Het effect van thuisbloeddrukmeting op het management van hypertensie in de huisartsenpraktijk

Dr. Immle Delvaux, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Anselme Derese, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Context: Hypertensie heeft een prevalentie van 30 à 45% in de Westerse populatie. Om deze risicofactor optimaal onder controle te krijgen, is het belangrijk om in het management aandacht te hebben voor de verschillen tussen consultatie- en thuisbloeddrukken. Auscultatoire bloeddrukmeting in het dokterskabinet was jarenlang de enige standaard. Studies hebben echter aangetoond dat 'out-of-office'-bloeddruk sterker geassocieerd is met cardiovasculaire aandoeningen dan de consultatiebloeddruk. Hierdoor rijst de vraag of het beleid van hypertensie niet beter gebaseerd wordt op de thuisbloeddruk en of een beleid gebaseerd op thuisbloeddruk kan leiden tot een adequater gebruik van antihypertensiva.

Onderzoeksvraag: Wat is het effect op het management van hypertensie wanneer dit gebaseerd wordt op thuisbloeddrukmetingen (door de patiënt zelf) t.o.v. metingen (door de arts) op raadpleging bij patiënten die gekend zijn met arteriële hypertensie en hiervoor behandeld worden met antihypertensiva?

Methode: Alle patiënten werden gerekruteerd in huisartsenpraktijk Van Eyck te Maaseik. Elke patiënt tussen 18 en 99j met gekende arteriële hypertensie die op consultatie kwam tijdens de periode van 1 februari 2016 tot en met 31 augustus 2016 en wenste deel te nemen aan de studie, werd geïncludeerd. De exclusiecriteria waren een verblijf in het WZC of cognitief niet in staat zijn om een correcte thuisbloeddrukmeting uit te voeren. De studie bestond uit een cross-over design met randomisatie. Groep 1 registreerde de thuisbloeddruk gedurende de eerste 14 dagen, waarop 14 dagen volgden zonder registratie. In groep 2 waren er eerst 14 dagen zonder thuisregistratie en nadien gedurende 14 dagen thuisbloeddrukmetingen.

Resultaten: De studie bestond uit 47 patiënten, waarvan 7 drop-outs. De gemiddelde leeftijd lag significant hoger in studiegroep 2 (p-waarde 0,030); qua geslacht en CV-comorbiditeit werden geen significante verschillen aangetoond (p-waarde respectievelijk 0,186 en 0,406). Tevens kon er geen verschil aangetoond worden in beleid bij aanvang en einde van de studie (p-waarde 0,961). Doorheen de studie was er een stijgend percentage van patiënten met goed geregelde bloeddruk op consultatie, met een sterkere stijging in studiegroep 2 (p-waarde van 0,021). Er kon geen significant verschil tussen de gemiddelde bloeddruk thuis en op consultatie vastgesteld worden. De systolische bloeddruk op de consultaties onderling was wel significant verschillend, met een toenemend aantal goed geregelde bloeddrukken naarmate de studie vorderde (respectievelijke P-waarde 0,008 voor consultatie 1 en 2, <0,000 voor consultatie 1 en 3 en 0, 033 voor consultatie 2 en 3). Voor de thuisbloeddruk was er een significant verschil tussen week 1 en 2 voor de systolische (p-waarde 0,024), maar niet voor de diastolische bloeddruk (p-waarde 0,323).

Conclusies: Als conclusie kan er gesteld worden dat er in deze studie onvoldoende significant bewijs kan voorgelegd worden in het voordeel van therapiewijzigingen o.b.v. thuisbloeddrukmetingen. Dit i.t.t. de literatuur waar wel aanwijzingen werden gevonden dat d.m.v. thuisbloeddrukmeting een efficiëntere bloeddrukcontrole kan worden bereikt. Echter, op lange termijn kan ook in die studies vooralsnog geen significante daling van het cardiovasculaire risico aangetoond worden. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of thuisbloeddrukmetingen een plaats hebben in het management van hypertensie en of 24u-bloeddrukmeting eventueel een valabel alternatief kan zijn. O.b.v. ons onderzoek kunnen we dus niet aanraden om patiënten met hypertensie in de Vlaamse huisartsenpraktijk op te volgen met thuisbloeddrukmetingen.

Inhoudstafel

1. **Inleiding** ..... - 4 -
2. **Literatuuronderzoek** ..... - 5 -
    - Definities ..... - 5 -
    - Thuisbloeddrukmeting ..... - 5 -
    - Beleid ..... - 7 -
    - Richtlijnen ..... - 7 -
        - *Domus medica* ..... - 7 -
        - *NHG (Nederlands Huisartsengenootschap)* ..... - 7 -
        - *WHO (Wereld Gezondheidsorganisatie)* ..... - 8 -
        - *NICE (National Institute for health and Care Excellence)* ..... - 8 -
3. **Methodologie** ..... - 9 -
    - Studieopzet ..... - 9 -
    - Statistische analyses ..... - 10 -
4. **Resultaten** ..... - 11 -
5. **Discussie** ..... - 18 -
6. **Besluit** ..... - 20 -
7. **Referenties** ..... - 21 -
8. **Bijlagen** ..... - 23 -
    - Bijlage 1: advies ethisch comité ..... - 23 -
    - Bijlage 2: Goedgekeurd protocol ..... - 24 -
    - Bijlage 3: Thuisbloeddrukmetingprotocol ..... - 27 -

1. Inleiding

Er is een gelimiteerd aantal data beschikbaar, maar de prevalentie van hypertensie in Europa wordt geschat op 30 à 45% van de populatie, met een sterke toename volgens leeftijd (1). Volgens de WHO is hypertensie verantwoordelijk voor ten minste 45% van de sterfte ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen en zelfs voor 51% in het geval van beroertes (2). Onvoldoende behandelde en miskende hypertensie is een risicofactor voor cardiovasculaire events, maar is ook bijkomend geassocieerd met andere cardiovasculaire risicofactoren zoals hogere leeftijd, hoger BMI, hogere prevalentie van orgaanschade, verminderde insuline sensitiviteit, type 2 diabetes, overmatige alcoholinname en roken. Een combinatie van deze risicofactoren geeft een hoger risico dan de som van de individuele risico's. Accurate bloeddrukmeting is dan ook van cruciaal belang voor het maken van goede klinische beslissingen in het hypertensiebeleid (3). Studies hebben aangetoond dat het gebruik van antihypertensiva een belangrijk onderdeel vormt in het management van het cardiovasculair risico en bijhorende complicaties kan verminderen (4).

Bobrie et al. hebben tevens aangetoond dat thuisbloeddrukmeting de prognose in het kader van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit beter definieert dan consultatiebloeddrukken (5). Er is echter nog onvoldoende evidentie om aan te tonen dat witte jas-hypertensie en gemaskeerde hypertensie een voorspellende waarde hebben voor bestendige hypertensie in de toekomst. Studies van Ugajin et al. en Mancia et al. (6, 7) gaven een indicatie dat witte jas-hypertensie een onafhankelijke risicofactor is voor hypertensie in de thuissituatie (8). In het management van hypertensie is het belangrijk aandacht te hebben voor de verschillen tussen consultatie- en thuisbloeddrukken en bedacht te zijn op de aanwezigheid van witte jas- en gemaskeerde hypertensie.

Auscultatoire bloeddrukmeting in het dokterskabinet was jarenlang de enige standaard in het management van hypertensie. Hoewel deze methode zijn waarde zeker bevestigd heeft in verschillende studies, zijn er toch ook verscheidene nadelen. Er is een grote 'inter- en intra-observer' variatie waardoor de metingen moeilijk standaardiseerbaar zijn, en witte jas-hypertensie niet kan worden gediagnosticeerd (5). De laatste jaren hebben er voornamelijk 2 technieken hun belang bewezen voor het registreren van bloeddruk buiten het dokterskabinet. Zowel thuisbloeddrukmeting als 24-uursbloeddrukmeting worden ondersteund door internationale richtlijnen. Beide technieken hebben hun voor- en nadelen waardoor de klinische omstandigheden bepalend zijn voor de keuze (9). In deze studie werd geopteerd om het effect van thuisbloeddrukmeting gedurende 14 dagen na te gaan op het beleid van gekende hypertensiepatiënten. Echter, om geschikt te zijn om een plaats in het management van hypertensie in te nemen, moet er bij thuisbloeddrukmeting gebruik gemaakt worden van gestandaardiseerde en erkende protocollen. Belangrijk hierbij is dat er enkel gevalideerde bovenarmbloeddrukmeters met een passende cuff gebruikt worden (10). Het protocol dat in deze studie gebruikt werd, is gebaseerd op het Domus Medica-protocol voor thuisbloeddrukmeting.

2. Literatuuronderzoek

De onderzoeksvraag kan samengevat worden in onderstaande PICO:

- *Patient*: patiënten tussen 18-99j met arteriële hypertensie, behandeld met antihypertensiva, in huisartsenpraktijk Van Eyck Maaseik
- *Intervention*: thuisbloeddrukmeting
- *Comparison*: conventionele bloeddrukmeting
- *Outcome*: effect op het management van hypertensie

Voor het oriënterend literatuuronderzoek werd gebruik gemaakt van de PubMed-databank waarbij gezocht werd op de volgende key-words en MESH-termen: arterial hypertension, antihypertensive therapy/drugs, self-measured blood pressure en home blood pressure. Er werd tevens gezocht naar verdere relevante artikels door middel van de opgegeven suggesties van PubMed naar aanleiding van een bepaald artikel.
Ten tweede werd er gegrasduind in de Minerva-databank (evidence-based Medicine voor de eerste lijn). Hierbij werden artikels opgezocht die te maken hadden met thuisbloeddruk-meting en hypertensiebehandeling.
Ten derde werd ook de databank met master-na-masterthesissen van het ICHO (interuniversitair centrum voor huisartsenopleiding) doorzocht op thuisbloeddrukmeting en management van hypertensie.
Als criteria voor de selectie van de artikels werd er rekening gehouden met de leeftijd van het artikel en de relevantie voor de onderzoeksvraag. De geselecteerde artikels mochten niet ouder zijn dan 10 jaar, tenzij zij nog nuttige informatie konden verschaffen en zij moesten duiding kunnen geven over de relevantie van thuisbloeddrukmeting, het beleid van antihypertensiva en de verschillen tussen bloeddrukmeetmethodes.

Definities

Overeenkomstig met de huidige hypertensie-richtlijnen definiëren we klinische hypertensie als een bloeddruk >140/90 mm Hg gemeten op consultatie en thuis-hypertensie als een bloeddruk >135/85 mm Hg thuis gemeten. Normotensie is bijgevolg een bloeddruk die onder deze drempels valt en witte jas-hypertensie wordt gedefinieerd als een verhoogde bloeddruk op consultatie en een normale thuisbloeddruk (1, 4).

Thuisbloeddrukmeting

Staessen et al. hebben in 2008 30 jaar aan research onderzocht en zijn tot de conclusie gekomen dat de drempel voor de diagnose van hypertensie bij thuisbloeddrukmeting nog steeds op 135/85 mm Hg dient te liggen. Als logisch gevolg hieruit, moeten de therapeutische doelstellingen dan ook lager liggen dan deze drempel. De evidentie toonde eveneens aan dat elke mm Hg bloeddrukverlaging al een grote invloed heeft op het verminderen van het cardiovasculaire risico (11). Het is geweten dat thuisbloeddruk en 24u-bloeddruk sterker geassocieerd zijn met cardiovasculaire aandoeningen dan consultatiebloeddruk (3, 12). Tevens hebben enkele auteurs waaronder Asayama et al. gesuggereerd dat een verhoogde ochtendbloeddruk een sterkere voorspeller is voor

cardiovasculaire events dan een verhoogde avondbloeddruk, dewelke natuurlijk enkel met thuisbloeddrukmeting of 24u-bloeddrukmeting kan achterhaald worden (9, 13). Thuisbloeddrukmeting kan gebruikt worden voor zowel het fijn stellen van de diagnose als voor de evaluatie van de gebruikte antihypertensieve medicatie in patiënten met vermoeden van of bewezen arteriële hypertensie (14, 15). Het wordt gezien als een betrouwbaarder alternatief voor consultatiebloeddrukmeting en als een evenwaardig alternatief voor 24u-bloeddrukmeting (15). Kang et al. hebben echter in hun studie kunnen aantonen dat thuisbloeddrukmeting een lage sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft voor de diagnose van witte jas-hypertensie en gemaskeerde hypertensie en daardoor een goede screeningsmethode is maar geen volwaardig alternatief voor 24u-bloeddrukmeting (4).

Pickering et al. deden in 2008 al enkele aanbevelingen i.v.m. thuisbloeddrukmeting. Zij raden aan om 2 tot 3 metingen per dag uit te voeren in een zittende positie na een 5tal minuten rust, waarbij een totaal van 12 metingen noodzakelijk is om klinische beslissingen op te kunnen baseren (14).

Viera et Al. hebben het vertrouwen onderzocht dat patiënten hebben in de verschillende methodes van bloeddrukmeting. Hieruit bleek dat patiënten meer vertrouwen hebben in thuisbloeddrukmetingen en 24u-bloeddrukmeting, wat een belangrijke factor kan zijn in het kader van therapietrouw (10, 12).
Dr. Kefel heeft in zijn manama-thesis tevens de haalbaarheid nagegaan van het Domus medica protocol voor thuisbloeddrukmeting. De resultaten gaven aan dat 98,2% van de ondervraagde artsen en patiënten het een haalbaar protocol vindt en dat er reeds uitgebreid gebruik van wordt gemaakt (16). Ook de studie van Bobrie et al. geeft aan dat thuisbloeddrukmeting als alternatief voor consultatiebloeddrukken de voorkeur van patiënten wegdraagt omwille van de excellente haalbaarheid (5).

Andere voordelen van thuisbloeddrukmeting zijn onder andere de lagere kostprijs, de gemeten waarden die dichter aanleunen bij de waarden van 24u-bloeddrukmeting - dewelke de beste voorspeller is van het cardiovasculair risico -, er is geen witte jas-effect of ‘observer bias’ en er zijn meer metingen mogelijk waardoor de gemeten bloeddrukwaardes reproduceerbaarder zijn dan deze gemeten tijdens de consultatie (14, 17). Tevens zijn er minder consultaties nodig voor de opvolging van de hypertensie.
Nadelen van thuisbloeddrukmeting zijn dat het niet uitgevoerd kan worden bij patiënten met belangrijke hartaritmieën zoals voorkamerfibrillatie of frequente extrasystolen wegens een te hoog risico op foutieve metingen, dat een patiënt obsessief kan gaan meten en eigenhandig zijn medicatie aanpassen o.b.v. de resultaten. Het is ook belangrijk om te weten dat waardes van thuisbloeddrukmetingen niet kunnen gebruikt worden in de SCORE-tabel aangezien deze zijn opgesteld o.b.v. conventionele metingen (9, 18).

Beleid

De THOP (Treatment of Hypertension based on Home or Office blood pressure) en de HOMERUS (Home versus Office Measurement – Reduction of unneccessary Treatment) trials hebben aangetoond dat de aanpassing van antihypertensieve therapie op basis van thuisbloeddrukmeting leidt tot minder intensieve therapie zonder verschil in algemeen welbevinden of orgaanschade (19, 20). Ook Asayama et al. hebben in 2012 in hun studie aangetoond dat aanpassing van antihypertensiva op basis van thuisbloeddrukmeting goed aanvaard wordt door patiënten en leidt tot een verminderd gebruik van antihypertensiva ten opzichte van aanpassing van antihypertensiva op basis van consultatiebloeddruk (15). Deze studie kon echter geen significant verschil in daling van cardiovasculair risico aantonen. Volgens de auteurs zou dit te wijten zijn aan het feit dat de Japanse bevolking ten opzichte van de rest van de wereldbevolking een 30% lager risico op cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en beroerte heeft. Hun bevindingen ondersteunen wel het concept 'hoe lager, hoe beter' in kader van aanpassing van therapie op basis van thuisbloeddrukmetingen. Het 5-jaars cardiovasculair risico was minder dan 1% als de systolische thuisbloeddruk onder de 130 mm Hg was. Deze studie toonde eveneens aan dat deze bloeddrukwaarden veilig nagestreefd kunnen worden, ook in een oudere populatie, aangezien er in slechts 0.5% van de gevallen neveneffecten waren (15).
De RCT van Staessen et al. toonde ook aan dat tweemaal zoveel patiënten hun antihypertensiva konden stoppen na baseren van het beleid op thuisbloeddrukmetingen in vergelijking met de patiënten waarbij hun therapie afgesteld werd op basis van de consultatiebloeddrukken, en dit ten gevolge van witte jas-hypertensie (19).

De belangrijkste redenen waarom artsen hun hypertensiebeleid niet aanpassen ondanks verhoogde bloeddrukwaarden op consultatie werden in 2009 door Ferrari et al. opgesomd. Namelijk, de perceptie dat de tijd na opstart van een antihypertensivum nog te kort is om zijn volledig effect te zien, genoegen nemen met een lichte verbetering van de bloeddrukwaarden, slechte opvolging, vermindering van andere cardiovasculaire risicofactoren, bijwerkingen en acceptabele waardes bij thuisbloeddrukmeting (21).

Richtlijnen

Domus medica

De richtlijn hypertensie van Domus medica dateert van 2009 en raadt thuisbloeddrukmeting aan om de diagnose scherp te stellen tussen arteriële, gemaskeerde en witte jas-hypertensie. Thuisbloeddrukmetingen dienen altijd gecontroleerd te worden door conventionele metingen en bij belangrijke discrepanties tussen voorgaande metingen wordt een 24u-bloeddrukmeting aangeraden. De therapie wordt volgens deze richtlijn uitsluitend aangepast o.b.v. de conventionele metingen (22).

NHG (Nederlands Huisartsengenootschap)

Bij de NHG bestaat er geen aparte richtlijn over hypertensie. De aanpak van hypertensie zit vervat in de richtlijn cardiovasculair risicomanagement, maar hierin wordt niets gespecifieerd over de manier van bloeddrukmeting bij diagnose en opvolging van hypertensie (23).

WHO (Wereld Gezondheidsorganisatie)

De WHO heeft een uiteenzetting over hypertensie gepubliceerd in 2013. Hierin raden zij het gebruik van elektronische meettoestellen aan zonder verder te specifiëren in welke omgeving. Zij raden echter ook specifiek thuisbloeddrukmetingen aan bij patiënten die zich een bloeddrukmeter kunnen veroorloven omdat die een vroegdiagnose vergemakkelijkt en zorgt voor een betere compliantie (2, 18). Een eigen rol in het management van hun chronische aandoening is volgens de WHO extra voordelig voor mensen met verminderde toegang tot de gezondheidszorg omdat zij hierdoor bewust gemaakt worden van de criteria om wel professionele hulp in te roepen (2).

NICE (National Institute for health and Care Excellence)

In 2016 is de NICE-richtlijn over hypertensie vernieuwd. Er wordt een 24u-bloeddrukmeting aangeraden bij herhaaldelijk verhoogde consultatiemetingen. Thuisbloeddrukmeting komt pas op de tweede plaats indien er contra-indicaties zijn voor 24u-bloeddrukmeting of dit onmogelijk is. Er wordt geen advies gegeven over welke methode aangeraden wordt om het management van hypertensie op te baseren (24).

3. Methodologie

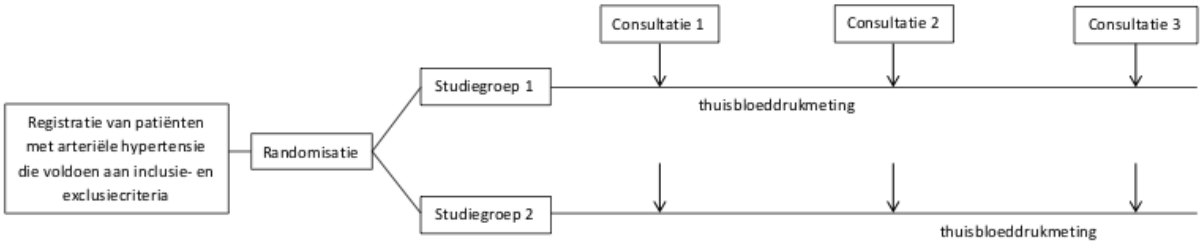
Studieopzet

De studie werd opgezet zodat alle patiënten gerekruteerd konden worden in de huisartsenpraktijk van Dr. Smits en Dr. Corstjens te Maaseik. Elke patiënt met gekende arteriële hypertensie die op consultatie kwam tijdens de periode van 1 februari 2016 tot en met 31 augustus 2016 en voldeed aan de inclusie- en exclusiecriteria, werd aangesproken over deze studie. De inclusiecriteria waren het hebben van arteriële hypertensie waarvoor minimaal één antihypertensivum ingenomen wordt en een leeftijd tussen de 18 en 99j. De exclusiecriteria waren een verblijf in het rusthuis of cognitief niet in staat zijn om een correcte thuisbloeddrukmeting uit te voeren.
Patiënten die akkoord gingen met een studiedeelname werden uitgenodigd voor een 1e studieconsultatie. Tijdens deze consultatie werd de bloeddrukmeter van de patiënt gevalideerd ten opzichte van de manueel gemeten bloeddruk door de arts. Indien patiënten geen beschikking hadden over een eigen bloeddrukmeter konden zij een gevalideerde bloeddrukmeter uit de praktijk gebruiken. Enkel het gebruik van bovenarmbloeddrukmeters werd toegestaan. De manueel gemeten bloeddruk op consultatie werd telkens door dezelfde arts uitgevoerd.
Tevens werd er een registratie uitgevoerd van volgende parameters: leeftijd; geslacht; studiegroep 1 of 2; startdatum van de studie; aanwezigheid van cardiovasculaire co-morbiditeit (hieronder wordt verstaan: cardiovasculaire events in de voorgeschiedenis, diabetes mellitus, nierinsufficiëntie en obesitas); gebruik van een eigen bloeddrukmeter; aantal, type en dosis van de antihypertensiva; systolische en diastolische bloeddruk op het moment van de studieconsultaties en het aangewezen beleid op basis van de consultatie- en thuisbloeddruk.

Deze studie bestaat uit een cross-over design (zie figuur 1). De patiënten die toestemden in een deelname aan de studie werden in volgorde van aanmelden toegewezen aan studiegroep 1 of 2.
De patiënten uit studiegroep 1 moesten meteen na de 1e studieconsultatie gedurende 14 dagen het thuisbloeddrukmetingprotocol (zie bijlage) uitvoeren. Na 14 dagen volgde een 2e studieconsultatie waarbij de systolische en diastolische bloeddruk op het moment van consultatie werd gemeten en de resultaten van de thuisbloeddrukmeting werden geïnterpreteerd. Op basis van de resultaten van de thuisbloeddrukmeting werd een nieuw aangewezen beleid opgesteld. Dit werd geïmplementeerd waarna er 14 dagen volgden zonder verdere specifieke instructies qua bloeddrukmeting. Op het einde van deze 14 dagen vond de 3e studieconsultatie plaats waarbij voor de laatste maal de systolische en diastolische bloeddruk manueel werd gemeten door de arts.
Patiënten uit studiegroep 2 volgden hetzelfde stramien van studieconsultaties, maar hadden gedurende de eerste 14 dagen geen specifieke instructies en doorliepen het thuisbloeddrukmetingprotocol pas na de 2e studieconsultatie. Het aangewezen beleid op basis van de thuisbloeddrukmetingen werd dan ook pas opgesteld na de 3e studieconsultatie.

Er werden voor de artsen geen specificaties opgesteld aangaande het beleid, zij waren vrij in hun beleidskeuze en er werd enkel aangegeven of dit beleid op basis van de op consultatie gemeten bloeddruk of op basis van de thuisbloeddrukmeting moest worden opgesteld.

Figuur 1.



De thuisbloeddrukmetingen werden geregistreerd in aantal mm Hg. De gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in mm Hg werd hieruit berekend. Voor zowel de gemiddelde thuisbloeddruk als de consultatiebloeddrukken werd dan op basis van de richtlijnen uit 2013 van de ESC/ESH (European Society of Cardiology en European Society of Hypertension) (1) bepaald of de gemeten bloeddruk onder controle of niet onder controle was. De definities zijn als volgt: consultatiebloeddrukken vanaf 140/90 mm Hg worden beschouwd als hypertensie die niet onder controle is; voor thuisbloeddrukken geldt dat waardes vanaf 135/85 mm Hg als niet gecontroleerde hypertensie worden aanzien.

Statistische analyses

Alle analyses werden uitgevoerd met SPSS 24. De analyses werden uitgevoerd met zowel in- als exclusie van de drop-outs.

4. Resultaten

De volledige studiegroep bestond uit 47 patiënten, waarvan 40 patiënten het volledige studietraject hebben doorlopen. Er werden 7 drop-outs genoteerd, waarvan 2 vrouwen en 5 mannen. Slechts 2 patiënten waren ingedeeld in studiegroep 2, de overige 5 in studiegroep 1. Eén patiënt werd drop-out na de eerste studieconsultatie, de andere 6 patiënten werden niet meer gezien op de derde studieconsultatie.

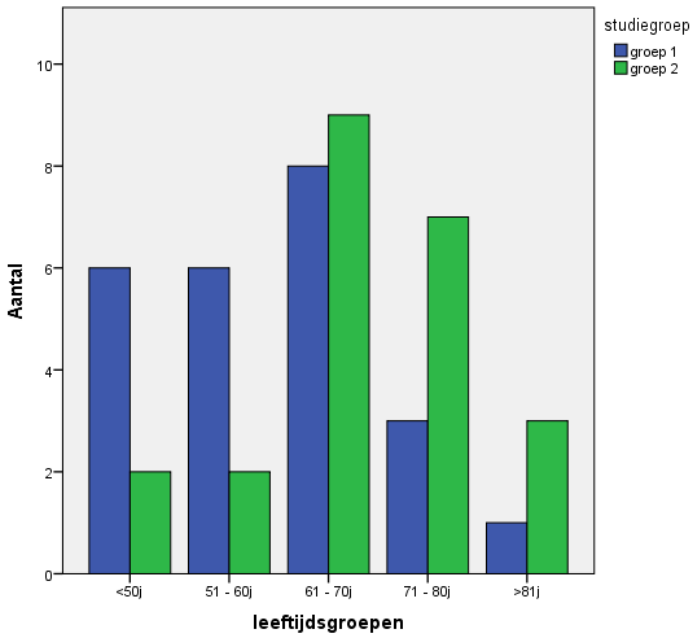
In tabel 1 worden de verschillen van de belangrijkste demografische en medische kenmerken van de twee studiegroepen getoond. De gemiddelde leeftijd ligt significant hoger in studiegroep 2 (p-waarde 0,030), namelijk op 68 jaar met een standaard deviatie (SD) van 10 jaar. De man/vrouw-verhouding lijkt meer evenredig in studiegroep 1 maar kon niet statistisch aangetoond worden (p-waarde 0,186). In beide studiegroepen zien we een lager aandeel patiënten met cardiovasculaire co-morbiditeit, waarbij relatief minder in studiegroep 2, maar ook dit verschil was niet statistisch significant (p-waarde 0,406).

Tabel 1.

		Leeftijd (j)			**Geslacht**		**CV co-morbiditeit**	
		Gemiddelde (SD)	Minimum	Maximum	Man	Vrouw	Neen	Ja
Studiegroep	**groep 1**	60 (12)	40	84	75%	25%	63%	38%
	groep 2	68 (10)	50	86	57%	43%	74%	26%
		p-waarde						
Mann-Whitney U-test		0,030			0,186		0,406	

Figuur 2 toont ons de leeftijdsverdeling tussen de twee studiegroepen. Hierbij zien we inderdaad dat de patiënten uit studiegroep 1 relatief jonger zijn ten opzichte van de patiënten uit studiegroep 2.

Figuur 2.

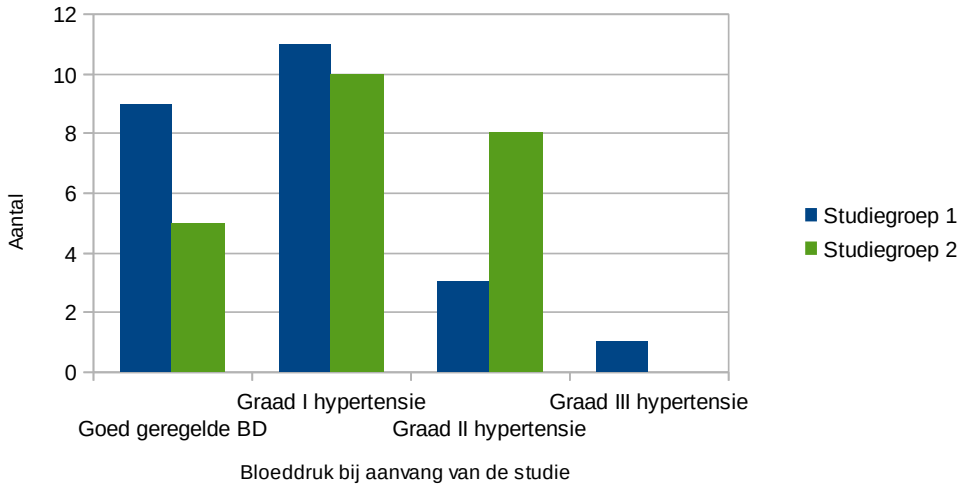


In figuur 3 wordt een vergelijking gemaakt van de ernst van hypertensie bij aanvang van de studie tussen beide studiegroepen. Hierbij lijkt het erop dat in studiegroep 1 meer patiënten een goed geregelde bloeddruk hebben bij aanvang ten opzichte van studiegroep 2, maar dit verschil was niet significant (p-waarde 0,292). Tevens merken we een kleine meerderheid van patiënten met graad I en II hypertensie die zich in studiegroep 1 bevinden. In studiegroep 2 bevinden zich dan weer meer patiënten uit de categorie graad III hypertensie. De indeling qua type hypertensie werd voor elke patiënt berekend op basis van de conventioneel gemeten bloeddruk op consultatie 1. Hiervoor werd de recentste richtlijn van de ECS/EHS uit 2013 gebruikt (zie tabel 2)(1). De gradatie van hypertensie werd voor de thuisbloeddrukwaarden rechtlijnig doorgetrokken.

Tabel 2. Definitie en classificatie van consultatie- en thuisbloeddruk.

	Consultatiebloeddruk			**Thuisbloeddruk**		
	Systolisch (mm Hg)		Diastolisch (mm Hg)	Systolisch (mm Hg)		Diastolisch (mm Hg)
Normale bloeddruk	<140	en/of	<90	<135	en/of	<85
Graad I hypertensie	140-159	en/of	90-99	135-154	en/of	85-94
Graad II hypertensie	160-179	en/of	100-109	155-174	en/of	95-104
Graad III hypertensie	≥180	en/of	≥110	≥175	en/of	≥105

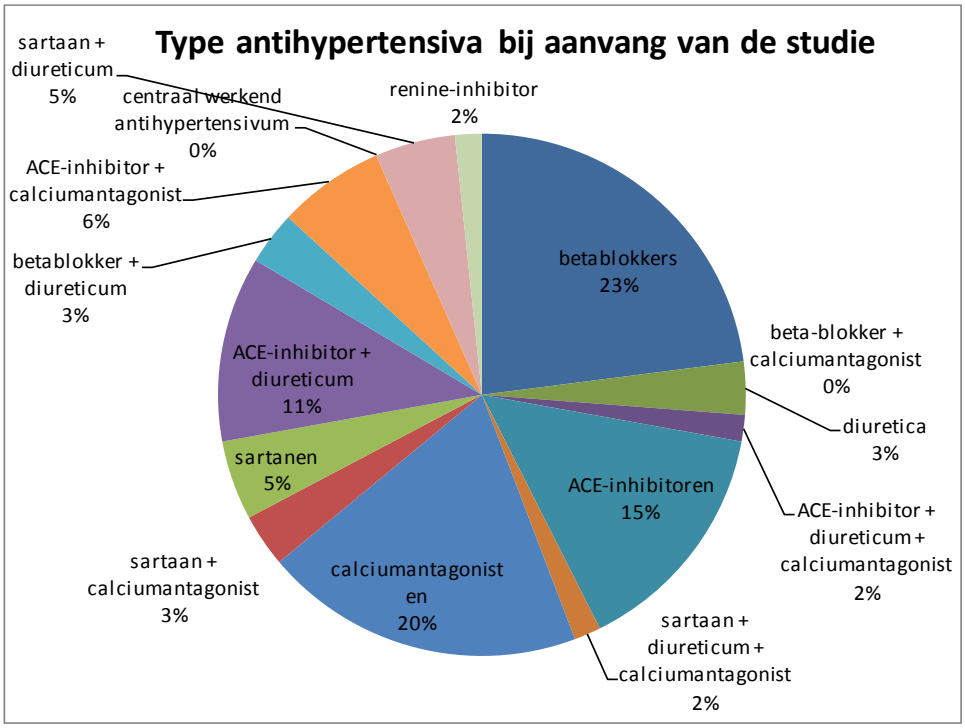
Figuur 3.



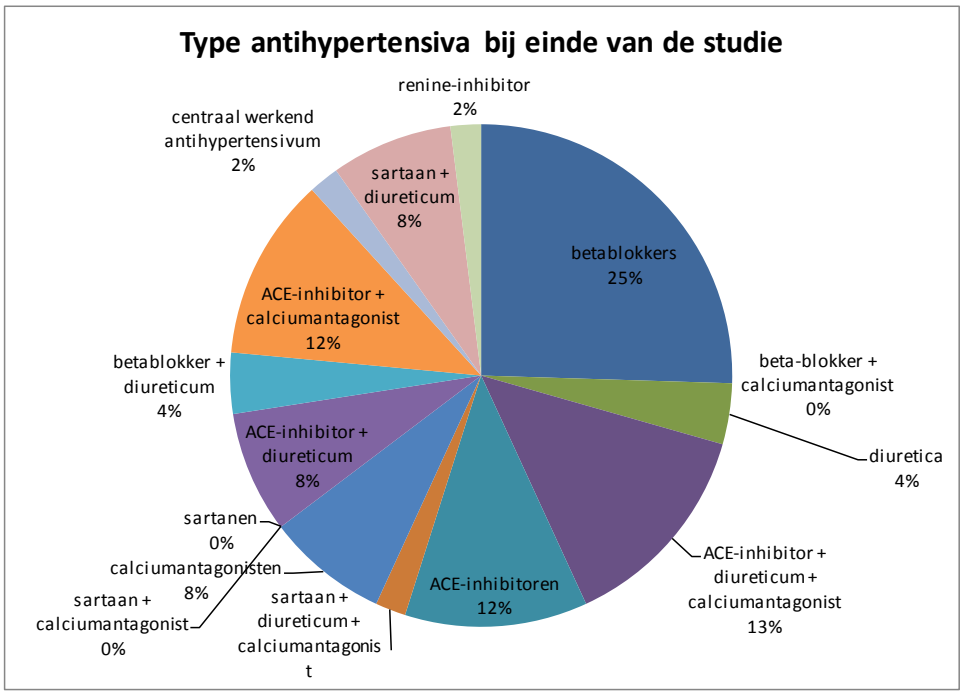
Tijdens deze studie werd geregistreerd welk type antihypertensiva de patiënten gebruiken. Een overzicht hiervan kan teruggevonden worden in figuur 4 voor de antihypertensiva bij opstart van de studie en in figuur 5 voor de antihypertensiva bij het beëindigen van de studie. We zien dat het merendeel van de patiënten bij aanvang een bètablokker (23%) gebruikt, gevolgd door een calciumantagonist (19%), ACE-inhibitor (15%), ACE-inhibitor + diureticum (11%), ACE-inhibitor + calciumantagonist (6%), sartaan + diureticum (6%), sartanen (5%), diuretica (3%), bètablokker + diureticum (3%), sartaan + calciumantagonist (3%), ACE-inhibitor + diureticum + calciumantagonist (2%), sartaan + diureticum + calciumantagonist (2%) en renine-inhibitor (2%).

Bij het beëindigen van de studie gebruikt nog steeds de meerderheid een bètablokker (25%), gevolgd door ACE-inhibitor + diureticum + calciumantagonist (13%), ACE-inhibitoren (12%), ACE-inhibitor + calciumantagonist (12%), sartaan + diureticum (10%), calciumantagonisten (8%), ACE-inhibitor + diureticum (8%), diuretica (4%), bètablokker + diureticum (4%), sartaan + diureticum + calciumantagonist (2%), centraal werkend antihypertensivum (2%), renine-inhibitor (2%).

Figuur 4.



Figuur 5.



De verschillen in beleid bij aanvang en einde van de studie worden weergegeven in tabel 3. Er wordt minder gekozen voor een dosisverhoging (10% tegenover 26%), maar eerder voor het bijvoegen van een antihypertensivum (31% tegenover 0%). Ook een wissel qua type antihypertensivum (3% tegenover 0%), een dosisverlaging (10% tegenover 2%) en het aantal antihypertensiva verminderen (3% tegenover 0%) worden meer gerapporteerd bij het einde van de studie. Bij het einde van de studie werd er in 43% voor gekozen om geen aanpassing van de medicatie door te voeren ten opzichte van 38% bij aanvang van de studie.

Met de Wilcoxon signed-ranks test werd nagegaan of deze verschillen significant verschillend waren, met een p-waarde van 0,961 kon geen significant verschil bewezen worden (tabel 3).

Tabel 3.

Beleid	**Bij aanvang studie**	**Bij einde studie**
Dosisverhoging	26%	10%
Dosisverlaging	2%	10%
Wissel van type antihypertensivum	0%	3%
Antihypertensivum bijvoegen	0%	31%
Geen aanpassing	38%	43%
Afwachten met aanpassing op resultaten van thuisbloeddrukmeting	34%	0%
Aantal antihypertensiva verminderen	0%	3%
	p-waarde	
Wilcoxon signed-ranks test	0,961	

Als we de richtlijnen (zie tabel 2) (1) toepassen, heeft slechts 53% van de patiënten in studiegroep 1 en 33% van de patiënten in studiegroep 2 een gemiddelde thuisbloeddruk die onder controle is. In tabel 4 is te zien dat respectievelijk 47% en 67% van de patiënten thuis gemiddeld bloeddrukken hebben die boven de 135/85 mm Hg liggen. Diezelfde lijn zien we ook bij de percentages voor bloeddrukcontrole op consultatie 1 (50% onder controle in studiegroep 1 ten opzichte van 35% onder controle in studiegroep 2). We merken wel op dat er percentueel gezien hetzelfde aantal patiënten onder controle is bij thuisbloeddrukmeting en bij meting op consultatie 1. Naarmate de studie vordert zien we echter op consultatie een stijgend percentage van patiënten waarbij de bloeddruk gemeten op consultatie onder controle is, waarbij vooral de sterkere stijging in studiegroep 2 opvalt (50% onder controle op consultatie 1 naar 63% onder controle op consultatie 3 voor de patiënten uit studiegroep 1 en 35% onder controle op consultatie 1 naar 71% onder controle op consultatie 3 voor de patiënten uit studiegroep 2). Dit verschil kon statistisch aangetoond worden met de Wilcoxon signed-ranks test (tabel 5) met een p-waarde van 0,021.
Het verschil in totaal aantal patiënten is te wijten aan de drop-outs waarvoor geen gegevens van thuisbloeddrukmeting voorhanden zijn.

Tabel 4.

		Bloeddruk thuis	Bloeddruk consultatie 1	Bloeddruk consultatie 2	Bloeddruk consultatie 3
Studiegroep 1	onder controle	53%	50%	48%	63%
	niet onder controle	47%	50%	52%	37%
Studiegroep 2	onder controle	33%	35%	55%	71%
	niet onder controle	67%	65%	45%	29%
Totaal aantal patiënten		40	47	45	40

Tabel 5.

		Controle BD thuis en consulatie 1	Controle BD consultatie 1 en 3
p-waarde	Studiegroep 1	0,414	0,102
	Studiegroep 2	1,000	0,021

Wanneer de gemiddelde bloeddruk op consultatie vergeleken wordt met de gemiddelde bloeddruk thuis kon de Wilcoxon signed-ranks test (tabel 6) enkel aantonen dat er geen significant verschil tussen de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk thuis en de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk op consultatie is (p-waarde respectievelijk 0,796 en 0,655).

Tabel 6.

	Controle systolische BD thuis en controle gemiddelde systolische BD op consultatie	Controle diastolische BD thuis en controle gemiddelde diastolische BD op consultatie
p-waarde	0,796	0,655

Als we echter de bloeddrukwaardes per consultatie vergelijken, toont de gepaarde Student's T-test wel een significant verschil tussen de metingen onderling (tabel 7-8-9).

Tabel 7.

	Gemiddelde van het verschil	Standaard deviatie	95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil		p-waarde
Systolische BD op consultatie 1 en 2	6,378 *(7,375)*	15,520 *(15,863)*	1,715 *(2,302)*	11,041 *(12,448)*	0,008 *(0,005)*
Systolische BD op consultatie 1 en 3	10,575	16,896	5,171	15,979	<0,000
Systolische BD op consultatie 2 en 3	3,200	9,155	0,272	6,128	0,033

Tabel 8.

	Gemiddelde van het verschil	Standaard deviatie	95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil		p-waarde
Diastolische BD op consultatie 1 en 2	2,844 *(3,350)*	9,849 *(10,141)*	-0,114 *(0,107)*	5,803 *(6,593)*	0,059 *(0.043)*
Diastolische BD op consultatie 1 en 3	6,000	12,270	2,076	9,924	0,004
Diastolische BD op consultatie 2 en 3	2,650	7,167	0,358	4,942	0,025

Tabel 9.

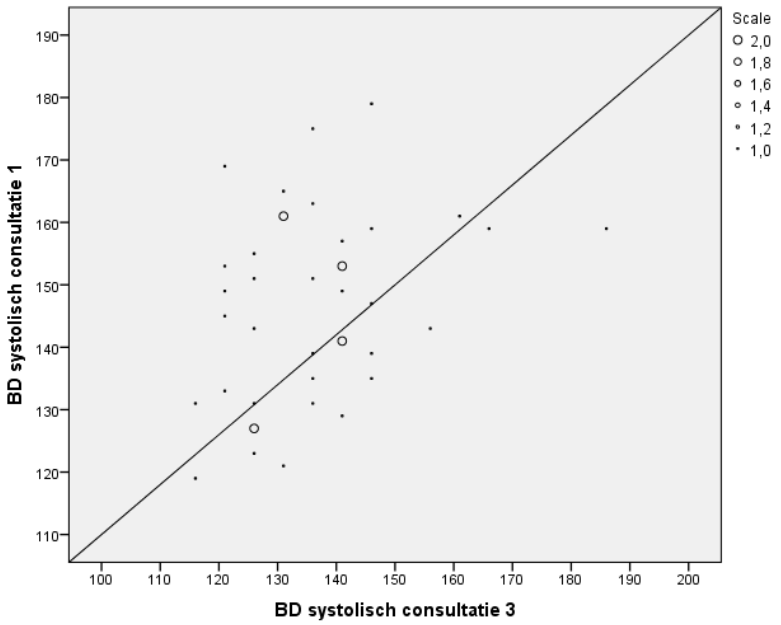
	Gemiddelde van het verschil	Standaard deviatie	95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil		p-waarde
Systolische BD thuis week 1 en 2	2,100	5,638	0,297	3,903	0,024
Diastolische BD thuis week 1 en 2	0,600	3,795	-0,614	1,814	0,323

Uit tabel 7 kunnen we afleiden dat de systolische bloeddruk op de verschillende consultaties onderling significant verschillend is (respectievelijke p-waarde 0,008 voor consultatie 1 en 2, <0,000 voor consultatie 1 en 3 en 0, 033 voor consultatie 2 en 3). De diastolische bloeddrukverschillen (zie tabel 8) tussen consultatie 1 en 2 zijn net niet significant (p-waarde 0,059), de verschillen in diastolische bloeddruk op consultatie 1 en 3 en consultatie 2 en 3 waren wel significant (respectievelijke p-waardes 0,004 en 0,025). De schuin gedrukte waarden geven de resultaten weer wanneer de drop-outs uit de analyses geweerd werden en hierdoor andere resultaten bekomen werden. Dit geeft enkel een noemenswaardig verschil in tabel 8 waarbij het verschil tussen de diastolische bloeddruk op consultatie 1 en 2 wel significant wordt (p-waarde 0,043).

Er werd tevens gekeken of er significante verschillen waren tussen de waardes van thuisbloeddrukmeting gedurende week 1 en week 2 (tabel 9). In het geval van systolische bloeddruk waren deze verschillen significant (p-waarde 0,024), voor diastolische bloeddruk waren deze verschillen niet significant (p-waarde 0,323).

De scatterplot in figuur 6 onderbouwt de uitkomst van de Student's T-test (zie tabel 6), namelijk dat er een significant verschil is tussen de systolische bloeddruk op consultatie 1 en 3. We zien hierbij grafisch voorgesteld dat de systolische bloeddruk hoger is op consultatie 1. Er dient ook opgemerkt te worden dat er een povere correlatie (0,319 met p-waarde van 0,45) is tussen de systolische bloeddruk op consultatie 1 en 3, te zien aan de scattering rond de referentierechte.

Figuur 6.



Er is gedurende het verloop van deze studie 14.9% uitval geweest (40 van de 47 patiënten die de informed consent tekenden hebben het volledige studietraject doorlopen). Van de 7 personen die de studie voortijdig verlaten hebben, waren er 5 mannelijk en 2 vrouwelijk. Van de mannelijke drop-outs waren er twee belast met een cardiovasculaire co-morbiditeit. 5 personen waren ingedeeld in groep 1 en 2 personen in groep 2. De leeftijden bedroegen respectievelijk 44, 46, 55, 57 (2x), 62 en 68 jaar. De uitval gebeurde in 5 gevallen na de tweede consultatie en in de overige twee gevallen na de eerste consultatie. De drop-outs namen als antihypertensivum een bètablokker, ACE-inhibitor, bètablokker + diureticum, ACE-inhibitor + diureticum (2x) en sartaan + calciumantagonist (2x).

In tabel 10 wordt nader ingegaan op de verschillen in bloeddrukcontrole tussen de drop-outs en de rest van de patiënten. I.v.m. thuisbloeddrukcontrole zijn er geen gegevens van de drop-outs aangezien zij geen thuisbloeddrukmetingen hebben uitgevoerd. Omwille van diezelfde reden zijn er ook geen gegevens van de bloeddrukken op de derde consultatie. Voor de bloeddrukken gemeten op consultatie 1 zien we dat 71% onder controle is volgens de richtlijnen, ten opzichte van slechts 40% op consultatie 2. Gezien het lage patiëntenaantal moet er wel rekening gehouden worden met een beduidende foutenmarge.

Tabel 10.

		Thuisbloeddrukcontrole	**Controle BD cons 1**	**Controle BD cons 2**	**Controle BD cons 3**
Patiënten die volledig studietraject doorliepen (N=40)	onder controle	43%	38%	53%	68%
	niet onder controle	58%	63%	48%	33%
Drop-outs (N=7)	onder controle	/	71%	40%	/
	niet onder controle	/	29%	60%	/

5. Discussie

Uit de resultaten kunnen we afleiden dat er in deze studie geen significant verschil kon aangetoond worden in therapiewijzingen wanneer het beleid gebaseerd was op basis van de thuisbloeddrukmetingen. Dit in tegenstelling tot grotere studies zoals Staessen et al. beschrijven. Zij geven aan dat met thuisbloeddrukmeting een efficiëntere bloeddrukcontrole kan worden bereikt met minder medicatiegebruik en lagere kosten. De minder uitgesproken daling van de bloeddruk in geval van thuisbloeddrukmeting is volgens de auteurs te wijten aan het feit dat patiënten met witte jas-hypertensie niet meer nodeloos behandeld worden, waardoor er een globaal hogere conventionele bloeddruk is bij deze groep. De THOP-trail heeft ook onderzocht of lange termijn antihypertensieve therapie gebaseerd op thuisbloeddrukmetingen voordeliger is voor de patiënt dan therapie gebaseerd op conventionele consultatiebloeddrukken. De conclusie was dat antihypertensieve therapie gebaseerd op thuisbloeddrukmetingen leidt tot minder intensieve behandeling en ervoor zorgt dat twee keer zoveel patiënten kunnen stoppen met hun antihypertensieve behandeling ten gevolge van witte jas-hypertensie. Een tweede conclusie was echter dat op lange termijn er minder bloeddrukcontrole was met geen verschil ten aanzien van algemeen welbevinden en linkerventrikelmassa. Een verklaring hiervoor zou volgens de auteurs kunnen liggen in het feit dat zij de antihypertensiva aanpasten op basis van de diastolische bloeddruk welke niet gemeten maar berekend word door oscillometrische bloeddruktoestellen, dewelke gebruikt worden bij thuisbloeddrukmeting (19, 25).

Verder dient er opgemerkt te worden dat de patiënten in deze studie in bijna een kwart van de gevallen op bètablokkers stonden, hoewel de richtlijnen de thiazidediuretica als voorkeursantihypertensiva naar voor schuiven (22). Hierdoor moeten de resultaten toch met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Deze studie kon ook geen significant verschil aantonen tussen de gemiddelde bloeddruk thuis en op consultatie. Naast het evidente verschil in meetmethode, werd van de thuisbloeddrukken ook een gemiddelde berekend, terwijl er bij de bloeddrukmeting in de consultatie slechts één waarde was. Bij herhaalde metingen krijg je altijd een “regression to the mean”. Het is belangrijk een zo correct mogelijke weergave van de bloeddruk te krijgen om de cardiovasculaire prognose op lange termijn juist te kunnen inschatten. De studie van Bobrie et al. heeft onder meer aangetoond dat een vermindering van de diastolische bloeddruk met 5 tot 6 mm Hg geassocieerd is met een 35 tot 40% verminderd risico op beroerte en een 20 tot 25% verminderd risico op coronair hartlijden (5, 17). Hoewel 24u-bloeddrukmeting hiervoor nog steeds de gouden standaard blijft, hebben verschillende studies aangetoond dat thuisbloeddrukmeting een evenwaardig alternatief zou kunnen zijn (3, 9, 12).
De gegevens van deze studie lieten zien dat 1 op 2 tot 1 op 3 patiënten een bloeddruk had die niet onder controle was volgens de huidige richtlijnen. Staessen et al. suggereren zelfs dat de drempel voor aanpassing van het beleid op basis van thuisbloeddrukmetingen zelfs verlaagd zou moeten worden naar 130/80 mm Hg, de waarde waarbij de incidentie van cardiovasculaire complicaties gelijk is met die van normotensieve patiënten (10, 19).

Er kon in deze studie wel een verschil aangetoond worden tussen de verschillende bloeddrukmetingen onderling waarbij de bloeddruk significant zakt naarmate de studie vordert. Er moet wel opgemerkt worden dat er een povere correlatie tussen de bloeddrukken op consultatie 1 en 3 werd vastgesteld.
De THOP-trial kon als grote studie de hypothese niet ondersteunen dat thuisbloeddrukmeting een betere leidraad voor antihypertensieve therapie zou zijn dan conventionele bloeddrukmetingen (10, 19). Ook Félix-Redondo et al. wijzen erop dat thuisbloeddrukmeting een hoge sensitiviteit en positief predictieve waarde heeft voor het detecteren van slecht gecontroleerde hypertensie, maar dat de sensitiviteit lager ligt voor het detecteren van goed gecontroleerde hypertensie (3). Er kan dus gesteld worden dat er nog verder onderzoek nodig is om te bepalen of het niveau van controle in een hypertensieve populatie verbeterd kan worden door gebruik te maken van metingen buiten de consultatieruimte.

In studiegroep 2 kon er in tegenstelling tot studiegroep 1 een significant verschil aangetoond worden tussen de bloeddruk op consultatie 1 en 3. Een mogelijke verklaring waarom de sequentie van gebeurtenissen in studiegroep 2 het beste resultaat geeft, kan liggen in het feit dat er in studiegroep 2 meer patiënten met ernstigere ongecontroleerde hypertensie zaten, waardoor de marge voor verbetering groter was. Tevens was er minder cardiovasculaire co-morbiditeit aanwezig in studiegroep 2, hoewel dit niet significant kon aangetoond worden. Er worden in studiegroep 1 geen betere resultaten bekomen ondanks de sequentie van consultatie- en thuisbloeddrukmetingen waardoor er in deze groep meer tijd is geweest om het effect van de aanpassing van het beleid te zien. Deze bevindingen laten uitschijnen dat de sequentie van metingen van weinig belang is, maar eerder het type patiënt waarbij de metingen worden uitgevoerd. Echter ook, dat er nog meer onderzoek nodig is naar het effect op lange termijn wanneer de therapie aangepast wordt o.b.v. thuisbloeddrukmetingen.

Bij het beoordelen van de resultaten moeten we rekening houden met het feit dat deze deels gebaseerd zijn op de éénmalige meetresultaten van de consultatiebloeddrukken, terwijl het literatuuronderzoek aantoont dat de gemiddelde 24u-bloeddrukmeting en thuisbloeddrukmeting betrouwbaarder zijn.
Tevens moeten de resultaten bekeken worden in het licht van de sterktes en zwaktes van deze studie. De sterkte van de studie bestaat erin dat er gebruik werd gemaakt van een gestandaardiseerd protocol met randomisatie en dat de studie uitgevoerd werd door één enkele onderzoeker. Qua beperkingen moet er opgemerkt worden dat de studie bestond uit een kleine populatie van 47 patiënten en dat deze patiënten allen uit eenzelfde huisartsenpraktijk afkomstig waren. Tevens was er een verschillende manier van bloeddruk meten op consultatie en thuis, respectievelijk auscultatoir versus geautomatiseerd, hoewel beiden aan het begin van de studie ten opzichte van elkaar gevalideerd werden. De analyses met en zonder de drop-outs konden weinig significante verschillen aantonen.

6. Besluit

Uit deze studie kan geconcludeerd worden dat er onvoldoende significante resultaten kunnen voorgelegd worden in het voordeel van therapiewijzigingen op basis van thuisbloeddrukmetingen.
In de literatuur zijn er echter wel aanwijzingen dat door middel van thuisbloeddrukmeting een efficiëntere bloeddrukcontrole kan worden bereikt met minder medicatiegebruik, hogere compliantie en lagere kosten zonder verschil in algemeen welbevinden of orgaanschade. Echter, op lange termijn kan er geen significante daling van het cardiovasculaire risico aangetoond worden. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of thuisbloeddrukmetingen nog een plaats moeten innemen in het management van hypertensie.

Er is wel aangetoond dat een zo correct mogelijke meting van de bloeddruk belangrijk is om de cardiovasculaire prognose op lange termijn juist te kunnen inschatten en te reduceren. Aangezien uit de literatuurstudie blijkt dat zowel de gemiddelde thuis- als 24u-bloeddrukmetingen betrouwbaarder zijn dan de consultatiebloeddrukken, is het aan te bevelen om ook 24u-bloeddrukmetingen als alternatief te beschouwen. Dit viel echter buiten het onderzoeksveld van deze studie en zou nog verder onderzocht moeten worden.

De richtlijnen zijn het momenteel ook niet eens over het gebruik van thuisbloeddrukmetingen in kader van het hypertensiebeleid. In het merendeel van de gevallen wordt aangeraden de therapie te baseren op consultatiemetingen en in de andere gevallen is het niet gespecifieerd. Het is sterk aan te raden dat de richtlijnen in de toekomst meer gespecifieerd en eenduidiger worden.

Als besluit kunnen we stellen dat o.w.v. onvoldoende significante resultaten in dit onderzoek, we niet kunnen aanraden om patiënten met hypertensie in de Vlaamse huisartsenpraktijk op te volgen met thuisbloeddrukmetingen. Aangezien er in de literatuur is aangetoond dat patiënten die bloeddrukmetingen ondergaan buiten de consultatieruimte meer begaan zijn met hun ziekte en bijgevolg meer compliant zijn met de therapie, verdient het wel de aanbeveling om verder onderzoek te verrichten of 24u-bloeddrukmeting een valabel alternatief kan zijn voor thuisbloeddrukmetingen.

7. Referenties

1. Task force for the management of arterial hypertension of the ESH and of the ESC. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013;34:2159-219.
2. WHO. A global brief on hypertension. 2013.
3. Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Espinosa-Garcia J, Pozuelos-Estrada J, Molina-Martinez LM, Perez-Castan JF, et al. Level of blood pressure control in a hypertensive population when measurements are performed outside the clinical setting. Cardiol J. 2009;16(1):57-67.
4. Kang YY, Li Y, Huang QF, Song J, Shan XL, Dou Y, et al. Accuracy of home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of white-coat and masked hypertension. J Hypertens. 2015;33(8):1580-7.
5. Bobrie G CG, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension'detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA. 2004:1342-9.
6. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. Arch Intern Med. 2005;165(13):1541-6.
7. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. Hypertension. 2009;54(2):226-32.
8. Siven SS, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. J Hypertens. 2016;34(1):54-60.
9. Parati G, Omboni S, Bilo G. Why Is Out-of-Office Blood Pressure Measurement Needed? Hypertension. 2009;54(2):181-7.
10. Celis H, Den Hond E, Staessen JA. Self-measurement of blood pressure at home in the management of hypertension. Clin Med Res. 2005;3(1):19-26.
11. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, et al. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. Blood Press Monit. 2008;13(6):352-65.
12. Viera AJ, Tuttle LA, Voora R, Olsson E. Comparison of patients' confidence in office, ambulatory, and home blood pressure measurements as methods of assessing for hypertension. Blood Press Monit. 2015;20(6):335-40.
13. Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, et al. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. Hypertension. 2006;48(4):737-43.
14. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. Hypertension. 2008;52(1):10-29.
15. Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. Hypertens Res. 2012;35(11):1102-10.
16. Kefel K. Haalbaarheid van het Domus Medica Protocol voor thuisbloeddrukmeting. 2010.
17. Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, Watabe D, Hosaka M, Satoh M, et al. Does Antihypertensive Drug Class Affect Day-to-Day Variability of Self-Measured Home Blood Pressure? The HOMED-BP Study. J Am Heart Assoc. 2016;5(3):e002995.
18. Samyn L. Het verband van zelfmeting van de bloeddruk op de therapietrouw in de behandeling van hypertensie. 2013.
19. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(8):955-64.

20. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. Hypertension. 2007;50(6):1019-25.
21. Ferrari P. Reasons for therapeutic inertia when managing hypertension in clinical practice in non-Western countries. J Hum Hypertens. 2009;23(3):151-9.
22. De Cort P, Christiaens T, Philips H, Goossens M, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: hypertensie (herziening). Domus Medica. 2009.
23. NHG. Cardiovasculair risicomanagement (tweede herziening). Huisarts Wet. 2012;55(1):14-28.
24. NICE. Hypertension guideline. 2016.
25. De Cort P. Hypertensiebehandeling baseren op thuismeting? Minerva. 2005;4(5):80-2.

8. Bijlagen

Bijlage 1: advies ethisch comité

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Attz: Commissie voor Medische Ethiek

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Mathys
Secretaris:
Prof. Dr. J. Decruyenaere

Universiteit Gent
Faculteit geneeskunde en gezondheidswetenschappen
3K3
Prof. dr. Anselm DERESE
De Pintelaan 185
9000 Gent
BTW nr: 248.015.142

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2016/0121	29-jan-16	Zie "CC"

BETREFT
Advies voor monocentrische studie met als titel:
Het effect van thuisbloeddrukmeting op het beleid. (ManaMa Immie Delvaux)

Belgisch Registratienummer: B670201627286

* Adviesaanvraagformulier dd. 24/01/2016 (ontv. 29/01/2016)
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier dd. 21/01/2016
* CV dr. Immie Delvaux
* Invulblad thuisbloeddrukmeting

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. A. DERESE ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.

ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 29/01/2016. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 28/01/2017, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.

A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 29/01/2016. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 28/01/2017, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 16/02/2016

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 16/02/2016

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be

J.

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2016/0121	29-jan-16	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2016/0121

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be

Bijlage 2: Goedgekeurd protocol

Protocol masterproef Delvaux Immle

Titel van het project
Het effect van thuisbloeddrukmeting op het beleid

Onderzoeker(s)
Hoofdonderzoeker: Dr Delvaux Immle
Promotor: Prof dr Anselme Derese
Vakgroepvoorzitter huisartsgeneeskunde en eerstelijnsgezondheidszorg: Prof dr Jan De Maeseneer

Sponsor(s)
Geen

Departementen betrokken bij het onderzoek
Vakgroep huisartsgeneeskunde en eerstelijnsgezondheidszorg (faculteit geneeskunde en gezondheidswetenschappen Universiteit Gent)
De Pintelaan 185 6K3
9000 Gent
09 332 35 42

Inclusie criteria
- leeftijd tussen 18 en 80 jaar
- diagnose van hypertensie
- gebruik van minimum 1 anti-hypertensivum
- informed consent in orde

Exclusie criteria
- verblijf in rusthuis
- cognitief niet in staat zijn om het studieprotocol correct uit te voeren

Drop-out
In geval van drop-out van proefpersonen worden alle gegevens met betrekking tot deze persoon uit de studie verwijderd.

Procedure
Dit onderzoeksproject kadert in een manama-thesis huisartsgeneeskunde en wil onderzoeken of het uitvoeren van thuisbloeddrukmetingen een effect heeft op het beleid.
Dat thuisbloeddrukmeting diagnostisch een voordeel kan bieden is reeds uitvoerig beschreven, maar in deze studie wordt een mogelijke aanpassing in het beleid en een eventuele verbetering van de bloeddrukcontrole onderzocht.
Praktisch komt dit erop neer dat patiënten uit huisartsenpraktijk Van Eyck te Maaseik die reeds gekend zijn met arteriële hypertensie en hiervoor minimaal 1 antihypertensivum nemen, op consultatie zullen worden aangesproken over deze studie. Indien de patiënten voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria en mee willen werken aan het onderzoek, zal aan hen gevraagd worden om terug te komen op consultatie (gratis) met hun eigen bloeddrukmeter. Hierbij zal nagegaan worden of deze bloeddrukmeter voldoet aan de geldende kwaliteitseisen en zal er een validatie gebeuren met de manueel gemeten

bloeddruk door de arts/onderzoeker. Tevens gebeurt er een registratie van het huidige type antihypertensivum en de dosis.
In deze studie zal er gewerkt worden met een cross-over design met een restgroep. Concreet wil dit zeggen dat alle patiënten die volgens de in- en exclusiecriteria in aanmerking komen voor de studie at random zullen worden toegewezen aan groep 1 of groep 2.
Groep 1 zal bestaan uit de patiënten die meteen twee weken het protocol van thuisbloeddrukmeting zullen uitvoeren met tijdens de twee weken daarop volgend een manuele controle van de bloeddruk op consultatie.
Groep 2 zal bestaan uit patiënten die na inclusie eerst twee weken op consultatie worden gevolgd (tevens een eenmalige gratis consultatie om de manuele bloeddruk te meten). Na twee weken zal er een cross-over gebeuren van deze twee groepen, waardoor beiden dezelfde metingen en 'interventie' (thuisbloeddrukmeting) ondergingen, hetzij in een andere volgorde.
De patiënten die aan de studie wensen deel te nemen krijgen de volledige uitleg over het protocol van de thuisbloeddrukmeting (deze wordt tevens schriftelijk mee naar huis gegeven).
Het is de bedoeling dat de patiënten in de aangeduide twee weken de bloeddruk thuis meten volgens dit vastgesteld protocol (2x per dag, 's morgens en 's avonds, telkens 2 metingen).
Na deze twee weken worden de patiënten terug op consultatie gezien (gratis) en wordt geëvalueerd aan de hand van de data van de thuisbloeddrukmeting of de medicatie dient aangepast te worden en in tweede instantie of er een betere bloeddrukcontrole is (controle door 2e manuele meting door arts/onderzoeker).
De gegevens van de patiënten zullen worden geanonimiseerd, waardoor de vertrouwelijkheid van de deelnemers gegarandeerd is.

<u>Randomisatie/blindering</u>
Randomisatie wordt uitgevoerd door middel van volgorde van acceptatie in de studie: proefpersoon 1 komt terecht in de onderzoeksgroep 1, proefpersoon 2 komt terecht in de onderzoeksgroep 2, proefpersoon 3 komt terecht in de onderzoeksgroep 1, proefpersoon 4 komt terecht in de onderzoeksgroep 2,...
Er is geen blindering voorzien.

<u>Publicatiebeleid</u>
Publicatierechten zijn in handen van bovenbeschreven hoofdonderzoeker en promotor.

Bijlage 3: Thuisbloeddrukmetingprotocol

THUISBLOEDDRUKMETING

	Datum		**Uur**	**Meting 1**	**Meting 2**	**Gemiddelde van de dag**	**Gemiddelde van de week**
Dag 1	…./…./……	‘s morgens		…../…..	…../…..	…../…..	…../…..
		‘s avonds		…../…..	…../…..	…../…..	
Dag 2	…./…./……	’s morgens		…../…..	…../…..	…../…..	
		’s avonds		…../…..	…../…..	…../…..	
Dag 3	…./…./……	’s morgens		…../…..	…../…..	…../…..	
		’s avonds		…../…..	…../…..	…../…..	
Dag 4	…./…./……	’s morgens		…../…..	…../…..	…../…..	
		’s avonds		…../…..	…../…..	…../…..	
Dag 5	…./…./……	’s morgens		…../…..	…../…..	…../…..	
		’s avonds		…../…..	…../…..	…../…..	
Dag 6	…./…./……	’s morgens		…../…..	…../…..	…../…..	
		’s avonds		…../…..	…../…..	…../…..	
Dag 7	…./…./……	‘s morgens		…../…..	…../…..	…../…..	
		‘s avonds		…../…..	…../…..	…../…..	

Informatiebrief voor de deelnemers aan volgende studie:

Titel van de studie:

Het effect van bloeddrukmeting op het beleid.

Doel van de studie:

Men heeft u gevraagd om deel te nemen aan een studie. Het opzet van deze studie bestaat eruit te achterhalen of het uitvoeren van thuisbloeddrukmetingen door patiënten een effect heeft op de behandeling.

Beschrijving van de studie:

Het studietraject voor iedere deelnemer bestaat uit 2 gratis studieconsultaties bij Dr. Immle Delvaux met tussenin 2 weken waarin de patiënt zelf zijn bloeddruk thuis dient te registreren. Tijdens de consultaties wordt uw bloeddruk gemeten en uw huidige medicatie overlopen. Tevens wordt de eigen bloeddrukmeter gevalideerd of wordt er u een bloeddrukmeter ter beschikking gesteld.

De verwachte totale duur van de studie bedraagt 2 à 4 weken voor iedere individuele deelnemer.

Wat wordt verwacht van de deelnemer?

Voor het welslagen van de studie, is het uitermate belangrijk dat u de instructies nauwlettend opvolgt. Indien u omwille van overmacht de instructies niet of onvolledig kon opvolgen, gelieve Dr. Delvaux hier dan van op de hoogte te stellen.

Deelname en beëindiging:

De deelname aan deze studie vindt plaats op vrijwillige basis.

Deelname aan deze studie brengt voor u geen onmiddellijk therapeutisch voordeel. Uw deelname in de studie kan helpen om in de toekomst patiënten beter te kunnen helpen.

U kan weigeren om deel te nemen aan de studie, en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op uw verdere relatie en/of behandeling met de onderzoeker of de behandelende arts.

Uw deelname aan deze studie zal worden beëindigd als de onderzoeker meent dat dit in uw belang is. U kunt ook voortijdig uit de studie worden teruggetrokken als u de beschreven procedures niet goed opvolgt of u de beschreven items niet respecteert.

Als u deelneemt, wordt u gevraagd het toestemmingsformulier te tekenen.

Procedure thuisbloeddrukmeting:

Meet uw bloeddruk thuis gedurende 14 opeenvolgende dagen:

- De bloeddruk moet 4x per dag gemeten worden:
  - Tweemaal 's morgens tussen 6.00 en 9.00 uur
  - Tweemaal 's avonds tussen 18.00 en 21.00 uur
- Meet uw bloeddruk in zittende houding met de manchet rond de rechterbovenarm
- Start de meting nadat u zich minimaal vijf minuten rustig in een zittende houding bevindt
- Voer de tweede meting onmiddellijk na de eerste meting uit
- Vermijd de meting van uw bloeddruk tijdens volgende momenten:
  - Net nadat u bent opgestaan
  - Onmiddellijk na de maaltijd
  - Net voor het slapengaan
  - Na inspanningen en stress (ook emotioneel)
- U vermeldt op het invulformulier de waarde die de bloeddrukmeter aangeeft vb. 142/95
- De kolommen met lichtgrijze druk mag u openlaten

Voorbeeld:

	Datum		**Uur**	**Meting 1**	**Meting 2**
Dag 1	15/02/2016	's morgens	8u00	124/86	128/84
		's avonds	19u00	138/90	136/90

Risico's en voordelen:

Aan deze studie zijn geen verwachte risico's verbonden voor de deelnemer. Tevens is er geen onmiddellijk voordeel voor de deelnemer aan het onderzoek.

U hebt het recht op elk ogenblik vragen te stellen over de mogelijke en/of gekende risico's, nadelen van deze studie. Als er in het verloop van de studie gegevens aan het licht komen die een invloed zouden kunnen hebben op uw bereidheid om te blijven deelnemen aan deze studie, zult u daarvan op de hoogte worden gebracht. Mocht u door uw deelname toch enig nadeel ondervinden, zal u een gepaste behandeling krijgen.

Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

Kosten:

De studieconsultaties zijn gratis voor de deelnemer aan het onderzoek. Voor zijn verplaatsing van en naar de consultatieruimte dient de deelnemer zelf in te staan.

Er wordt geen vergoeding voorzien voor deelname aan de studie.

Vertrouwelijkheid:

In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal u persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en zal u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden hebben rechtstreeks toegang tot Uw verzamelde medische gegevens om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen stemt U in met deze toegang.

Als u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, zullen uw persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden verzameld en gecodeerd (hierbij kan men uw gegevens nog terug koppelen naar uw persoonlijk dossier). Verslagen waarin U wordt geïdentificeerd, zullen niet openlijk beschikbaar zijn. Als de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zal uw identiteit vertrouwelijke informatie blijven.

Letsels ten gevolge van deelname aan de studie:

De onderzoeker voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel tengevolge van deelname aan de studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar.

Contactpersoon:

Als er letsel optreedt tengevolge van de studie, of als U aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt U in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met:

Dr Immle Delvaux

Maastrichtersteenweg 64, 3680 Maaseik

089/568541

Toestemmingsformulier

Ik, _____ heb het document "Informatiebrief voor de deelnemers" pagina 1 tot en met 3 gelezen en er een kopij van gekregen. Ik stem in met de inhoud van het document en stem ook in deel te nemen aan de studie.

Ik heb een kopij gekregen van dit ondertekende en gedateerde formulier voor "Toestemmingsformulier". Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur, en de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie, en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen.

Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de toeziende onderzoeker/arts. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar.

Men heeft mij ingelicht over het bestaan van een verzekeringspolis in geval er letsel zou ontstaan dat aan de studieprocedures is toe te schrijven.

Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en dat deze studie

zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.

Ik mag me op elk ogenblik uit de studie terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere relatie met de onderzoeker/arts.

Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid, worden verwerkt en bewaard. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de toeziende onderzoeker/arts, die verantwoordelijk is voor de verwerking.

Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen, geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming, zelfs indien dit betekent dat mijn gegevens doorgegeven worden aan een land buiten de Europese Unie. Ten alle tijden zal mijn privacy gerespecteerd worden.

Ik ben bereid op vrijwillige basis deel te nemen aan deze studie.

Naam van de vrijwilliger: _____

Datum: _____

Handtekening:

Ik bevestig dat ik de aard, het doel, en de te voorziene effecten van de studie heb uitgelegd aan de bovenvermelde vrijwilliger.

De vrijwilliger stemde toe om deel te nemen door zijn/haar persoonlijk gedateerde handtekening te plaatsen.

Naam van de persoon
die voorafgaande uitleg
heeft gegeven: _____

Datum: _____

Handtekening: