

Bloeddrukverlagende behandeling bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding

T R E F W O O R D E N

HYPERTENSIE; ANTIHYPERTENSIVA; BEROERTE; HERSENINFARCT; HERSEN-
BLOEDING; TIA.

door D.W.J. Dippel, H.B. van der Worp en
A.H. van den Meiracker

Samenvatting

Pas sinds enkele jaren is onomstotelijk bewezen dat bloeddrukverlagende therapie bij patiënten die een herseninfarct of een hersenbloeding hebben doorgemaakt, tot minder nieuwe cardiovasculaire en cerebrovasculaire complicaties leidt. In dit artikel wordt beargumenteerd waarom het gewenst is patiënten na een 'Transient Ischaemic Attack', herseninfarct of hersenbloeding te behandelen met een antihypertensivum, zelfs als zij een 'normale' bloeddruk hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een hemodynamisch bepaalde focale neurologische uitval, een ernstige carotisstenose en in de eerste dagen na een herseninfarct, wegens een mogelijk gestoorde autoregulatie. Een absolute streefwaarde bestaat niet. Als vuistregel kan men hanteren dat een bloeddrukverlaging van 10 mmHg systolisch en 5 mmHg diastolisch leidt tot een relatieve risicoreductie van ongeveer 25 tot 30%. Om een betrouwbare bloeddrukmeting voor de indicatiestelling en evaluatie van het therapie-effect te verkrijgen, verlaat men zich bij voorkeur op semi-continue metingen of thuismetingen. Na ongeveer 6 weken dient de behandeling te worden geëvalueerd. De effectiviteit van de verschillende bloeddrukverlagende middelen ten aanzien van het voorkomen van hart- en vaatziekten lijkt elkaar niet te ontlopen. In het Erasmus MC is gekozen voor een thiazidediureticum als eerste en een ACE-remmer als tweede middel. Een belangrijk argument hiervoor is, dat beide klassen van middelen goed zijn onderzocht bij patiënten met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2004;105(5):235-242)

Inleiding

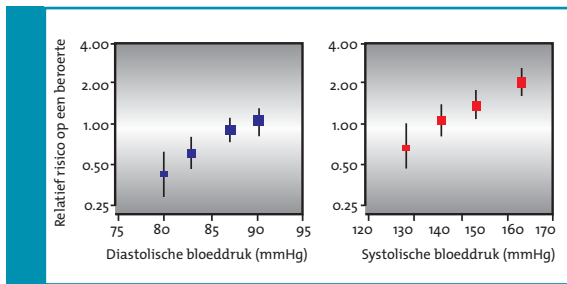
Tot voor kort was het onduidelijk of behandeling met antihypertensiva na een 'transient ischaemic attack' (TIA), herseninfarct of hersenbloeding wel een gunstig effect zou hebben. Het leek niet ondenkbaar dat de hoge bloeddruk al tot irreversibele afwijkingen van de vaatwand had geleid, zodat bloeddrukverlagende therapie eenvoudigweg te laat zou zijn voor deze categorie patiënten. Zelfs een averechts effect zou mogelijk zijn, door vermindering van de doorbloeding van het hersenweefsel bij een gestoorde autoregulatie of stenosering van extra- of intracerebrale vaten. Pas sinds enkele jaren is onomstotelijk bewezen dat bloeddrukverlagende therapie bij deze patiënten leidt tot minder nieuwe cardiovasculaire en cerebrovasculaire complicaties.^{1,2}

De bovenstaande constatering roept echter weer nieuwe, meer praktische vragen op. De belangrijkste daarvan zijn: welke patiënten moeten worden behandeld, bij welke bloedwaarden is er een behandelindicatie, wat is de streefwaarde, wanneer kan worden begonnen met behandelen, welke middelen kunnen het beste worden gebruikt, hoe bepaalt men het behandelings-effect en wie voert de regie over de behandeling? In dit artikel wordt getracht deze vragen zo goed mogelijk te beantwoorden.

Effectiviteit

Er is een sterk verband tussen de hoogte van de systolische en diastolische bloeddruk en de kans op hart- en vaatziekten. Ook bij patiënten met een recente TIA of niet-invaliderend herseninfarct is dit verband aangetoond. In de UK-TIA-studie bleek dat iedere stijging van de systolische bloeddruk met 10 mmHg was geassocieerd met een 28% hogere kans op een nieuw herseninfarct of hersenbloedingberoerte. Iedere stijging van de diastolische bloeddruk met 5 mmHg bleek zelfs geassocieerd met 34% meer kans op een nieuwe beroerte (zie *Figuur 1*).³

Een van de eerste gerandomiseerde trials waarin het effect van bloeddrukverlaging na een TIA of licht herseninfarct werd onderzocht, was de Nederlandse TIA-trial.⁴ Hierin werden 1.473 patiënten behandeld



Figuur 1. Relatie tussen de diastolische en systolische bloeddruk en het relatieve risico op een beroerte bij patiënten met een TIA of niet-invaliderend herseninfarct (gegevens uit de UK-TIA studie).³

met 50 mg atenolol per dag of een placebo. Behandeling met atenolol leidde weliswaar tot een verlaging van de bloeddruk met 6/3 mmHg (systolisch/diastolisch), maar had geen effect op het optreden van het gecombineerde eindpunt ‘vasculaire dood, beroerte of myocardinfarct’.

Een grotere secundaire preventiestudie was de ‘post-stroke antihypertensive treatment study’ (PATS), waaraan 5.665 patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding deelnamen.⁵ De patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met indapamide (een qua werking aan de thiaziden verwant diureticum) of een placebo. De bloeddrukdaling in de behandelde groep ten opzichte van de placebogroep was 5/2 mmHg (systolisch/diastolisch). Het relatieve risico op een beroerte daalde in de behandelde groep met 29%. Deze vrij onbekende studie kende alleen Aziatische deelnemers, met een relatief groot aantal patiënten met een hersenbloeding. ‘perindopril protection against recurrent stroke study’ (PROGRESS) was een dubbelblinde gerandomiseerde multicenterstudie, waarin 6.105 patiënten werden behandeld met perindopril en - al naar gelang de voorkeur van de behandelend arts - indapamide of placebo’s.⁶ Patiënten konden aan deze studie deelnemen als ze in de voorafgaande vijf jaar een lichte hersenbloeding, herseninfarct of TIA hadden gehad. Andere medicatie (inclusief eventuele antihypertensiva) werd gecontinueerd. De duur van de follow-up bedroeg gemiddeld 3,9 jaar. De gemiddelde bloeddrukdaling, zowel systolisch als diastolisch, was groter bij patiënten die de combinatie van perindopril en indapamide gebruikten (12/5 mmHg) dan bij patiënten met alleen perindopril (5/3 mmHg). Het relatieve risico daalde bij de patiënten die perindopril met of zonder indapamide gebruikten met 28% (95% BI: 17-38%) voor de uitkomst

‘beroerte’, en met 26% (95% BI: 16-34%) voor de samengestelde uitkomst ‘myocardinfarct, beroerte of vasculaire sterfte’. Dit effect was onafhankelijk van de diagnose bij randomisatie (hersenbloeding, TIA of herseninfarct) en van de aanwezigheid van belangrijke risicofactoren.

In een recente meta-analyse van zeven gerandomiseerde trials van bloeddrukverlagende therapie na een TIA of beroerte (waaronder de drie bovengenoemde), werd nog eens bevestigd dat behandeling met antihypertensieve middelen de kans op beroerte, myocardinfarct en alle vasculaire complicaties gecombineerd aanzienlijk vermindert. Ook werd hierin bevestigd dat de vermindering van het aantal vasculaire complicaties gerelateerd was aan de bereikte daling van de bloeddruk.¹

Praktische vragen

Bij welke bloeddruk behandelen?

Het relatieve risico op nieuwe beroertes bij patiënten met een recente TIA of herseninfarct neemt lineair toe met de hoogte van de diastolische en systolische bloeddruk (zie *Figuur 1*). Dit betekent, dat niet alleen de absolute hoogte van de behandelde bloeddruk, maar vooral de mate van bloeddrukverlaging van belang is. Het absolute risico van de patiënt bepaalt dan hoe groot de gezondheidswinst door antihypertensieve behandeling kan zijn. Dit absolute risico is niet alleen afhankelijk van de bloeddruk zelf, maar ook van de leeftijd en andere cardiovasculaire risicofactoren. Het lijkt dus gewenst om patiënten na een TIA of beroerte te behandelen met een antihypertensivum, zelfs als zij een ‘normale’ bloeddruk hebben. In de PROGRESS-studie had meer dan een derde deel van de patiënten bij randomisatie een systolische bloeddruk lager dan 140 mmHg en een diastolische bloeddruk lager dan 90 mmHg. Andersom had minder dan een kwart van hen een systolische bloeddruk boven 160 mmHg. Slechts een vijfde deel had een diastolische bloeddruk boven 95 mmHg (zie *Figuur 2*, op pagina 237).⁷

Streefwaarde

Uit het voorafgaande volgt direct dat er geen streefwaarde hoeft te zijn, maar dat wel een bepaald minimaal effect kan worden nagestreefd. Als vuistregel kan men daarbij hanteren dat een bloeddrukverlaging van ongeveer 10 mmHg systolisch en 5 mmHg diastolisch leidt tot een relatieve risicoreductie van ongeveer 25 tot 30%. Patiënten met een recente TIA of herseninfarct hebben een

gemiddeld 2-jaarsrisico op nieuwe ernstige vasculaire complicaties van ongeveer 12%.⁴ Hieruit kan worden afgeleid dat elf patiënten gedurende vijf jaar moeten worden behandeld om één ernstige vasculaire complicatie te voorkomen.

Welke patiënten?

Direct na een herseninfarct of hersenbloeding is de bloeddruk in de meeste gevallen enige tijd (sterk) verhoogd.⁸ In het ischemische gebied is de autoregulatie gestoord. Het is aannemelijk gemaakt dat het starten van perindopril, twee tot zeven dagen na het herseninfarct of de hersenbloeding, de cerebrale perfusie niet nadelig beïnvloedt.⁹ Toch is het verstandig om pas te starten met bloeddruk-verlagende behandeling, als de patiënt gedurende één à twee weken na de beroerte klinisch stabiel is. Op dat moment zal een averechts effect van bloeddrukverlagende behandeling ten gevolge van een gestoorde autoregulatie niet meer optreden.

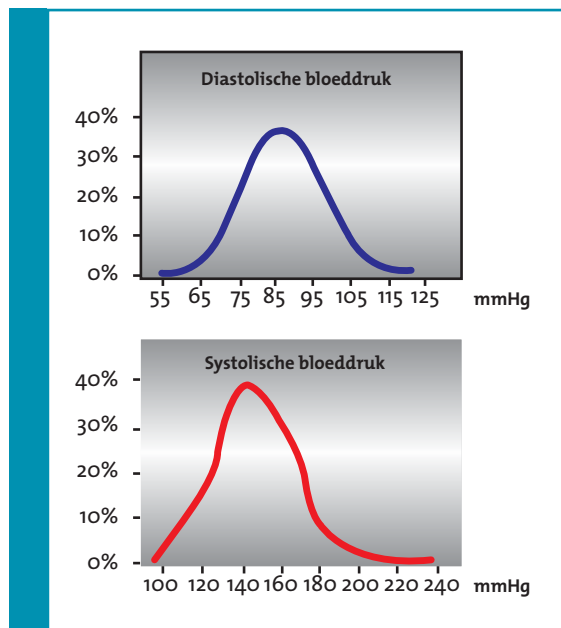
Hoewel op hierboven genoemde gronden een voortvarende behandeling van patiënten met een licht verhoogde bloeddruk gerechtvaardigd is, blijft bij de individuele patiënt voorzichtigheid en maatwerk geboden. Patiënten met focale uitval op hemodynamische basis en patiënten met een onbehandelde ernstige carotisstenose zijn hier waarschijnlijk niet bij gebaat. Juist bij deze patiënten zal men orthostatische hypotensie als bijwerking willen vermijden. Hier geldt het adagium 'start laag' en 'verhoog traag'.

Voor de groep patiënten met een herseninfarct, jonger dan 45 jaar, zonder aanwijzingen voor atherosclerose en zonder hypertensie (en daardoor een zeer lage kans op een nieuwe vasculaire complicatie) zullen de voordelen van bloeddrukverlagende behandeling waarschijnlijk niet opwegen tegen de nadelen. Voor patiënten met een bloeddruk lager dan 120 mmHg systolisch en 70 mmHg diastolisch, zal het risico van bijwerkingen ten gevolge van hypotensie waarschijnlijk toenemen. Voor deze twee groepen lijkt het vooralsnog raadzaam geen bloeddrukverlagende behandeling te starten.

De beslissing van patiënten om de medicatie in te nemen en dit te blijven doen, hangt af van het vertrouwen dat zij in hun arts hebben en van een persoonlijke afweging van voor- en nadelen. Juist bij patiënten met een licht verhoogde bloeddruk is een goede begeleiding dus van groot belang.^{10,11}

Hoe de bloeddruk te meten?

De gebruikelijke manier van bloeddruk meten,



Figuur 2. Gestileerde verdeling van diastolische en systolische bloeddrukwaarden bij inclusie in de PROGRESS-studie.⁷

met de kwik- of tegenwoordig met de membraanmanometer, is niet zo betrouwbaar als men zou wensen. Ook een juist uitgevoerde conventionele meting wordt bedreigd door 2 fenomenen. Een daarvan is het zogenoemde 'witte jas'-effect; het geobjectiveerde feit dat metingen door een medisch professional hoger uitvallen dan een ambulante meting. Een goede vervanger is de zelfmeting thuis, mits dit met een goed geijkt en voldoende betrouwbaar apparaat gebeurt. Een beschrijving van dergelijke apparaten, met kwaliteitsbeoordeling, vindt men op de website van de Britse Hypertension Society (zie: www.bhsoc.org). Een andere mogelijkheid om het 'witte jas'-effect te vermijden is zelfmeting in het ziekenhuis, of een meting met een semi-automatische bloeddrukmeter voorafgaand aan het eigenlijke polikliniekbezoek. Een niet denkbeeldig nadeel van semi-automatische metingen is onderschatting. Doordat een patiënt inactief is en soms tijdens de meting zelfs in slaap valt, wordt vaak een te lage waarde gevonden.¹² Dit kan men deels voorkomen door de semi-automatische meting niet langer dan 15 minuten te laten duren. Een tweede fenomeen dat het effect van behandeling kan overschatten, is de regressie naar het gemiddelde. De beslissing om te gaan behandelen wordt nu eenmaal vaker genomen bij hogere bloeddrukwaarden. De kans dat de volgende meting, onafhan-

Tabel 1. Voorbeeld van een schema voor bloeddrukverlagende behandeling na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding, gebruikt in het Erasmus MC, afdeling Neurologie. Gestreefd wordt naar een minimale bloeddrukverlaging van 10 mmHg systolisch en 5 mmHg diastolisch.

Stap	1	2	3
klasse	thiazidediureticum	ACE-remmer	Ca-antagonist
middel	hydrochloorthiazide ^a	enalapril ^b	nifedipine (slow release) ^c
dosering	1 dd 25 mg	2 dd 5-10 mg	1dd 30 mg
oppassen bij	hypokaliëmie, kreatinineklaring <30 ml/min ^d en diabetes	nierfunctiestoornissen en antidiabetica	grapefruitsap, cimetidine en ranitidine
contra-indicatie	jicht	hyperkaliëmie en dubbelzijdige nierarteriostenose	-

^a=verkrijgbaar als generiek preparaat en in Nederland onder de merknaam Esidrex. ^b=verkrijgbaar als generiek preparaat en onder de merknaam Renitec. ^c=verkrijgbaar als generiek preparaat (nifedipine CF) en onder de merknaam Adalat Oros. ^d=de kreatinineklaring, in ml/min kan worden geschat met onderstaande formule. De constante k bedraagt 0,81 voor mannen en 0,96 voor vrouwen.²¹

$$\frac{(140 - \text{leeftijd (jaren)}) \times \text{gewicht (kg)}}{k \times \text{serumkreatinine } (\mu\text{mol/l})}$$

kelijk van de gestarte behandeling, lager uitvalt, is daardoor vrij groot. In de PROGRESS-studie bedroeg dit effect ongeveer 3 mmHg.⁷

Het effect van de behandeling zal, afhankelijk van het gekozen middel, na ongeveer zes weken maximaal zijn. Om het bloeddrukverlagend effect goed te kunnen beoordelen is het verstandig om de follow-up metingen onder dezelfde omstandigheden en met dezelfde apparatuur uit te (laten) voeren.

Welk middel?

De belangrijkste klassen van bloeddrukverlagende middelen zijn: thiazidediuretica, β -blokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers. De verschillende klassen, met enkele typische vertegenwoordigers, worden hieronder kort besproken. Voor nadere informatie over farmacologisch profiel en bijwerkingen wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas.¹³

Thiazidediuretica

Thiazidediuretica verminderen de Na⁺-reabsorptie in het convulerende deel van de distale tubulus. Het initiële bloeddrukverlagende effect is gerelateerd aan het diuretische effect, terwijl het definitieve antihypertensieve effect vooral wordt bepaald door fysiologische adaptatiemechanismen. Met name bij patiënten die goed responderen op diuretica treedt na enkele weken normalisatie van het plasma- en hartminuutvolume op, zodat de uiteindelijke bloeddrukdaling berust op een afname van de perifere vaatweerstand. Het mechanisme van deze weerstandsdaling is niet duidelijk.

Het hypotensieve effect van thiazidediuretica begint bij lage doseringen (bijvoorbeeld 12,5 of 25 mg hydrochloorthiazide per dag), waarbij de dosis-effectrelatie zeer vlak is. Doseringen boven de 25-50 mg hebben geen additioneel hypotensief effect, tenzij de patiënt veel zout gebruikt. Hogere doseringen veroorzaken wel vaker hypokaliëmie en

metabole ontregeling en moeten om die reden vermeden worden. De middelen kunnen eenmaal daags worden gegeven. De belangrijkste bijwerking is hypokaliëmie. Bij de lage antihypertensieve dosering vormt dit alleen een gevaar in bijzondere situaties, zoals laxantiagebruik, diarree, braken, dropgebruik, hyperaldosteronisme of hypercortisolisme. De lage doseringen die worden gebruikt bij antihypertensieve behandeling nopen niet tot controle van het serumkalium. Andere bijwerkingen zijn een verhoging van de serumurinezuurspiegel, eventueel leidend tot jicht, en een hyperglykemisch effect. Vanwege dit laatste effect is controle van de bloedsuikerspiegel, bijvoorbeeld eens per jaar, bij het gebruik van diuretica aan te bevelen.

β-blokkers

β-blokkers blokkeren β-adrenerge receptoren. Er wordt onderscheid gemaakt tussen β1-selectieve (ook wel cardioselectieve) en non-selectieve middelen. Voor het bloeddrukverlagend effect van β-blokkers is blokkade van alleen de β1-adrenerge receptoren voldoende. Het mechanisme van het bloeddrukverlagend effect van β-blokkers verloopt via meerdere aangrijpingspunten. Blokkade van β1-receptoren in pacemakercellen en cardiomyocyten leidt via respectievelijk een afname van de hartfrequentie en de contractiekracht van het hart tot een afname van het hartminuutvolume. Blokkade van renale β1-receptoren remt de vrijmaking van renine, terwijl blokkade van β-adrenerge receptoren in het perifere en centrale sympathische zenuwstelsel leidt tot een afname van de sympathicustonus. Afname van het hartminuutvolume, reninesuppressie en een verminderde sympathicustonus dragen in wisselende mate bij aan het uiteindelijke hypotensieve effect van β-blokkers. Er is geen verschil tussen het bloeddrukverlagend effect van β1-selectieve en non-selectieve β-blokkers, maar non-selectieve middelen veroorzaken potentieel meer bijwerkingen (met name bronchoconstrictie). Daarom gaat de voorkeur uit naar de selectieve middelen. Atenolol en metropolol zijn selectieve β-blokkers die het uitvoerigst zijn onderzocht in grote hypertensietrials. Absolute contra-indicaties voor het gebruik van β-blokkers zijn sinusbradycardie, 'sick-sinus syndrome', 2^e- en 3^e-graads AV-block, instabiel hartfalen en COPD. Relatieve contra-indicaties zijn ernstige claudicatio intermittens en insulineafhankelijke diabetes mellitus (wegens het maskeren van hypoglykemie-symptomen). Bijwerkingen zijn

onder andere vermoeidheidsgevoelens, depressie, hoofdpijn, visusstoornissen, impotentie, angstige dromen en verergering van symptomen van COPD. Atenolol is minder lipofiel dan metropolol. Een direct bewijs dat daardoor minder bijwerkingen optreden van het centrale zenuwstelsel is echter niet geleverd. De symptomen van hyperthyreoïdie kunnen, net als die van hypoglykemie, door β-blokkers worden gemaskeerd.

Calciumantagonisten

Calciumantagonisten blokkeren de kanalen in de celmembranen die selectief calciumionen vanuit de extracellulaire ruimte naar het binnenste van de cel doorlaten. Deze kanalen van het L-type bevinden zich in glad spierweefsel van bloedvaten, in het myocard en in de nodale weefsels. Blokkade van deze kanalen leidt tot vasodilatatie, afname van cardiale contractiekracht en voor sommige calciumantagonisten tot vertraging van de atrioventriculaire geleiding en hartfrequentie. Bij de behandeling gaat de voorkeur uit naar middelen met een lange werkingsduur, zoals nifedipine met vertraagde afgifte of amlodipine. Kortwerkende preparaten (bijvoorbeeld diltiazem) bleken in observationele studies gepaard te gaan met een verhoogde sterfte en zijn daarom gecontra-indiceerd. Bijwerkingen van calciumantagonisten zijn onder andere flushing, moeheid, hoofdpijn, duizeligheid en enkeloedeem. Grapefruitsap, cimetidine en ranitidine geven soms spiegelverhoging en daardoor een versterkt antihypertensief effect.

ACE-remmers

Het renine-angiotensine-systeem is een cascade van op elkaar inwerkende enzymen en hormonen. Sleutelenzym in deze cascade is renine, dat angiotensine I (Ang I) afsplitst van angiotensinogeen. Ang I wordt vervolgens omgezet in het biologisch actieve eindproduct angiotensine II (Ang II) door het 'angiotensin-converting-enzyme' (ACE). Het bloeddrukverlagende effect van zowel ACE-remmers als de angiotensine II-receptorblokkers berust op vaatverwijding en een vermindering van de aldosteronproductie in de bijnierschors. Een bijwerking van ACE-remmers is hypotensie. Het treedt vooral op bij patiënten met een al of niet door diuretica geïnduceerde hypovolemie. Eventueel kan geadviseerd worden om diuretica enkele dagen voor het starten van een ACE-remmer te stoppen. Prikkelhoest komt

voor bij maximaal 20% van de behandelde patiënten en is bij ongeveer 4% aanleiding om de behandeling te staken. Angio-oedeem met zwelling van gelaat en keelholte is een zeldzame, maar soms fatale bijwerking.¹⁴ ACE-remmers verminderen de proteïnurie en vertragen de progressie van nierfunctieverlies. Bij een kritische nierarteriestenose kan toediening van een ACE-remmer juist leiden tot een reversibel nierfunctieverlies. Naast interactie met diuretica, kan combinatie van ACE-remmers met insuline of orale bloedsuikerverlagende middelen soms tot hypoglykemie leiden.

Angiotensine-II-receptorblokkers

Angiotensine-II-receptorblokkers blokkeren de angiotensine-type-1-receptor, waardoor alle bekende fysiologische effecten van Ang II, zoals vasoconstrictie en stimulering van de aldosteronafgifte door de bijnier, worden geblokkeerd. Een voordeel van angiotensine-II-receptorblokkers boven ACE-remmers is dat deze middelen selectief ingrijpen op het renine-angiotensine-systeem en geen effect hebben op de afbraak van bradykinine. Hierdoor komen prikkelhoest en angio-oedeem minder vaak voor. In tegenstelling tot ACE-remmers stijgt bij het gebruik van angiotensine-II-receptorblokkers de Ang II-spiegel. Er wordt wel gespeculeerd dat deze stijging gunstig is voor het stimuleren van de angiotensine-type-2-receptor. Stimulering van deze receptor gaat gepaard met een antiproliferatief effect en leidt wellicht ook tot een verhoogde vrijmaking van stikstofmonoxide. Angiotensine-II-receptorblokkers worden over het algemeen goed verdragen. De ervaring met deze middelen in studies met vasculaire complicaties als eindpunt is nog beperkt.

Effectiviteit per klasse

Omdat in de meeste recente grote studies bij patiënten met een TIA of beroerte gebruik werd gemaakt van een ACE-remmer, zal door velen een middel uit deze klasse worden voorgeschreven bij patiënten met CVA in de voorgeschiedenis. Dit te meer, omdat in enkele studies een gunstig effect van ACE-remmers op de ontwikkeling van de atherosclerotische plaque zelf is vastgesteld.^{7,15} Het gunstige effect van de ACE-remmer perindopril in de PROGRESS-studie werd echter gezien in de subgroep van patiënten die tevens met het diureticum indapamide werd behandeld. In deze subgroep was het gunstige effect even groot als het effect in

PATS, een studie met indapamide bij Aziatische patiënten met een doorgemaakte beroerte.⁵

In de reeds genoemde meta-analyse van trials naar het effect van antihypertensiva bij patiënten met een TIA of een niet-invaliderende beroerte, verminderden diuretica de kans op een beroerte met 32%. Echter, deze middelen hadden geen duidelijk effect op het voorkomen van een myocardinfarct. Bij ACE-remmers was het effect omgekeerd. Zij hadden geen invloed op het voorkomen van nieuwe beroertes, maar reduceerden de kans op een nieuw myocardinfarct met 26%. β -blokkers hadden geen effect op elk van de eindpunten. Het sterkste effect werd gezien bij behandeling met een combinatie met diuretica en ACE-remmers. Hierbij nam de kans op een nieuwe beroerte, myocardinfarct of vasculaire complicatie in het algemeen met 40 tot 45% af.¹

Meta-analyses van primaire preventietrials waarin verschillende bloeddrukverlagende middelen zijn vergeleken, laten geen groter effect van ACE-remmers ten opzichte van andere middelen zien op de reductie van ziekte en sterfte aan hart- en vaatziekten.¹⁶ Daarnaast zijn de risicoreducerende effecten van de verschillende klassen van bloeddrukverlagende middelen in placebo-gecontroleerde studies vergelijkbaar van grootte.¹⁷ De resultaten van de zeer grote 'antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial' (ALLHAT), waarin het thiazidediureticum chloortalidon werd vergeleken met de calciumantagonist amlodipine en de ACE-remmer lisinopril, bevestigen dit beeld.¹⁸ Een thiazidediureticum gaf minder klinische bijwerkingen en een iets betere therapietrouw dan de andere middelen in deze studie. Bovendien was een thiazidediureticum minstens even effectief. In de ALLHAT-studie kan men geen β -blokker vinden. Recent werd nog eens aangevoerd dat het effect van β -blokkers bij oudere patiënten onzeker is.¹⁹ Het veelbelovende effect van de angiotensine-II-receptorblokker losartan ten opzichte van atenolol op met name beroertes, zoals gevonden in de LIFE-studie,²⁰ kon in de recent gepubliceerde VALUE-studie,²² waarin de angiotensine-II-receptorblokker valsartan vergeleken werd met de calciumantagonist amlodipine bij hoogerisicopatiënten met hypertensie niet worden gerepliceerd.

Conclusie

Er zijn geen directe aanwijzingen voor een bijzonder, bloeddrukafhankelijk effect van ACE-remmers

- 1 Alle patiënten met een recente TIA, herseninfarct of hersenbloeding, uitgezonderd patiënten met een zeer lage bloeddruk (lager dan 120/70 mmHg) of een zeer laag cardiovasculair risico, komen in aanmerking voor (extra) bloeddrukverlagende behandeling.
- 2 In het algemeen zal men starten met een thiazidediureticum en streven naar een minimale bloeddrukdaling van 10 mmHg systolisch en 5 mmHg diastolisch. De streefwaarde is derhalve individueel bepaald en hangt vooral af van de uitgangsbloeddruk.
- 3 Het effect op de bloeddruk moet door betrouwbare metingen worden vastgelegd. Thuismetingen of semi-automatische herhaalde metingen in het ziekenhuis, kunnen de betrouwbaarheid van bloeddrukmetingen vergroten.
- 4 Om het effect van de behandeling te beoordelen, wordt de patiënt ongeveer 6 weken na het starten van het bloeddrukverlagend middel teruggezien. Zonodig wordt dan een tweede middel gestart en wordt het effect daarvan nog eens geëvalueerd.
- 5 In het Erasmus MC is gekozen voor een ACE-remmer als tweede middel. In het geval van bijwerkingen (hoest) wordt dit middel vervangen door een calciumantagonist.
- 6 Het is verstandig om met de adherente huisartsgroep afspraken te maken over afbakening van taken bij de verdere controle en behandeling van de verhoogde bloeddruk.

op de secundaire preventie van beroertes of TIA's. De effectiviteit van de verschillende bloeddrukverlagende middelen ten aanzien van het voorkomen van hart- en vaatziekten ontloopt elkaar niet. Andere argumenten, zoals bijkomende aandoeningen, tolerantie, bijwerkingen, interacties, gebruiksgemak en kosten, zullen bij de keuze de doorslag geven. Van belang is uiteraard dat het therapieschema zo eenvoudig mogelijk blijft en aansluit op de praktijk die in Nederland en België gebruikelijk is.

Wie voor zijn patiënt met een recente beroerte en een TIA voor een ACE-remmer kiest, heeft weliswaar goede argumenten, maar op grond van het bijwerkingsprofiel en de kosten is meer te zeggen voor het starten van een thiazidediureticum. Indien nodig kan hieraan een tweede middel (een ACE-remmer) worden toegevoegd. Alhoewel een zodanig schema niet in een secundaire preventietrial is onderzocht, kan het worden beschouwd als het resultaat van gedegen afweging van de resultaten van vele grote trials. Thiazidediuretica hebben een vlakke dosis-effectcurve. Verhoging van de dosis boven 25 mg van bijvoorbeeld hydrochloorthiazide geeft weinig extra bloeddrukverlagend effect terwijl de kans op bijwerkingen toeneemt. De indicatiestelling en de

bepaling van de individuele behandeldoelen bij het starten van bloeddrukverlagende behandeling bij patiënten met een TIA of licht herseninfarct behoort in handen van de neuroloog te liggen. Het is verstandig om met de adherente huisartsgroep afspraken te maken over afbakening van taken bij de verdere controle en behandeling van de verhoogde bloeddruk.

Referenties

1. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events: A Systematic Review. *Stroke* 2003;34:2741-8.
2. van Gijn J. The PROGRESS Trial: preventing strokes by lowering blood pressure in patients with cerebral ischemia. *Emerging therapies: critique of an important advance. Stroke* 2002;33:319-20.
3. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *Brit Med J* 1996;313:147.
4. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA

- Trial Study Group. *Stroke* 1993;24:543-8.
5. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J* 1995;108:710-7.
 6. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
 7. PROGRESS - Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: characteristics of the study population at baseline. Progress Management Committee. *J Hypertension* 1999;17:1647-55.
 8. Van den Meiracker AH. Hypertensie in de acute fase van het herseninfaarct; meestal niet behandelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1089-92.
 9. Dyker AG, Grosset DG, Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:580-3.
 10. Benson J, Britten N. Patients' decisions about whether or not to take antihypertensive drugs: qualitative study. *Brit Med J* 2002;325:873.
 11. Svensson S, Kjellgren KI, Ahlner J, Saljo R. Reasons for adherence with antihypertensive medication. *Int J Cardiol* 2000;76:157-63.
 12. Grobbee DE, Tuut M, Hoes A. CBO-richtlijn 'Hoge bloeddruk' (herziening). *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2071-7.
 13. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ, 2004.
 14. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
 15. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, Takahashi T, Kitadai M, Hatanaka Y et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001;32:1539-45.
 16. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
 17. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
 18. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002;288:2981-97.
 19. Grossman E, Messerli FH. Why beta-blockers are not cardio-protective in elderly patients with hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:468-73.
 20. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
 22. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

Ontvangen 22 april 2004, geaccepteerd 19 augustus 2004.

Correspondentieadres auteurs:

Dr. D.W.J. Dippel, neuroloog

Erasmus MC
Afdeling Neurologie, Ee 2240
Postbus 1738
3000 DR Rotterdam
Tel: 010-408779
E-mail: d.dippel@erasmusmc.nl

Dr. A.H. van den Meiracker, internist

Afdeling Inwendige Geneeskunde, L274

Dr. H.B. van der Worp, neuroloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Neurologie, HP G 03.228
Postbus 85500
3508 GA Utrecht

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.