samengevoegd vanwege de overlap in behandeling. Bij hartfalen is een combinatie van een diureticum, betablokker en ACE-remmer geïndiceerd en bij symptomatisch coronairlijden een betablokker en ACE-remmer.

**Post-CVA**: Deze groep is toegevoegd vanwege de bewezen effectiviteit van de combinatie perindopril-indapamide bij CVA en TIA patiënten zelfs als er geen verhoogde bloeddruk is. Hierbij is een carotisstenose van >50% een relatieve contra-indicatie voor bloeddrukdaling.

**Chronische nierschade**: Het advies is om ACE-remmers en ARB's te combineren met een diureticum omdat de gunstige effecten van ACE-remmers en ARB's in deze populatie in combinatie met een diureticum werden aangetoond. Na starten en ophogen van deze medicatie wordt in deze populatie aanbevolen het plasma kreatinine en kalium steeds te controleren.

**Diabetes mellitus**: Het thiazidediureticum is van stap 1 naar stap 3 verplaatst vanwege negatieve metabole effecten (glucose intolerantie, slechtere glucose homeostase) en de effectiviteit van de combinatie van een ACE-remmer en calciumantagonist bij diabetes mellitus.

**Atriumfibrilleren**: Betablokker wordt bij atriumfibrilleren ook voor rate-control gebruikt en is daarom hierbij eerste keus. Er is gekozen voor een ARB als tweede stap omdat hiervan een gunstige effect bij boezemfibrilleren is beschreven, en een calciumantagonist als derde stap.

**Astma/COPD**: Het CBO noemt hier alleen diuretica. Betablokkers moeten bij astma zo mogelijk worden vermeden, evenals ACE-remmers bij chronisch hoesten wegens de vrij frequent voorkomende bijwerking prikkelhoest. Er kan verder worden volstaan met het stappenplan voor ongecompliceerde hypertensie.

**Negroïde afkomst**: Een ACE-remmer of ARB wordt hierbij pas als derde stap toegevoegd omdat die in deze populatie alleen effectief zijn als er al een diureticum wordt gebruikt. Diureticum en calciumantagonist zijn als monotherapie of in combinatie wel effectief bij negroïde patiënten.

### **Motivatie lipiden-verlagende medicatie**

Het stappenplan voor statine-behandeling is overgenomen uit de CBO-richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement. In stap 2 is rosuvastatine weggelaten, omdat er geen meerwaarde is voor rosuvastatine boven atorvastatine en de kosten veel hoger zijn (het is niet uit patent).

De drempel- en streefwaarde van LDL <1,8 mmol/L bij coronairpatienten jonger dan 70 jaar is conform de ESC/EAS richtlijn voor dyslipidemie. Hiervan is extra winst t.o.v. een streef-LDL van 2.5 mmol/l aangetoond hetgeen door de gedaalde prijzen van statines ook kosten-effectief is. Bij extra hoog risico kan dit ook voor de individuele patiënt voldoende voordeel opleveren, bijvoorbeeld bij coronairlijden bij diabetes mellitus, mits er geen bijwerkingen optreden op de benodigde hogere dosis statine. Ezetimbe moet niet worden gebruikt om die lagere LDL waarden van <1.8 mmol/l te bereiken aangezien hiervan onderzoeken op harde eindpunten ontbreken.

Bij potentiële interacties met andere medicamenten kan pravastatine te verkiezen zijn. Pravastatine is minder krachtig LDL-verlagend maar heeft de minste interacties.

Bij zwangerschap zijn alle lipiden-verlagende medicamenten, inclusief statines, gecontraïndiceerd. Deze dienen te worden gestaakt tot na de zwangerschap en borstvoeding.

### **Literatuur**

*NHG, CBO en ESC/ESH*

- NHG standaard Cardiovasculair Risicomanagement 2012.
- CBO richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement 2011.
- 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013 Oct;31(10):1925-38.

### *Algemene literatuur hypertensie*

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14 Suppl 2:S1-113.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28:1462-536.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guideline 34 (2006).
- Mancia G, Laurent S, Gabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121-58.

### *Ouderen*

- 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 metaanalysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2010;28:1366-72.
- 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 (HYVET). N Engl J Med 2008;358:1887-98.
- Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008;7:683-9.
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: metaanalysis of randomised trials. BMJ 2008;336:1121-3.



### *ACE-remmers en ARB's*

- 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. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 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 (On Target). *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 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 AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Fox KM. 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.
- 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. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.

### *Betablokkers en calciumantagonisten*

- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
- Howlett JG. Nebivolol: vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2014 May;30(5 Suppl):S29-37.
- 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 betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.

### *Myocard infarct*

- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

### *Post CVA/TIA*

- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.

### *Diabetes Mellitus*

- Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* 2010;122:847-9.

### *Hyperlipidemie*

- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J.* 2011 Jul;32(14):1769-818
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guidelines CG67 (2008).
- NHG-standpunt diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts & Wetenschap* 2006;49:200-4.

## **Werkgroep**

Jan Evert Heeg (Internist, voorzitter werkgroep)

Coen Hartman (Huisarts)

Ahmet Adiyaman (Cardioloog)

Sijtze Blaauw (Apotheker)

Daphne Bertholee (Ziekenhuisapotheker i.o.)

Evert Starreveld (Specialist ouderengeneeskunde)

*Vanuit de stuurgroep*

Anton Franken (Internist endocrinoloog, Voorzitter project)

Douwe van der Meer (Ziekenhuisapotheker i.o., Secretaris werkgroep)