24-uurs bloeddrukmeting in de eerste lijn: correlatie met conventionele metingen en effect op beleid.

Dr. Steffi Vandenameele , UGent

Promotor: Prof. Dr. Paul De Cort, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract.

Doelstelling. Deze masterproef evalueert de 24-uurs bloeddrukmeting: namelijk het verschil met conventionele metingen en het effect van de metingen op het optimaliseren van de therapie in de huisartssetting. Staessen et al uitten in 1997 reeds het vermoeden dat het gebruik van 24-uurs bloeddrukmetingen om het medicatieschema (wat betreft antihypertensiva) te evalueren, in vergelijking met evaluatie op basis van conventionele metingen, kon leiden tot een minder uitgebreid medicatieschema. In deze masterproef zullen de resultaten van het veldonderzoek vergeleken worden met de resultaten van de literatuurstudie.

Studieontwerp. De literatuur werd grondig onderzocht en een prospectief onderzoek werd uitgevoerd in 4 huisartsenpraktijken: 128 patiënten ondergingen een 24-uurs bloeddrukmeting. De resultaten werden op anonieme wijze gebundeld in een centraal registratiedocument; nadien werden er met behulp van SPSS statistische analyses verricht, namelijk gepaarde Students t-testen.

Resultaten. De steekproefpopulatie wordt beschreven in 7 grafieken. Belangrijker zijn echter de resultaten van de gepaarde Students t-testen. Het steekproefaantal is klein en de significantiewaarden dienen met nodige realiteitszin bekeken te worden: toch kan er in subgroep 3 en 4 (patiënten onder antihypertensiva en verhoogde bloeddruk bij conventionele meting) een significant verschil tussen conventionele meting en 24-uurs meting waargenomen worden. In slechts 7.1% van de populatie werd 1 medicatie(dosis) afgebouwd, tegenover 56.0% waarbij het medicatieschema behouden bleef en tegenover 32.1% en 4.8% waarin respectievelijk 1 en 2 medicatiedosis(sen) werd opgedreven.

Conclusies. Het bloeddrukgemiddelde in de 24-uursonderzoeken blijkt lager te zijn dan de gemiddelde conventioneel gemeten bloeddruk. Er bleek echter dat slechts in 7.1% van de patiënten medicatie afgebouwd werd, tegenover 56.0% waarbij het medicatieschema behouden werd en het totaal van 36.9% waarbij medicatie opgedreven werd. Het vermoeden is echter dat de medicatie niet per se afneemt na een 24-uurs onderzoek, maar wel rationeler voorgeschreven kan worden.
Een consensus noch over de plaats van de 24-uurs meting noch over de streefwaarden is er (nog) niet. Toch zou de 24-uurs bloeddrukmeter een nuttig instrument kunnen zijn in de therapie van hypertensie. Misschien is het tijd om de huidige aanbevelingen te herzien?

Inhoudstabel

24-uurs bloeddrukmeting in de eerste lijn: correlatie met conventionele metingen en effect op beleid. 1
Abstract 2
Inhoudstabel 3
1. Inleiding 5
2. Literatuuronderzoek 6
2.1. Methodologie van het literatuuronderzoek 6
2.2. Resultaten uit literatuuronderzoek 8
A. Bloeddrukwaarden 8
B. Bloeddrukmeting 9
Het principe van bloeddrukmetingen 9
Waargenomen patronen 9
Waargenomen fenomenen 10
Wittejasfenomeen of wittejashypertensie 10
Resistente hypertensie (syn: hardnekkig, refractair) 10
Gemaskeerde hypertensie 11
C. 24-uurs bloeddrukmeting 11
Streefwaarden van een 24-uurs bloeddrukmeting 11
Indicaties voor een 24-uurs bloeddrukmeting 12
Vereisten voor een betrouwbare 24-uurs bloeddrukmeting 13
Pro en contra van de 24-uurs bloeddrukmeting. 14
Voordelen van de 24-uurs bloeddrukmeting 14
Nadelen van de 24-uurs bloeddrukmeting 14
Informatie uit een 24-uurs bloeddrukmeting 15
D. Behandeling & opvolging 15
Criteria voor opstart behandeling 15
Opvolging therapie 15
3. Veldonderzoek 16
3.1. Methodologie van het veldonderzoek 16
Vraagstelling & betekenis van het onderzoek 16
Onderzoeksvorm 16
Populatie beschrijving 16
Operationalisatie / draaiboek 17
Instellen van de software 17
Opstarten en afsluiten 18
Bespreking van de resultaten 19
Data verzamelen en analyse 19
4. Resultaten 20
4.1. Beschrijving van de onderzoekspopulatie 20

4.2. Uitvoeren van gepaarde Students t-testen in de totale patiëntengroep 23
4.3. Uitvoeren van gepaarde Students t-testen in subgroep : patiënten onder antihypertensiva. ... 25
5. Discussie. 29
5.1. Interpretatie van de resultaten en toetsing aan de literatuur 29
5.2. Minpunten van dit onderzoek 30
5.3. Implementatie in de praktijk 30
5.4. Toekomstig onderzoek 30
6. Besluit 31
Referentielijst 32
Bijlage 1: De enquêtering van de ervaring van de patiënt 33
Bijlage 2: informatiefolder voor patiënten 35
Bijlage 3: toestemmingsformulier patiënt 37
Bijlage 4: protocol en goedkeuring door de Ethische Commissie 39
Bijlage 5: Vergelijking van resultaten van gepaarde Students t-testen: goedkeuring voor het niet toepassen van de exclusiecriteria betreffende leeftijd. 46
Bijlage 6 : Vergelijking van resultaten van gepaarde Students t-testen: goedkeuring voor exclusie 4 uitschieters. 47
Bijlage 7: Indicatie van de ernst van de hypertensie. 48
Bijlage 8 : terminologie 49

1. Inleiding

Hypertensie komt voor in 30% tot 45% van de algemene populatie van verschillende Europese landen.[1] Bloeddrukmetingen zijn dus een courante handeling in een huisartspraktijk. Al lang wordt er aandacht besteed aan bloeddruk: vanaf 1896 publiceerde Scipione Riva-Rocci enkele artikels omtrent de sphygmomanometer.[2] In 1905 kondigde Korotkoff de auscultatoire techniek aan.[2] Anno 2013 wordt de kwiksphygmomanometer amper nog gebruikt: omwille van zijn toxiciteit wordt kwik geweerd.[2] Sinds de start van de 20ste eeuw zijn er nieuwe methodes om de bloeddruk te meten opgekomen: de aneroïde sphygmanometers, automatische bloeddrukmeting en 24-uurs bloeddrukmeting (metingen door deze 24-uurs apparaten gebeuren meestal op oscillometrische manier).[2,3] De conventionele bloeddrukmeting blijft de gouden standaard voor het bloeddrukbeleid, al wordt er steeds meer aandacht besteed aan thuismetingen en ambulante metingen.[1]

De European Society of Hypertension en de European Society of Cardiology stelt dat thuismetingen eerder toegepast kunnen worden in een eerstelijnssetting en 24-uur bloeddrukmetingen eerder in een tweedelijnssetting.[1] Net deze 24-uurs bloeddrukmetingen zijn het onderwerp van deze masterproef. Deels werd inspiratie opgedaan uit het onderzoek van Seuntjens et al.[4] Dit artikel handelt over het organisatorische aspect (werkbelasting en kosten) van een 24-uurs bloeddrukonderzoek en de mening van de patiënten werd bevraagd.[4] Het artikel van Seuntjens et al vermeldt echter dat er geen onderzoek verricht werd naar het effect van een 24-uurs meting op therapeutisch vlak.[4]

In deze masterproef werd de beschikbare literatuur onderzocht om de waarde van de 24-uurs bloeddrukmeter in beeld te brengen en wat de impact ervan kan zijn op therapeutisch vlak. Daarna werden besluiten getrokken uit het veldonderzoek en werden deze getoetst aan de literatuur.

2. Literatuuronderzoek

2.1. Methodologie van het literatuuronderzoek

Deze masterproef heeft als doel het vergelijken van de conventionele metingen met de 24-uursmetingen, maar voornamelijk het nagaan van het therapeutisch effect de 24-uurs metingen bij patiënten onder antihypertensiva.

Zoals in het protocol verwoord (bijlage 4), was het plan om 24-uurs bloeddrukmetingen af te nemen en indien nodig aanpassingen te maken in het medicatieschema betreffende de antihypertensiva. De PICO van deze masterproef kan vervolgens zo verwoord worden:

- P (patiënt/populatie): patiënten die minstens 1 antihypertensivum innemen
- I (interventie): 24-uurs ambulante bloeddrukmeting
- C (controle): conventionele bloeddrukmeting
- O (uitkomst): verschil in medicatieschema na evaluatie door middel van 24-uurs bloeddrukresultaten.

De verschillende zoektochten werden met dezelfde regels benaderd: bij voorkeur gerandomiseerde klinische studies (“ RCT”), meta-analysen of reviews; bij voorkeur artikels gepubliceerd vanaf 2004. Indien een artikel niet voldeed aan deze regels maar toch nuttig bleek, werd dit artikel toch geselecteerd.

Er werd gestart met een zoektocht naar richtlijnen (quaternaire bronnen) via de websites van NHG en Domus Medica: de richtlijn ‘Hypertensie’ van Domus Medica net als de NHG-standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ werd gebruikt. Op de Domus Medica website werd gezocht op ‘hypertensie’: dit gaf 5 zoekresultaten met 3 items die relevant bleken. Alle leiden naar hetzelfde artikel uit “Huisarts Nu” dat dus gebruikt werd in deze masterproef.

Daarna werd de aandacht verlegd naar de website van het tijdschrift Minerva-ebm. Hier werd in de trefwoordenlijst gekozen voor ‘hypertensie’. In januari 2014 waren er 44 besprekingen beschikbaar: hieruit werden besprekingen geselecteerd die relevant bleken. Van deze Minerva-besprekingen werd via PubMed gezocht naar het (Engelstalig) artikel waarop de bespreking van de Minerva-auteur gebaseerd was. Bij deze zoektocht werden ook relevante artikels uit de kolom ‘Related Articles’ gekozen; relevante titels uit de referentielijsten van de op deze manier bekomen artikels werden geselecteerd. Uit dit proces werden 3 artikels gebruikt.

Verder werd er gezocht op Pubmed (databank): hiermee werden artikels bekomen die als primaire bron bestempeld kunnen worden. Er werden echter ook richtlijnen in de vorm van artikels gevonden:

zo werden onder andere de richtlijnen van de European Society of Hypertension en 'NICE' gevonden: dit zijn quaternaire informatiebronnen.

Een eerste zoektocht op PubMed werd verricht met de Mesh-termen 'ambulatory blood pressure monitoring' AND 'general practitioners'. Dit leverde 1 artikel op; uit de referentielijst werden nog enkele artikels geselecteerd op basis van de titel; op basis van de abstract werd de definitieve keuze gemaakt. Uiteindelijk werd 1 artikel weerhouden.

Een tweede zoekpoging op Pubmed met de Mesh-termen 'Ambulatory blood pressure monitoring' AND 'diagnosis' (met beiden de optie 'Restrict to Mesh Major Topic) gaf 2859 resultaten.

- Eerst werd een selectie doorgevoerd die reviews en artikels gepubliceerd vanaf 2004 zou weergeven. Op basis van abstract werden 15 artikels weerhouden en uit de referentielijsten van de artikels werden nog eens 12 artikels geselecteerd. Dit resulteerde in 27 artikels waarvan er 9 gebruikt werden in de masterproef.
- Daarna werd een selectie doorgevoerd op basis van meta-analysen: hierin werd eerst geselecteerd op basis van titel, daarna op basis van abstract. Hiermee werden 12 artikels bekomen; geen enkel daarvan werd gebruikt in de masterproef.
- De selectie op basis van gerandomiseerde klinische studies gaf meer dan 250 resultaten. Er werd besloten hierin niet te zoeken: relevante artikels zouden ook wel via andere zoektochten gevonden kunnen worden.

Een derde zoektocht op PubMed werd verricht met de Mesh-termen 'ambulatory blood pressure monitoring' AND 'primary care' met de optie 'Restrict to Mesh Major Topic'. Dit leverde 26 resultaten op, waarvan 7 artikels interessant bleken. Één artikel werd weerhouden: de referentielijst daarvan werd geconsulteerd en hieruit werd nog 1 bijkomend artikel geselecteerd. Geen van beide werd uiteindelijk gebruikt in deze masterproef.

Een vierde zoekpoging werd verricht met de Mesh-termen 'ambulatory blood pressure monitoring' AND 'drug therapy'. Dit leverde 10 resultaten op, waaronder 2 reviews en 6 RCT's. Verdere selectie gebeurde op basis van abstracts, taal en beschikbaarheid: 2 artikels werden weerhouden en hun referentielijst werd geconsulteerd. Uit het volledige proces van de vierde zoektocht werden uiteindelijk 2 artikels geselecteerd.

Een vijfde zoektocht werd verricht met de Mesh-termen 'ambulatory blood pressure monitoring' AND 'drug therapy' AND 'antihypertensive agents'; dit zonder selectie van 'Restrict to Mesh Major Topic'. Het totale aantal artikels bedroeg 314, waaronder 146 RCT's: een eerste selectie werd verricht op basis van titels. Ook de lijst van gerelateerde artikels (op de website PubMed) werd geconsulteerd. Uit dit proces werden 4 artikels weerhouden, waarvan er uiteindelijk 1 artikel werd gebruikt in de masterproef.

Via praktijkopleider Dr Marc Lemiengre werd een artikel uit "Huisarts en wetenschap" verkregen: dit werd gebruikt in deze masterproef.

Op PubMed werd gezocht naar artikels met geschiedkundige uitleg over de oorsprong van de bloeddruk. Er werd gezocht met de term 'Riva-Rocci': in deze lijst werd een eerste selectie uitgevoerd op basis van titels, een tweede selectie op basis van abstracts en/of inhoud. Één artikel werd weerhouden.

2.2. Resultaten uit literatuuronderzoek

A. Bloeddrukwaarden

De NHG-standaard raadt aan om tijdens een conventionele meting een systolische waarde van 140 mm Hg te aanvaarden als maximale bovengrens.[5] Domus Medica benoemt hypertensie in zijn richtlijn als een bloeddruk van ≥ 140/90 mm Hg.[6] De European Society of Hypertension en de European Society of Cardiology definiëren in de gezamenlijke richtlijn van 2013 categorieën van conventioneel gemeten bloeddrukken, die overeenkomen met enkele definities van Domus Medica en NICE [1,6-7]:

- optimale bloeddruk = < 120/ 80 mm Hg
- normale bloeddruk = [120;129] / [80;84] mm Hg
- hoognormale bloeddruk = [130;139] / [85;89] mm Hg
- graad 1 hypertensie = [140;159] / [90;99] mm Hg
- graad 2 hypertensie = [160;179] / [100;109] mm Hg
- graad 3 hypertensie = ≥180 / 110 mm Hg (ernstige hypertensie volgens Domus Medica en NICE)
- geïsoleerde systolische hypertensie = systolische waarde ≥ 140 mm Hg; diastolische waarde van ≤ 90 mm Hg

Bij patiënten die > 70 jaar oud zijn en hypertensie hebben, raadt de NHG-standaard aan om vooral het totaalbeeld te bekijken: heeft de patiënt een uitgebreide medicatielijst, zijn er co-morbiditeiten aanwezig of wat is de levensverwachting van de patiënt.[5] Bij een leeftijd van > 80 jaar werd er zelfs voorgesteld om minder strenge bloeddrukwaarden na te streven: namelijk 150 à 160 mm Hg als systolische waarde.[5] Bij patiënten die lijden aan hypertensie en een nierziekte, werd een (conventionele) bloeddruk van < 130/80 mm Hg nagestreefd.[1,8] Ook bij patiënten met diabetes mellitus en hypertensie werd een bloeddruk van < 130/80 mm Hg beoogd.[1,8] Dit laatste zou alweer ter discussie staan, maar er wordt hierop niet verder ingegaan.[1]

B. Bloeddrukmeting

Het principe van bloeddrukmetingen

Men kan de diagnose van hypertensie stellen indien er op verschillende dagen conventionele bloeddrukmetingen gebeurd zijn die een verhoogde bloeddruk weergeven.[5] Aangezien de bloeddruk spontaan varieert, raadt NHG-standaard aan om het interval tussen de verschillende metingen te laten bepalen door de ernst van de verhoogde waarden.[5] Bij het waarnemen van een systolische waarde tussen 140 en 160 mm Hg kan er geopteerd worden om de verschillende metingen over enkele maanden te spreiden.[5] Bij systolische waarden van >180 mm Hg wordt er best gekozen om het interval kort te houden en de metingen over enkele dagen of weken te spreiden.[5] Bij extreem hoge systolische waarden van > 200 mm Hg wordt er best meerdere keren tijdens één consult gemeten.[5]

Jammer genoeg moet er opgemerkt worden dat de bloeddruk niet voldoende volgens de regels worden gemeten: dit heeft een effect op de inschatting van de bloeddruk tijdens die conventionele meting.[9] Een bloeddrukmeting die volgens de regels is uitgevoerd versus een bloeddrukmeting tijdens een consult kunnen tot 10 à 14 mm Hg (systolische waarde) van elkaar verschillen.[9] Een onderzoeker die de bloeddruk meet en de waarden afrondt op 0 of 5 mm Hg creëert op die manier een "bias" en geeft dus een verkeerde bloeddruk weer: namelijk een onder- en overschatting van de bloeddruk.[3,9]

Waargenomen patronen

Verscheidene factoren beïnvloeden de bloeddruk(profiel) dat zich doorheen de dag kenmerkt.[8,10,11] Hierbij zijn de waarden overdag, waarbij men fysiek en mentaal actief is, hoger dan de waarden tijdens de slaap.[8,10] Zo zullen bij de overgang van slapend naar wakend (in de vroege ochtend) de systolische en diastolische bloeddrukwaarden gedurende 3 uren stijgen, met een snellere stijging op het moment van ontwaken.[3,8,12] Deze variaties zijn aanwezig bij zowel normotense als hypertense patiënten.[11] Net omwille van deze variabiliteit doorheen de dag kan een conventionele meting geen volledig correct beeld geven van de bloeddruk.[11]

Met een 24-uurs bloeddrukmeting kunnen waarden tijdens de slaap bekomen en dus bestudeerd worden.[13,14] De bloeddruk tijdens de slaap zal lager zijn dan tijdens de wakkere periode: in Engelstalige richtlijnen gebruiken ze hiervoor de term 'dipping' (= 'dalingen').[1] Er zijn 2 soorten patiënten te benoemen, gezien het feit dat deze nachtelijke daling afwezig kan zijn bij enkele patiënten: namelijk 'dalers' (afgeleid van de Engelstalige term 'dippers') en 'niet-dalers'.[11,13,15] Een algemeen aanvaarde, arbitraire grens werd opgesteld om hierin een onderscheid te maken: de nachtelijke waarden moeten minstens 10% zakken tegenover de dagwaarden om als daler ingedeeld te worden.[1,3,12,13,16] Niet-dalers hebben een nacht/dag ratio van > 1.0.[1] Indien de bloeddruk 's nachts zelfs stijgt, dan wordt deze patiënt bestempeld als een 'omgekeerde daler'.[3] Een niet-dalende nachtelijke bloeddruk zou meer voorkomen naarmate de leeftijd stijgt en dus de ernst van hypertensie

toeneemt.[3] Het niet-dalen van de nachtelijke bloeddruk zou verklaard kunnen worden door slechte slaapkwaliteit, door een hoge activiteitsgraad tijdens de dag, maar ook door ziekten zoals autonome dysfunctie of hartziekten.[3]

Er zou steeds meer bewijs zijn dat de nachtelijke bloeddruk belangrijk is in het kader van de cardiovasculaire uitkomstvoorspelling.[10,12,13] Zo zouden niet-dalers een groter cardiovasculaire risico kennen, zoals bijvoorbeeld risico op beroertes.[3,8,10,12,15,17]

Waargenomen fenomenen

Wittejasfenomeen of wittejashypertensie

Indien de bloeddruk stijgt als een patiënt zich in een medische omgeving bevindt, dan wordt dit het wittejaseffect genoemd.[9,10,13,16] De term wittejashypertensie wordt gebruikt bij patiënten die het wittejaseffect vertonen maar geen antihypertensiva innemen.[13,16] Dit houdt dus in dat de conventionele metingen hypertensieve waarden aangeven, met name 3 metingen die > 140/90 mmHg, maar met een normale 24-uurs bloeddruk.[10,12,16]

Een wittejaseffect is pas belangrijk in de praktijk indien er op de systolische waarde een verschil van minstens 20 mmHg en/of op de diastolische waarde een verschil van minstens 10 mm Hg waargenomen wordt tussen de conventionele meting en het 24-uurs daggemiddelde.[9,10,16] Het effect zou veroorzaakt worden door angst of door een schrikreactie op een ongekende situatie.[1] Het zou mede veroorzaakt kunnen worden door het type persoon die de bloeddruk meet: zo zouden bloeddrukken gemeten door verpleegkundigen lager zijn dan bloeddrukken gemeten door artsen.[17] Hieruit volgt de bedenking dat het beheer van een hypertensiepatiënt niet volledig mag betrouwen op de metingen uitgevoerd door een arts.[17] Indien de beslissing omtrent antihypertensiva op deze conventionele metingen wordt gebaseerd, kan dit in geval van wittejashypertensie dus leiden tot ‘ongepaste’ therapie door een incorrecte diagnose.[10]

Resistente hypertensie (syn: hardnekkig, refractair)

Patiënten die ≥ 3 antihypertensiva innemen, waaronder een diureticum, en tijdens een conventionele bloeddrukmeting telkens een hoge bloeddruk vertonen (> 140/90 mm Hg), worden bestempeld als resistente hypertensiepatiënten.[1,5,8,10,13] Een foutief gemeten bloeddruk of een wittejashypertensie kunnen echter ook het beeld van een resistente hypertensie weergeven.[1,8,10,18] Een mogelijke reden kan ook zijn dat de arts uit eigen initiatief of op vraag van de patiënt een te weinig effectieve dosis van een antihypertensivum voorschrijft.[8] Ook een te lage of afwezige therapietrouw kan hier de oorzaak zijn.[1,5] Interacties tussen verschillende medicaties of de effecten van medicatie moeten in gedachten gehouden worden: decongestiva (met sympathicomimetisch effect) kunnen een bloeddrukverhogend effect veroorzaken, net als NSAI (niet steroïdale anti-inflammatoire middelen).[5,8] Ook alcohol kan een bloeddrukverhogend effect vertonen.[5]

Gemaskeerde hypertensie

Indien een 24-uurs meting een verhoogd daggemiddelde aangeeft bij een patiënt die niet gekend is met hypertensie op basis van conventionele meting, dan wordt dit een gemaskeerde hypertensie genoemd.[1,6,9,10,16]

C. 24-uurs bloeddrukmeting

Indien er herhaalde metingen worden uitgevoerd door middel van een geautomatiseerd apparaat, kan men spreken over ambulante bloeddrukmetingen.[5] Een 24-uurs bloeddrukmeter, die elke 30 minuten de bloeddruk meet gedurende een etmaal, kan als dusdanig benoemd worden.[5]

Streefwaarden van een 24-uurs bloeddrukmeting

Staessen et al vermeldden in 1997 reeds dat een consensus over de grenswaarden voor ambulante (24-uurs metingen) nog niet op punt stond.[19] Twee decennia later kaarten Ommen et al dit probleem opnieuw aan: diverse richtlijnen geven licht verschillende grenswaarden aan.[15] Kikuya et al hekelen de grenswaarden voor de 24-uurs bloeddrukmetingen, voorgesteld door de European Society of Hypertension, door de European Society of Hypertension/European Society of Cardiology en door de 'Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure': ze zijn voornamelijk gebaseerd op de normaalverdeling van ambulante bloeddrukken in een referentiepopulatie met normotensie. [20] In tabel 1 kunnen de streefwaarden geconsulteerd worden.

	24-UURS GEMIDDELDE	24-UURS METING: DAGBLOEDDRUK GEMIDDELDE	24-UURS METING: NACHTBLOEDDRUK GEMIDDELDE
British Hypertension Society [21]		≥ 140/85 mm Hg	
O'Brien et al [18]	≤ 130/80 mm Hg = normaal > 135/85 mm Hg = hypertens	≤ 135/85 mm Hg = normaal > 140/90 mm Hg = hypertens	≤ 120/70 mm Hg = normaal > 125/75 mm Hg = hypertens
Staessen et al [12]	≤ 130/80 mm Hg = normaal > 135/85 mm Hg = hypertens	≤ 135/85 mm Hg = normaal > 140/90 mm Hg = hypertens	≤ 120/70 mm Hg = normaal > 125/75 mm Hg = hypertens

European Society of Hypertension 2003 [10]		< 135/85 mm Hg = normaal > 140/90 mm Hg = hypertens	< 120/70 mm Hg = normaal > 125/65 mm Hg = hypertens
American Heart Association [8]		> 135/85 mm Hg	> 120/75 mm Hg
Kikuya et al [20]	≥ 130/80 mm Hg	≥ 140/85 mm Hg	≥ 120/70 mm Hg
Chavanu et al [11]	> 125/80 mm Hg	≥ 135/85 mm Hg	≥ 120/75 mm Hg
Head et al [17]	> 130/80 mm Hg	> 135/85 mm Hg	> 120/75 mm Hg
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [7]		≥ 135/85 mm Hg = graad 1 hypertensie ≥150/95 mm Hg = graad 2 hypertensie ≥145/85 mm Hg als therapie doel indien > 80 jaar	
NHG-standaard [5]	>130 mm Hg systolisch		
European Society of Hypertension en de European Society of Cardiology 2013 [1]	≥ 130/80 mm Hg	≥ 135/85 mm Hg	≥ 120/70 mm Hg
European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood pressure Monitoring 2013[13]	≥ 130/80 mm Hg	≥ 135/85 mm Hg	≥ 120/70 mm Hg

Tabel 1: Grenswaarden voor hypertensie (diagnose) of te hoge bloeddrukwaarden (indien onder therapie) in 24-uurs metingen; voorgesteld door verschillende richtlijnen en artikels (chronologisch geordend).

Indicaties voor een 24-uurs bloeddrukmeting

In 1999 raadde de British Hypertension Society af om een 24-uurs onderzoek te verrichten bij alle patiënten met hypertensie, met als doel wittejashypertensie uit te sluiten.[21] Een grote tien jaar later stelt de NICE richtlijn echter dat een 24-uurs bloeddrukmeting best voorgesteld wordt bij iedereen waarbij er op basis van conventionele meting een vermoeden van hypertensie is, namelijk een bloeddruk ≥140/90 mm Hg.[7] In tabel 2 kunnen de diverse indicaties voor een 24-uurs bloeddrukonderzoek geconsulteerd worden.

	vermoeden van wittejas-fenomeen of -hypertensie	**vermoeden van gemaskeerde hypertensie**	**twijfel over de werkzaam-heid van antihypertensiva**	**vermoeden van resistente hypertensie**	**grote variatie in gemeten bloeddrukken of episodische hypertensie**	**vermoeden van hypothensie onder antihypertensiva**	**patiënten met vermoeden van autonome dysfunctie**
American Heart Association: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [8]	✓			✓	✓	✓	✓
European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood pressure Monitoring 2013 [13]			✓	✓	✓		
Britisch Hypertension Society [21]	✓			✓	✓		
Wel M, van der et al [9]	✓	✓				✓	
Ghuman et al [3]	✓ *	✓ *		✓	✓	✓	✓

Tabel 2. Deze tabel geeft een schematisch overzicht van de aanbevelingen die richtlijnen en andere artikels formuleren (in de rijen) omtrent de indicatiestellingen voor een 24-uurs onderzoek (in de kolommen). Een vinkje geeft aan indien de desbetreffende richtlijn of artikel aanraadt om voor die indicatie een 24-uurs onderzoek uit te voeren.
* = het artikel vindt dat de 24-uurs meting hiervoor als gouden standaard gebruikt kan worden

Wanneer een 24-uurs onderzoek opnieuw uitgevoerd moet worden, dat bepaalt de arts vooral zelf.[10,18] Dit kan onder andere bepaald worden door de dringendheid om de bloeddruk onder controle te krijgen, zoals bij patiënten met co-morbiditeiten zoals diabetes mellitus.[10,18] Ook kan men een 24-uurs meting herhalen wanneer vermoed wordt dat er onvoldoende reactie is op de antihypertensiva.[10,18]
De European Society of Hypertension raadt aan om bij vermoeden van een wittejashypertensie de 24-uurs bloeddrukmeting na een 3-tal maanden opnieuw af te nemen.[10] Eenmaal de diagnose van wittejashypertensie gesteld is, is de afname van een 24-uurs bloeddruk jaarlijks of tweejaarlijks meer dan voldoende (op voorwaarde dat de patiënt een geruststellend risicoprofiel heeft).[10] Indien dit laatste niet het geval is, dan kan een zesmaandelijkse 24-uurs bloeddrukmeting voorgesteld worden.[10]

Vereisten voor een betrouwbare 24-uurs bloeddrukmeting

De European Society of Hypertension raadt aan om minstens 70% van het verwachte aantal metingen te bekomen.[13] Er zouden toch minstens 14 metingen tijdens de dag en minstens 7 tijdens de nacht bekomen moeten worden; al wordt nu ook van 20 metingen overdag en 7 tijdens de nacht

voorgesteld.[13,16,18] Het verwachte aantal metingen wordt natuurlijk beïnvloed door de instellingen van het apparaat alsook de duur van de dag- en nachtperiode.[13]

Pro en contra van de 24-uurs bloeddrukmeting.

Voordelen van de 24-uurs bloeddrukmeting.

Door middel van een 24-uurs bloeddrukmeting kunnen er meetwaarden bekomen worden buiten de medische setting: de bloeddrukvariatie doorheen een etmaal en dus gedurende normale dagelijkse activiteiten wordt weergegeven.[1,10,11,13,19,20] Er worden meer meetwaarden bekomen dan bij een conventionele meting.[10,13,21] Wittejaseffecten, gemaskeerde hypertensie of zelfs hypotensie kunnen hiermee opgemerkt worden.[10,13] De 24-uurs bloeddrukmeting is ook de enige (niet-invasieve) manier om de nachtelijke bloeddruk te bestuderen.[10,16-18]

Ook de werkzaamheid van antihypertensiva op de bloeddruk doorheen de 24uur kan nagegaan worden met de 24-uurs meting.[10,11,13] Deze zaken leiden ertoe dat de antihypertensiva rationeler voorgeschreven kunnen worden: veranderingen zoals het aanpassen van innamemomenten of het veranderen naar een product met een andere werkingsduur kunnen gemaakt worden na een 24-uurs onderzoek.[3,10]

Nog een voordeel van een 24-uurs bloeddrukmeting is dat vertekende waarden (o.a. “observerbias”) afwezig zijn: een voorbeeld hiervan is de keuze van de waarnemer om de bloeddrukwaarden naar boven of onder toe af te ronden.[19,20]

Nadelen van de 24-uurs bloeddrukmeting

De reproduceerbaarheid van de metingen en dus de indeling van patiënten in de groepen nachtelijke dalers of niet-dalers is een punt van discussie.[1,3] Uit de resultaten van één onderzoek bleek dat 1 op 5 van de bestudeerde patiënten geen stabiele groepskeuze had: de ene nacht waren ze dalers, de andere nacht niet.[3] Indien de 24-uurs metingen aangeven dat de bloeddruk ’s nachts niet daalt, dan wordt er aangeraden om een tweede onderzoek af te nemen om de diagnose van niet-daler te bevestigen.[10]

Een ander nadeel is dat de metingen incorrect of onmogelijk kunnen zijn tijdens een activiteit; de patiënt zal dus eventueel meer sedentair dan actief zijn tijdens de metingen.[10,13] Er wordt aangeraden om de 24-uurs bloeddrukmeter aan te leggen aan de niet-dominante arm, om op die manier de activiteiten tijdens de dag zo weinig mogelijk te storen.[13]

Het meten van de bloeddruk kan onaangenaam zijn, zeker tijdens de nacht, wat eventueel tot gevolg kan hebben dat de patiënt weigert een 24-uursmeting te ondergaan.[11,13]

Hoewel de NICE richtlijn dit aanraadt, kan een 24-uurs bloeddrukonderzoek niet altijd voorgesteld worden om hypertensie te bevestigen.[7] Indien namelijk een ernstige hypertensie vastgesteld wordt, is het niet verstandig om eerst een 24-uurs onderzoek uit te voeren en therapie dus uit te stellen.[7]

Informatie uit een 24-uurs bloeddrukmeting

Wat vaak wordt weergegeven in een besluit van een 24-uurs bloeddrukmeter is het percentage van waarden tijdens de 24 uur die de waarde van hypertensie overschrijden (in Engelstalige termen ook de bloeddruk'load' genoemd).[1,13] Deze waarde heeft als nadeel dat er door middel van dit percentage geen informatie wordt weergegeven over de grootte waarmee de drempel overschreden wordt.[13] De European Society of Hypertension en de European Society of Cardiology vermelden dat nog niet geweten is hoe deze waarde nuttig gebruikt kan worden: het wordt zelfs een experimentele waarde genoemd.[1] Bijgevolg wordt er aangeraden om dit percentage nog niet te gebruiken in de praktijk.[1] De British Hypertension Society stelt dat enkel het daggemiddelde en niet het 24-uurs gemiddelde gebruikt mag worden om therapiebesluiten te nemen.[21]

D. Behandeling & opvolging

Criteria voor opstart behandeling

De richtlijn van Domus Medica geeft informatie over de behandelingsdoelen, de behandelingsmogelijkheden alsook de SCORE-tabel.[6] Bloeddrukwaarden worden gebruikt om de SCORE te berekenen; de SCORE kan geconsulteerd worden in de Belgische risicotabellen die een schatting weergeven van het risico dat de patiënt loopt om binnen de tien jaar een fatale cardiovasculaire complicatie te ondergaan.[6] Feit is echter dat de bloeddrukwaarden die bekomen worden uit een 24-uurs onderzoek, niet gebruikt kunnen worden in een SCORE-tabel.[9]

Opvolging therapie

In 1997 uitten Staessen et al reeds het vermoeden dat indien het therapieplan voor de hypertensie van een patiënt bekeken werd met de resultaten van een 24-uurs bloeddrukmeting in plaats van met de conventionele metingen, dit kan leiden tot een minder uitgebreid medicatieschema (betreffende de antihypertensiva), echter met behoud van een goede bloeddrukcontrole.[11,14,19] Conen et al bevestigen dat de 24-uurs bloeddruk(meting) bij patiënten met 'aanhoudende hypertensie' (door Conen et al beschreven als een 24-uurs systolische bloeddruk van ≥ 130 mmHg of een 24-uurs diastolische bloeddruk van ≥ 80mm Hg) een betere bloeddrukcontrole veroorzaakt.[14]

O'Brien formuleert dat als beslissingen omtrent de therapie genomen worden aan de hand van de 24-uurs bloeddrukwaarden (en niet op basis van de conventionele meetwaarden), dat er dan minder antihypertensiva zouden voorgeschreven worden.[16,18]

20% tot 47% van de patiënten wiens hypertensie oncontroleerbaar leek, vertoonden een wittejasfenomeen.[15] Het omgekeerde geldt in 5% tot 40% van de patiënten met goed hypertensiecontrole op basis van conventionele metingen: ze vertoonden een slecht gecontroleerde hypertensie op 24-uurs meting.[15]

3. Veldonderzoek

3.1. Methodologie van het veldonderzoek

Vraagstelling & betekenis van het onderzoek

Indien de bloeddrukwaarden, bekomen uit een 24-uurs onderzoek, vergeleken zouden worden met de conventionele metingen, zou dit dan leiden tot een medicatieaanpassing? Deze vraag wordt toegepast op de populatie van patiënten die reeds antihypertensiva nemen.

Onderzoeksvorm

Deze studie betreft een prospectief onderzoek op de patiëntenpopulatie van vier huisartsenpraktijken in Vlaanderen, namelijk de opleidingspraktijken van 4 HAIO's: Steffi Vandenameele, Marlies Ghequire, Joost De Vriese en Diethard Van Gampelaere. Het recruteren van patiënten gebeurde op uniforme wijze in de vier verschillende praktijken.
Elk van de HAIO's formuleerde een aparte onderzoeksvraag:
Steffi Vandenameele: "**24-uurs bloeddrukmeting in de eerste lijn: correlatie met conventionele metingen en effect op beleid."**
Marlies Ghequire: **"Wittejashypertensie bij de huisarts: is er plaats voor de 24-uurs bloeddrukmeter?"**
Joost De Vriese: **"De haalbaarheid van 24-uurs bloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk."**
Diethard Van Gampelaere : **'Thuismetingen : een illusie armer**.

Populatie beschrijving

In het opgestelde protocol (bijlage 4), toegepast door de 4 onderzoekers, werd besloten dat patiënten die reeds gekend zijn met arteriële hypertensie, al dan niet onder behandeling, alsook patiënten met vermoeden van hypertensie worden toegelaten. De redenen tot exclusie betroffen: zwangere patiënten, patiënten werkend onder nachtshift en/of wisselende shift (hun dag/nachtritme wordt verstoord), patiënten met een verstandelijke beperking (waarbij het onderzoek voor arts of patiënt te veel ongemakken met zich mee zou brengen), patiënten met zware co-morbiditeiten en/of een infauste prognose en tenslotte patiënten ≤40 en ≥80 jaar.

De ondergrens qua leeftijd kon als discussiepunt aangezien worden: Domus Medica raadt aan om zijn richtlijn toe te passen bij patiënten tussen 40 en 80 jaar, terwijl de leeftijdondergrens in de Belgische SCORE-tabel 48 jaar betreft.[6] In de NHG-standaard is de ondergrens in de SCORE-tabel 40 jaar.[5]
Wat betreft de bovengrens qua leeftijd, werd er besloten tot 80 jaar. De NICE-richtlijn vermeldt ook het feit dat 80-plussers vaak niet opgenomen worden in klinische studies over antihypertensiva: er kunnen in deze groep dan ook onvoldoende besluiten gemaakt worden.[7] Ook moet er bij mensen met een dergelijke leeftijd rekening gehouden worden met eventuele neveneffecten van

hypertensietherapie, zoals syncopes.[7] De NHG-standaard raadt aan om, bij patiënten die > 70 jaar oud zijn en hypertensie hebben, verschillende zaken te evalueren: co-morbiditeiten, een uitgebreide medicatielijst en de levensverwachting van de patiënt.[5] Bij een leeftijd van > 80 jaar wordt er zelfs voorgesteld om minder strenge bloeddrukwaarden na te streven: namelijk 150 à 160 mm Hg als systolische waarde.[5]

In het protocol werd besloten dat patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) niet tot de exclusiecriteria behoorden. Bloeddrukmetingen bij patiënten met VKF zijn echter minder correct: door de aritmie is er een variatie tussen de hartslagen en dus tussen de gemeten bloeddrukken.[10,13] De bloeddruk afgenomen bij een persoon met VKF zal dus hoogstens als ruwe schatting bestempeld kunnen worden.[10] Om een betrouwbaar resultaat te bekomen, wordt er aangeraden om verschillende metingen te verrichten.[10,13] In dat opzicht is een 24-uurs bloeddrukmeting gepast om bloeddrukken te meten bij patiënten met VKF.[13]

Operationalisatie / draaiboek

Indien patiënten voldeden aan de inclusiecriteria werden ze aangesproken tijdens de consultatie door de huisarts-in-opleiding, praktijkopleider of collega en op een lijst geplaatst. Er werd een concrete planning gemaakt wanneer de patiënt zou langskomen voor het aanleggen van de bloeddrukmeter.

De metingen werden bij de patiënt afgenomen door middel van een 24-uurs bloeddrukapparaat. Bij drie van de vier praktijken betreft dit een apparaat dat in leen gegeven werd door een farmaceutische firma: dit betrof de Mobil-O-Graph NG; dit apparaat werd goedgekeurd door de BHS criteria en door het Internationale protocol. In de andere praktijk werd de Welch Allyn ABPM 6100 aangekocht: dit apparaat werd goedgekeurd volgens de BHS criteria. Het is namelijk van belang dat de bloeddrukmetingen verlopen met gevalideerde apparaten.[9] Er zijn verschillende protocols om 24-uurs bloeddrukapparaten te valideren: de “European Society of Hypertension International Protocol”, de “US Association for the Advancement of Medical Instrumentation” (= de AAMI standaard) en een protocol van de “British Hypertension Society”.[7,11, 13,18]

Instellen van de software

Elke onderzoeker gebruikte het softwarepakket dat geleverd werd bij de bloeddrukmeter: dit verschilt tussen de onderzoekers en de instellingen van de 24-uurs toestellen werden niet op elkaar afgestemd. In de richtlijnen raadt men aan dat er minstens 14 keer per dag en minstens 7 keer per nacht de bloeddruk wordt gemeten.[7,10,18] Dit houdt in dat er best overdag om de 15 à 30 minuten gemeten wordt: te korte intervallen kunnen de dagelijkse activiteit verstoren, maar te lange intervallen kunnen leiden tot een te klein aantal metingen over de 24 uur en met andere woorden een te weinig betrouwbare accuraatheid van de 24-uurs meting.[1,5,7,10]

Er kan opgemerkt worden dat de eerste en laatste metingen van een 24-uurs onderzoek uitgesloten moeten worden: de patiënt verblijft op dat moment in de medische omgeving en kan mogelijks een wittejaseffect vertonen.[10,12,13] De uitsluiting van zo'n waarden werd in dit onderzoek niet uitgevoerd. Ook zouden de 24-uurs bloeddrukmetingen die meer dan 30% foutieve metingen vertonen, niet gebruikt mogen worden.[1,5,9] Één artikel spreekt van een maximum van 15% foutieve metingen.[11] Ook dit werd niet toegepast in het onderzoek.

Opstarten en afsluiten

De 24-uursmonitoring werd bij voorkeur ingepland op een routinedag. De enige uitzonderingen voor deze laatste voorwaarde zijn zwaar fysiek belastende jobs of jobs waarbij het geluid of de zichtbaarheid van de bloeddrukmeter niet getolereerd wordt. In deze uitzonderlijke situaties werd de 24-uursbloeddrukmeter op zaterdag aangedaan en stond de patiënt zelf in om het toestel na 24 uur af te leggen. In alle andere gevallen werd het apparaat uitgeschakeld in de praktijk zelf. Het consult waarbij de bloeddrukmeter werd opgestart, gebeurde telkens op uniforme wijze en in geen enkele van de praktijken werd de bloeddrukmeter door iemand anders opgestart dan door de onderzoekende HAIO.

De cuff werd gekozen op maat van de patiënt, al werd dit bepaald door het type apparaat en bijbehorende cuffs. Een cuff moet minstens 80% van de oppervlakte van de bovenarm bedekken.[6] Deze werd aangedaan aan de niet-dominante arm: de conventionele bloeddrukmeting dient namelijk ook telkens aan dezelfde arm uitgevoerd te worden, aangezien de bloeddruk kan verschillen tussen beide armen.[10,13] Er werd aanbevolen de dag zo routinematig mogelijk te beleven, maar bij het oppompen van de meter de arm zo ontspannen mogelijk te houden. Bij het aanbrengen van de cuff werd de medewerking gevraagd van de patiënt, zodat dit ook thuis geen probleem kon vormen bij een noodzakelijk afdoen tussenin.
Voor het vertrek van de patiënt volgden nog enkele adviezen. Zo vroeg de onderzoeker de patiënt om nota's te maken indien zich specifieke symptomen zouden voordoen of gebeurtenissen die de meting zouden kunnen beïnvloeden. Hiervoor werd geen gestandaardiseerde dagboekkaart meegegeven. Alle patiënten die tijdens het verloop van de registraties een 24-uursbloeddrukmonitoring ondergingen, ontvingen een informed-consent (bijlage 3) voor deelname na uitgebreide mondelinge informatie over de studie. Ze kregen ook een korte informatieve folder (bijlage 2) mee met algemene informatie over hypertensie en over het registratietoestel samen met een enquête (bijlage 1). Bij vertrek van de patiënt werd een afspraak gemaakt om de bloeddrukmeter terug te brengen naar de praktijk.
Het studieprotocol kreeg positief advies van de Commissie Medische Ethiek van de KU Leuven (bijlage 4).

Bespreking van de resultaten

De arts bij wie de patiënt bij het indienen consulteerde (HAIO, praktijkopleider of collega), verkreeg de gegevens met behulp van de software en besprak dit bij voorkeur onmiddellijk bij het indienen of indien noodzakelijk later. Het huidige (medicatie)beleid werd geëvalueerd en al dan niet aangepast: deze beslissingen gebeurden conform de gangbare richtlijnen. Een wijziging in medicatie werd door die arts doorgevoerd die de patiënt zag bij bespreking van de resultaten.

De resultaten en wijzigingen in medicatie, alsook de eventuele nota's van patiënten werden geregistreerd op het centraal registratiedocument. De enquêtes werden centraal ingezameld en bezorgd aan Joost Devriese.

Data verzamelen en analyse

In het centrale registratiedocument werd elk van de 128 patiënten aan een code gelinkt die ook in de software gebruikt werd en op de informed-consent papieren geplaatst werd. Deze codering werd door de onderzoekende HAIO gevormd: zo kon er vervolgens een anonieme gegevensverwerking plaatsvinden. Vervolgens werden een aantal gegevens geregistreerd die via anamnese of inzage in het patiëntendossier bekomen konden worden: thuismetingen, het aantal hiervan in de laatste zes maanden, de gemiddelde waarde en het type bloeddrukmeter waarmee deze thuismetingen werden uitgevoerd (een bloeddrukmeter rond de bovenarm of rond de pols). Daarnaast ook het aantal recente conventionele metingen (tijdens de laatste zes maanden), de gemiddelde waarde hiervan en de inname van antihypertensiva voor de 24-uursmonitoring. Ook de SCORE werd berekend en genoteerd.

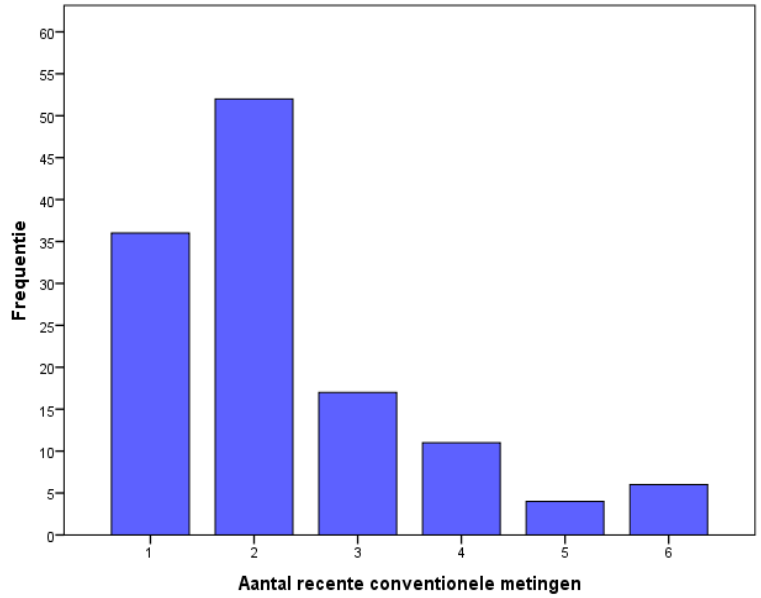
De resultaten van het 24-uurs onderzoek werden ook genoteerd in het centrale registratiedocument: de gemiddelde bloeddruk overdag, de gemiddelde nachtelijke bloeddruk, het percentage van de systolische bloeddrukken dat 140 mm Hg overschrijdt, het totaal aantal metingen en het percentage geslaagde metingen die de software weerhield. De medicatie na het afnemen van het 24-uurs onderzoek werd genoteerd en werd vergeleken met de medicatie voordien. Deze data werden ingevoerd in SPSS® (versie 22): met dit programma werden de beschrijvende grafieken en de statistische testen uitgevoerd. Ook Excel® werd gebruikt om enkele grafieken te genereren.

4. Resultaten

4.1. Beschrijving van de onderzoekspopulatie

De bestudeerde onderzoekpopulatie van 128 patiënten bevat 59 mannen en 69 vrouwen, respectievelijk 46.1% en 53.9%; de leeftijden variëren van 18 jaar tot 84 jaar.

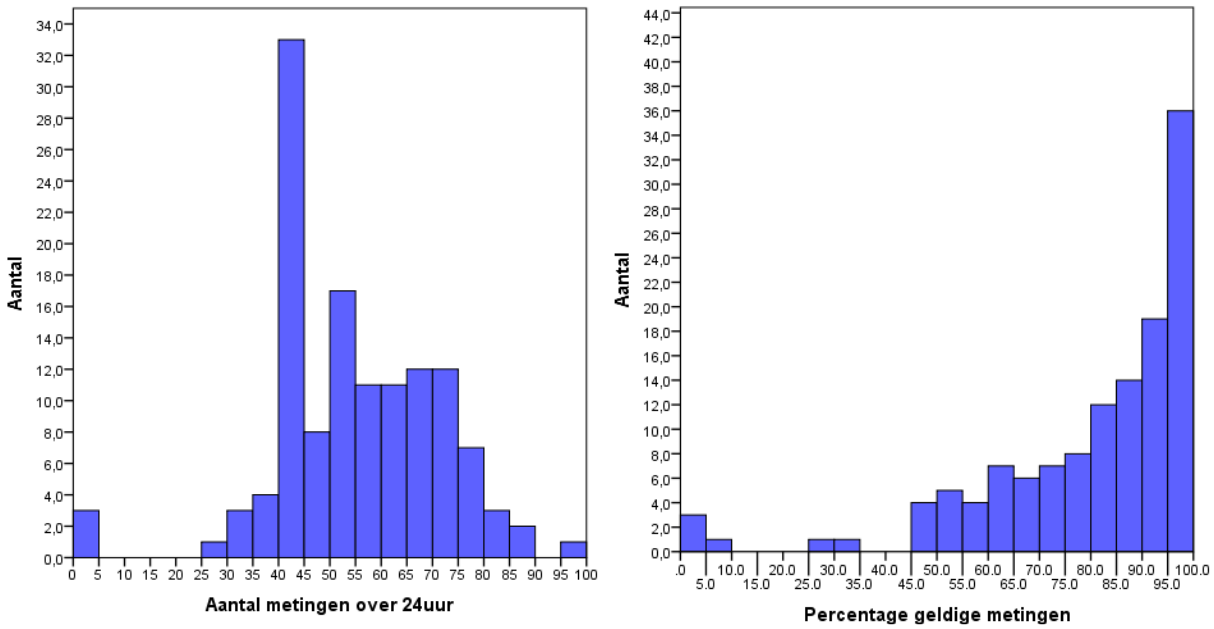
Grafiek 1 geeft het aantal recente metingen weer. Aangezien de variabele 'conventionele bloeddruk' berekend werd als gemiddelde van de recente conventionele metingen, is het aantal metingen toch van belang. Bij meer dan 35 patiënten werd de gemiddelde bloeddruk berekend uit 1 conventionele bloeddrukmeting: hier kan puur wiskundig niet van een gemiddelde gesproken worden. Meer metingen geven dus ook een meer betrouwbaar gemiddelde. De grootste groep is die met 2 metingen in de laatste 6 maanden; voor het aantal recente metingen ≥ 3 neemt het aantal patiënten af. Als beïnvloedende factor hierop kan genoteerd worden dat enkel waarden uit consultaties van de laatste zes maanden gebruikt werden.



Grafiek 1. Aantal recente conventionele metingen.
Bij 126 van de 128 patiënten kon er genoteerd worden hoeveel recente conventionele metingen uitgevoerd werden in de laatste zes maanden.

De gemiddelde 24-uurs bloeddruk is berekend als gemiddelde van alle ingegeven 24-uurs bloeddrukwaarden. Het aantal metingen over 24 uur is dus van groot belang. Uit grafiek 2 valt te besluiten dat er 3 patiënten slechts 0 tot 5 metingen hebben over 24 uur. Heel wat patiënten hebben 40 tot 45 metingen over 24 uur, al valt er op dat er toch waarden tot [95;100] metingen genoteerd kunnen worden. Dit wordt natuurlijk mee bepaald door de instellingen van de 24-uurs bloeddrukmeter. De aanbevolen instellingen en het quotum van aangeraden metingen staan vermeld in de methodologie.

In de dataregistratie betreffende het aantal metingen werd er geen onderscheid gemaakt tussen dag- en nachtmetingen: bijgevolg wordt er op het histogram (grafiek 2) enkel het totale aantal metingen over 24-uur weergegeven.

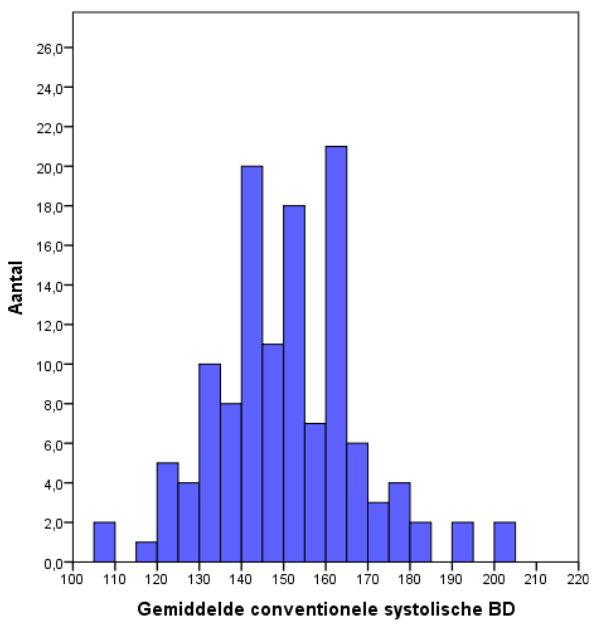


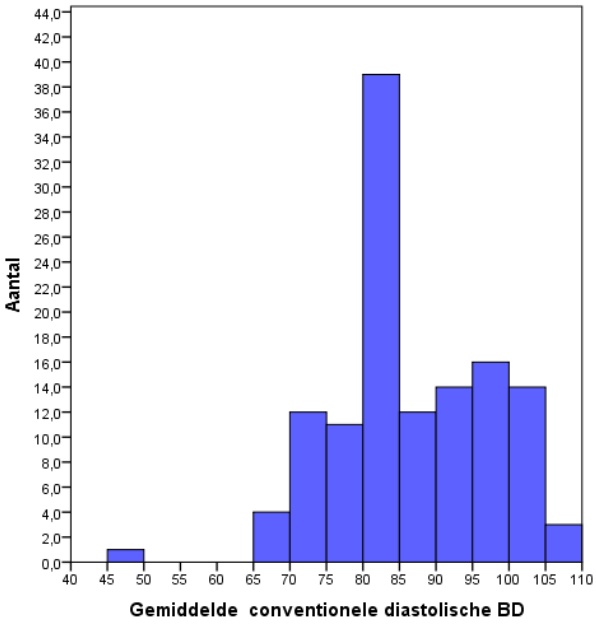
Grafiek 2. Aantal metingen over 24 uur.
Bij alle 128 patiënten konden het aantal metingen over 24 uur genoteerd worden. Het gemiddeld aantal metingen is 54.
Grafiek 3. Percentage geldige metingen.
Bij alle 128 patiënten kon het aantal geldige metingen weergegeven worden: dit wordt hier weergegeven in procentuele waarde. Het gemiddelde bedraagt 79%.

Grafiek 3 wordt best samen met grafiek 2 bekeken: het totaal aantal metingen brengt weinig informatie zonder te weten hoeveel geldige metingen er zijn. De richtlijnen geven aan dat er minstens 70% correcte metingen aanwezig moeten zijn in een 24-uurs onderzoek; meer informatie hierover kan geconsulteerd worden in de methodologie. In dit onderzoek werd beslist om het percentage geldige waarden niet als exclusiecriterium te gebruiken.

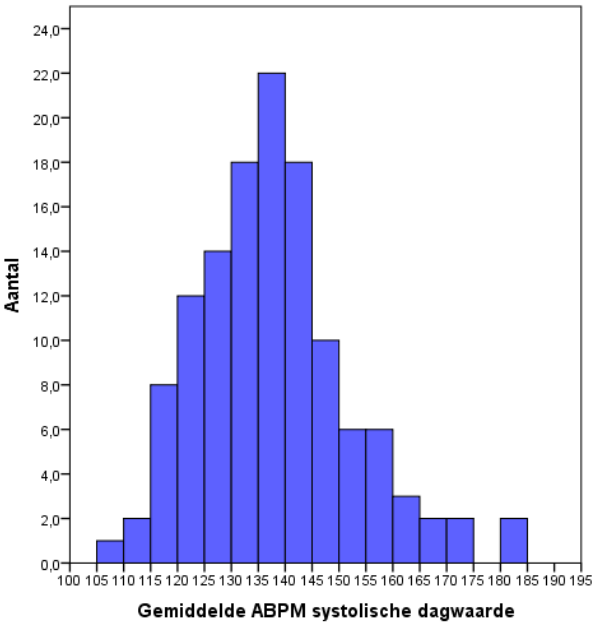
Grafieken 4a en 4b geven de waarden van de conventionele metingen weer. De grootste aantallen kunnen gezien worden bij systolische waarden tussen 140 mm Hg en 165 mm Hg. De diastolische bloeddrukwaarde heeft een bredere verdeling, al valt het op dat [80;85] het frequentst voorkomt. Enkele uitschieters kunnen opgemerkt worden.

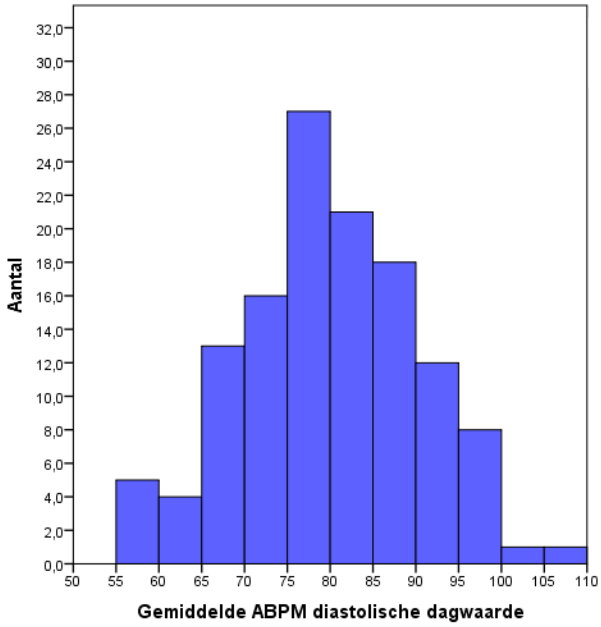
Gelijkaardige grafieken kunnen opgesteld worden voor wat betreft de 24-uurs bloeddrukwaarden, namelijk grafieken 5a en 5b. Ze geven de systolische en diastolische bloeddrukwaarden van de 24-uurs metingen weer. Net zoals grafiek 4a kan grafiek 5a ongeveer Gaussiaans genoemd worden.





Grafiek 4a. Weergave van de gemiddelde conventionele systolische bloeddruk.
Bij 126 van de 128 patiënten is de conventionele systolische bloeddruk gekend.
Grafiek 4b. Weergave van de gemiddelde conventionele diastolische bloeddruk.
Bij 126 van de 128 patiënten is de conventionele diastolische bloeddruk gekend.





Grafiek 5a. Weergave van de gemiddelde ABPM systolische dagwaarden.
Bij 126 van de 128 patiënten kon een systolische 24-uurs waarde genoteerd worden.
Grafiek 5b. Weergave van de gemiddelde ABPM diastolische dagwaarden.
Bij 126 van de 128 patiënten kon een diastolische 24-uurs waarde genoteerd worden.

4.2. Uitvoeren van gepaarde Students t-testen in de totale patiëntengroep

Zowel de conventionele bloeddrukwaarden als de 24-uurs bloeddrukwaarden werden bestudeerd en genoteerd in het kader van deze masterproef. De bekomen waarden werden vergeleken om na te gaan of het verschil tussen beide op toeval berust: deze vergelijking werd uitgevoerd met behulp van de gepaarde Students t-test, aangezien de gegevens numerieke data betroffen, afgenomen bij dezelfde patiënten. Deze statistische testen werden voor de systolische waarden en - indien vermeld in de beschrijvende tekst - ook voor diastolische waarden uitgevoerd.

Bij het uitvoeren van de gepaarde Students t-test werden de aangepaste totale patiëntengroep en de specifieke patiëntengroep onderverdeeld in 4 subgroepen: hierna worden die als dusdanig benoemd

- subgroep 1: patiënten met normale bloeddruk bij conventionele meting
  met hypertensie bij 24-uurs bloeddrukmeting
- subgroep 2: patiënten met normale bloeddruk bij conventionele meting
  met normale bloeddruk bij de 24-uurs bloeddrukmeting
- subgroep 3: patiënten met verhoogde bloeddruk bij conventionele meting
  met een normale bloeddruk bij 24-uurs bloeddrukmeting
- subgroep 4: patiënten met hypertensie bij conventionele meting
  met hypertensie bij 24-uurs bloeddrukmeting

Een gepaarde Students t-test werd uitgevoerd op de totale patiëntengroep. De groep bevat 128 patiënten; het aantal patiënten in de test betreft echter 124 aangezien bij 2 patiënten geen gemiddelde conventionele metingen bekomen kon worden en bij 2 patiënten geen gemiddelde 24-uurs bloeddruk genoteerd kon worden. De resultaten van deze gepaarde Students t-test kunnen geconsulteerd worden in tabellen 3a en 3b.

	Gemiddelde (± Standaard deviatie)	
de gemiddelde conventionele systolische bloeddruk	149,15 (± 17,193)	
de gemiddelde 24-uurs systolische dagwaarden	136,94 (± 15,035)	
de gemiddelde conventionele diastolische bloeddruk	85,00 (± 10,802)	
de gemiddelde 24-uurs diastolische dagwaarde	79,65 (± 10,316)	
De gepaarde Students t-test tussen :	Correlatie	P-waarde
gem. conventionele systolische bloeddruk en gem. 24-uurs systolische bloeddru (dagwaarden)	0,367	< 0,001
gem conventionele diastolische bloeddruk en gem. 24-uurs diastolische bloeddruk (dagwaarden)	0,433	< 0,001

Tabel 3a. Resultaten uit de gepaarde Students t-test van de totale patiëntengroep: weergave van gemiddelde met standaard deviatie, correlatie en P-waarde.

De gepaarde Students t-test tussen	gemiddeld verschil [95% BI]	P-waarde
de gem. conventionele systolische bloeddruk en de gem. 24-uurs systolische bloeddruk (dagwaarde)	12,202 [8,964 ; 15,440]	< 0,001
de gem. conventionele diastolische bloeddruk en de gem. 24-uurs diastolische bloeddruk (dagwaarde)	5,355 [3,355;7,354]	<0,001

Tabel 3b. Resultaten uit de gepaarde Students t-test in de totale patiëntengroep: weergave van het gemiddeld verschil met de 95% betrouwbaarheidsintervallen en de P-waarde.

In het protocol werd besloten om patiënten op basis van leeftijd te weigeren. Tijdens de verwerking van de gegevens werd er, in samenspraak met promotor prof. Dr. Paul De Cort, beslist om dit niet zo streng toe te passen. Om dit statistisch te kunnen goedkeuren werd zowel in de totale patiëntengroep als in de patiëntengroep met geweigerde patiënten omwille van leeftijd (leeftijd ≤40 jaar of ≥80 jaar uitgesloten) een gepaarde Students t-test uitgevoerd, waarin de bloeddrukwaarden van de conventionele meting en 24-uurs meting vergeleken werden (bijlage 5). Hieruit werd besloten dat er verder gewerkt kon worden met de totale patiëntengroep.

Er werd besloten om 4 patiënten te verwijderen uit de totale patiëntengroep: dit betrof dus een handmatige selectie. Uiteraard werd dit werd besproken met en besloten door promotor prof. Dr. Paul De Cort: het betrof namelijk extreem hoge of lage waarden. Deze 4 uitschieters betroffen systolische waarden van 105 en 108 mm Hg (te lage waarden) en tweemaal 200 mm Hg (te hoge waarde): dit kan geconsulteerd worden in grafiek 5a. De groep die hiermee werd bekomen bevat 120 waarden: aangezien van de 124 gekende waarden uit de totale patiëntengroep 4 uitschieters werden verwijderd.
Om dit statistisch te kunnen goedkeuren werd er zowel in de totale patiëntengroep als in de patiëntengroep waarin 4 patiënten werden geweigerd een gepaarde Students t-test uitgevoerd (bijlage 6). Hieruit kon besloten worden dat er verder gewerkt kon worden met de aangepaste patiëntengroep, waarin 4 exclusies plaatsvonden.

In de aangepaste totale patiëntengroep van 124 patiënten werden 4 subgroepen gevormd waarop telkens een gepaarde Students t-test uitgevoerd werd (tabellen 4a en 4b). De focus in deze masterproef ligt op patiënten die reeds antihypertensiva innemen en de diagnose hypertensie al dragen: subgroepen 3 en 4 zijn hiervoor relevant. In subgroep 3 is er een opmerkelijk verschil tussen de conventionele en 24-uurs bloeddrukwaarde waar te nemen: dit zou zelfs een verschil van 26 mm Hg betreffen, indien afgerond op de eenheid; in subgroep 4 is een verschil van 8 mm Hg waar te nemen.

	Gemiddelde ± standaard deviatie			
	1	2	**3**	**4**
Gem. 24uurs systolische bloeddruk dagwaarden	142,88 ±8,184	121,20 ±13,575	**127,76 ±5,398**	**148,07 ±11,449**
Gem. conventioneel systolische bloeddrukwaarde	131,88 ±4,912	128,65 ±6,046	**153,51 ±11,561**	**155,87 ±12,085**

Tabel 4a: Resultaten van de gepaarde Students t-test in de aangepaste totale patiëntengroep: het gemiddelde ± standaard deviatie. Subgroep 1 bevat 8 patiënten, subgroep 2 20 patiënten, subgroep 3 37 patiënten; subgroep 4 55 patiënten: dit brengt de groep op een totaal van 120 patiënten.

Students t-test tussen gemiddelde 24-uurs systolische dagwaarde en gemiddelde conventionele systolische bloeddrukwaarde	Correlatie			
	1	2	**3**	**4**
	0,696	0,355	**0,464**	**0,168**
	Gemiddeld verschil [95% betrouwbaarheidsinterval)			
	1	2	**3**	**4**
	11,000 [6,044;15,956]	7,450 [0,369; 15,269]	**25,757 [22,343 ; 29,171]**	**7,800 [3,695 ; 11,905]**
	P-waarde			
	1	2	**3**	**4**
	0,001	0,061	**< 0,001**	**< 0,001**

Tabel 4b: Resultaten van de gepaarde Students t-test in de aangepaste totale patiëntengroep: de correlatie, het gemiddeld verschil met de betrouwbaarheidsintervallen en de P-waarde.

4.3. Uitvoeren van gepaarde Students t-testen in subgroep : patiënten onder antihypertensiva.

De groep van 124 patiënten werd opgesplitst in twee aparte databestanden: 1 databestand met patiënten die bij inclusie in het onderzoek nog geen antihypertensiva innamen en een databestand voor deze masterproef, waarin de patiënten die reeds minstens 1 antihypertensivum innamen, geselecteerd werden. De groep die in deze masterproef bestudeerd werd, bevat 84 patiënten: hierin waren 2 bloeddrukwaarden niet gekend (1 conventionele bloeddrukwaarde; 1 24-uurs bloedrukwaarde). De groep werd onderverdeeld 4 subgroepen, waarop telkens een gepaarde Students t-test uitgevoerd werd. De waarden kunnen geconsulteerd worden in tabellen 5a en 5b.

	Gemiddelde ± standaarddeviatie			
	1	2	**3**	**4**
Gemiddelde 24uurs systolische bloeddruk	144,83 ±8,658	121,56 ±14,288	**127,59 ±5,665**	**147,45 ±11,661**
Gemiddelde conventioneel systolische bloeddruk	131,83 ±5,492	128,50 ±6,373	**152,89 ±11,233**	**156,16 ±12,245**

Tabel 5a: Resultaten van de gepaarde Students t-test: het gemiddelde en de standaard deviatie. Subgroep 1 bevat 6 patiënten, subgroep 2 18 patiënten, subgroep 3 27 patiënten en subgroep 4 31 patiënten: dit brengt het totaal op 82 patiënten

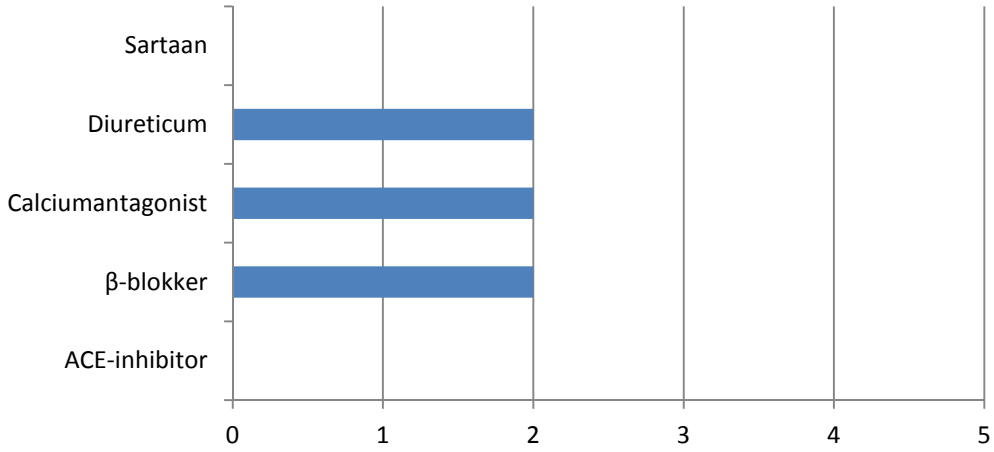
Students t-test tussen gemiddelde 24-uurs systolische dagwaarde en gemiddelde conventionele systolische bloeddrukwaarde	Correlatie			
	1	2	**3**	**4**
	0,857	0,351	**0,395**	**0,268**
	Gemiddeld verschil [95% betrouwbaarheidsinterval]			
	1	2	**3**	**4**
	13,000 [7,902 ; 18,098]	6,944 [1,794 ; 15,683]	**25,296 [21,184 ; 29,409]**	**8,710 [3,403 ; 14,016]**
	P-waarde			
	1	2	**3**	**4**
	0,001	0,112	**< 0,001**	**0,002**

Tabel 5b: Resultaten van de gepaarde Students t-test: de correlatie, het gemiddeld verschil met het 95% betrouwbaarheidsinterval en de P-waarde.

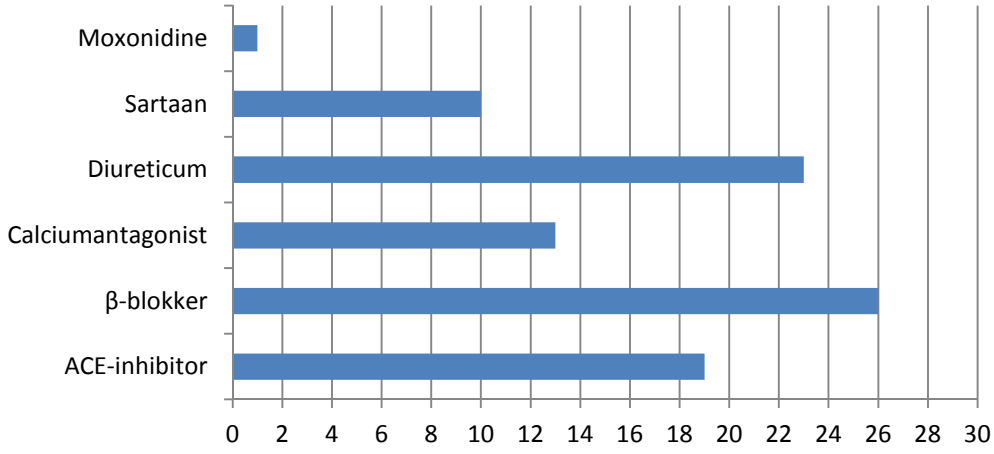
In groep 3, een groep patiënten die reeds antihypertensiva innemen en een verhoogde bloeddruk vertonen bij conventionele metingen doch een normale bloeddruk bij een 24-uurs meting vertonen, is een groot gemiddeld bloeddrukverschil waar te nemen. Er is een verschil van 25 mm Hg waar te nemen tussen de conventionele en 24-uurs meting, indien afgerond op de eenheid.
In groep 4, een groep patiënten die reeds antihypertensiva innemen en een verhoogde bloeddruk bij conventionele meting vertonen en een verhoogde bloeddruk bij een 24-uurs meting, is een gemiddeld bloeddrukverschil van 9 mm Hg waar te nemen (indien afgerond op de eenheid).

In de subgroep werd het medicatieschema bestudeerd: afname of toename van medicatie(dosis) werd genoteerd. Bij 6 patiënten (7.1%) werd 1 medicatie afgebouwd. Bij 47 van de 85 patiënten (56.0%) bleef het medicatieschema behouden. Bij 27 (32.1%) en 4 (4.8%) patiënten werden respectievelijk 1 en 2 medicatie(dosissen) opgestart of opgedreven.

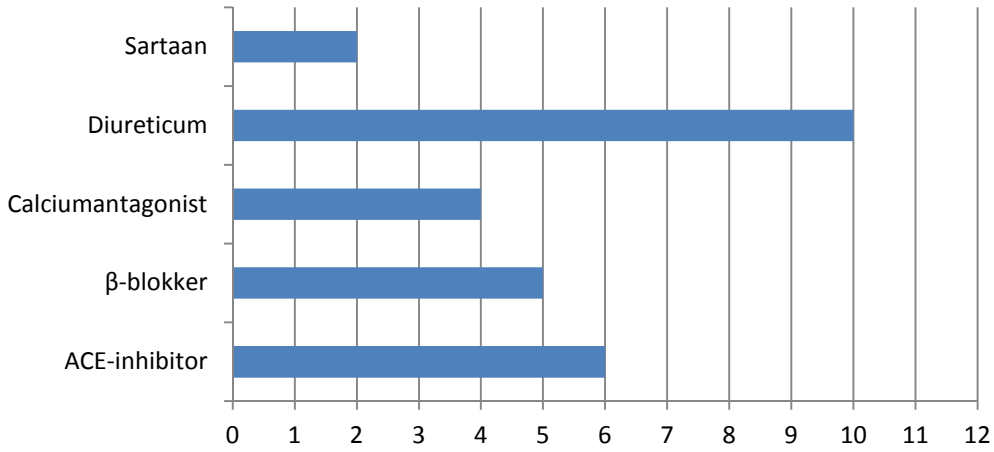
Uit grafiek 6 kan afgeleid worden hoeveel keer welke soort van antihypertensivum werd afgebouwd. Hetzelfde voor grafiek 7, 8 en 9 waaruit respectievelijk afgeleid kan worden hoeveel keer welke soort antihypertensivum werd behouden of opgedreven met één of twee dosissen. Hier dient er wel op gelet te worden dat het totaal aantal patiënten (dat afgeleid kan worden uit de grafieken) niet overeen komt met het bovenvermelde aantal patiënten per groep. Dit aangezien het feit dat een combinatie van antihypertensiva of het gebruik van combinatiepreparaten tot een dubbele, driedubbele of soms vierdubbele turving leidde.



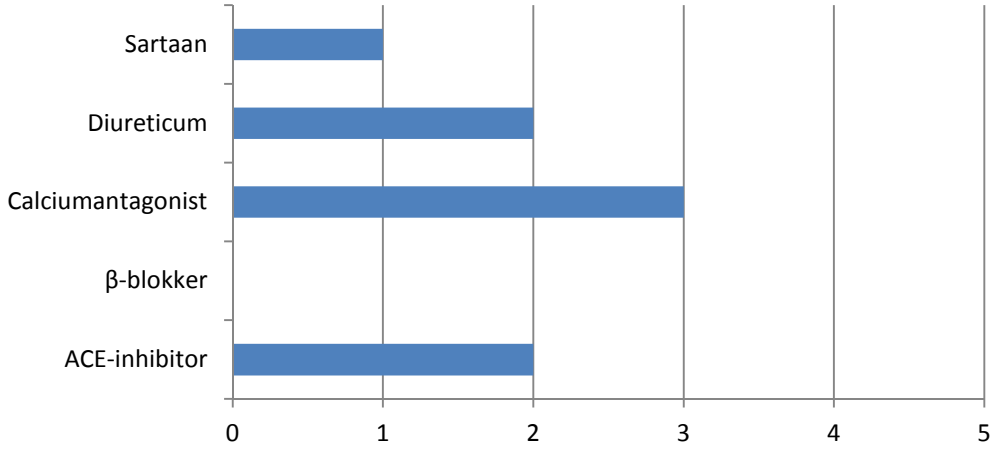
Grafiek 6. Groep van 6 patiënten waarin 1 medicatie(dosis) werd afgebouwd.



Grafiek 7. Groep van 47 patiënten waarbij geen wijzigingen in het medicatieschema werd doorgevoerd.



Grafiek 8. Groep van 27 patiënten waarbij één medicatie(dosis) werd opgedreven.



Grafiek 9. Groep van 4 patiënten waarbij twee medicatiedosissen werd opgedreven.

5. Discussie.

5.1. Interpretatie van de resultaten en toetsing aan de literatuur.

Uit de resultaten van de gepaarde Students t-test in de totale patiëntengroep van 128 patiënten valt een danig verschil waar te nemen tussen de conventionele en 24-uurs bloeddrukwaarde, qua systolische waarden: gemiddeld een verschil van 12 mm Hg. Gezien de P-waarde < 0.001 bedraagt, kan er gesproken worden van zeer sterke significantie. Wat de diastolische waarden betreft, is er een minder groot verschil waar te nemen : gemiddeld 5 mm Hg. Toch is ook deze significantiewaarde < 0.001.

Aangezien de focus in deze masterproef echter ligt op patiënten die reeds antihypertensiva innemen en de diagnose hypertensie al dragen, zijn vooral subgroepen 3 en 4 belangrijk.
Deze twee subgroepen werden eerst bestudeerd in de totale aangepaste patiëntengroep van 124 patiënten: de subselectie op basis van al dan niet antihypertensiva inname werd hier nog niet toegepast. In subgroep 3 is er een opmerkelijk verschil tussen de conventionele en 24-uurs bloeddrukwaarde waar te nemen: dit zou zelfs een verschil van 26 mm Hg betreffen, indien afgerond op de eenheid. De P-waarde is < 0.001 en dus zeer sterk significant : al moet er op gelet worden dat dit in een groep van slechts 37 patiënten is. In subgroep 4 is een verschil van 8 mm Hg waar te nemen, indien afgerond op de eenheid. Ook deze P-waarde is < 0.001 en dit in groep die 55 patiënten bevat.
Daarna werden subgroep 3 en 4 bestudeerd in de patiëntengroep van 84 patiënten die bij de start van het onderzoek reeds antihypertensiva innamen. In subgroep 3 (verhoogde bloeddruk bij conventionele metingen; normale bloeddruk bij 24-uurs meting), is een groot gemiddeld bloeddrukverschil waar te nemen: een verschil van 25 mm Hg tussen de conventionele en 24-uurs meting, indien afgerond op de eenheid. De P-waarde is < 0.001 en dus zeer sterk significant. Al moet dit geïnterpreteerd worden, rekening houdend met het feit dat deze groep slechts 27 patiënten bevat.
In groep 4 (verhoogde bloeddruk bij conventionele meting; verhoogde bloeddruk bij 24-uurs meting) is een gemiddeld bloeddrukverschil van 9 mm Hg waar te nemen (indien afgerond op de eenheid). De P-waarde betreft 0.002 en kan dus ondergebracht worden in de groep van sterke significantie (namelijk P < 0.01). Al bevat deze groep niet veel meer patiënten dan groep 3, namelijk 31 patiënten. Dit is belangrijk in de interpretatie van de resultaten.
Er kan hieruit afgeleid worden dat de 24-uurs bloeddrukwaarden in deze onderzoekspopulatie lager zijn dan de conventionele bloeddrukwaarden: de bloeddruk lijkt dus beter onder controle met een 24-uurs meting.

Uit de resultaten blijkt dat in de specifieke patiëntengroep niet veel medicatie afgebouwd kon worden: slechts bij 7.1% werd 1 medicatie(dosis) afgebouwd. Staessen et al vermoedden in 1997 dat het gebruik van een 24-uurs bloeddrukmeting kon leiden tot een minder uitgebreid medicatieschema, maar dit kan hier niet duidelijk aangetoond worden. In de studie van Ommen et al worden er echter twee situaties geschetst: enerzijds de patiënten bij wie de bloeddruk niet onder controle leek tijdens

conventionele metingen (ze vertoonden een wittejaseffect), en anderzijds de patiënten die wel goed gecontroleerd leken te zijn in conventionele meting, maar slechte controle vertoonden tijdens 24-uurs meting. In die eerst vermelde groep zou er inderdaad medicatie afgebouwd kunnen worden; in die tweede groep zou er echter medicatie moeten opgedreven worden. In dit onderzoek werd er in 36.9% medicatie(dosissen) opgedreven en dat lijkt dan ook deze stelling te ondersteunen. Dit doet vermoeden dat de medicatie niet per se afneemt na een 24-uurs onderzoek, maar wel rationeler voorgeschreven kan worden.

5.2. Minpunten van dit onderzoek

In het registratiedocument werd het percentage bloeddrukwaarden dat tijdens de 24 uur de hypertensiewaarde overschrijden, genoteerd. Er werd door de 4 onderzoekers de waarde 140/90 mm Hg aangegeven als grenswaarde voor het daggemiddelde van de 24-uurs meting: niet alle richtlijnen gaan akkoord met die waarde (zie tabel 1).

Het onderzoek bevat slechts 128 patiënten, waarvan 84 reeds antihypertensiva innamen. De statische resultaten zoals significantie moeten dan ook met enige realiteitszin geïnterpreteerd worden.

Dit onderzoek heeft ook als nadeel dat het onderhevig was aan (observer)bias: de medicatiebeslissingen na het 24-uurs onderzoek werden gemaakt door de huisarts-in-opleiding in samenspraak met de praktijkopleider en dit volgens de gangbare richtlijnen. Een manier om deze bias te vermijden, was het ontwerpen van een protocol omtrent de medicatiebeleid: dit gebeurde hier echter niet.

Uit de resultaten blijkt dat bij 3 patiënten slechts 0 tot 5 metingen verkregen werden over 24 uur. Deze patiënten halen het quotum van aangeraden aantal metingen (minstens 14 keer per dag en minstens 7 keer per nacht) niet. Dit is belangrijk aangezien de gemiddelde 24-uurs bloeddruk berekend wordt als gemiddelde van alle bekomen waarden tijdens de 24-uurs meting. Deze metingen worden dan ook best niet gebruikt; toch werden deze waarden niet geëxcludeerd uit onze patiëntenpopulatie.

5.3. Implementatie in de praktijk

De richtlijn van Domus Medica geeft aan dat de 24-uurs bloeddrukmeting niet behoort tot de taak van de huisarts.[6] Ook blijkt dat er (nog steeds) geen duidelijke consensus bestaat over de grenswaarden. En toch zou de 24-uurs bloeddrukmeter, gelet op de resultaten van dit onderzoek, een valabel instrument kunnen zijn in de therapie van hypertensie.

5.4. Toekomstig onderzoek

De NICE richtlijn geeft aan dat er nog verder onderzoek verricht moet worden: ze vragen zich af of 24-uurs bloeddrukmetingen bij volwassenen met primaire hypertensie de respons op therapie zal kunnen verbeteren?[7]

6. Besluit

De doelstelling van deze masterproef was om aan de hand van literatuuronderzoek en veldonderzoek de 24-uurs bloeddrukmeting te evalueren: wat is het verschil met conventionele metingen en wat is het effect van de 24-uurs metingen op het optimaliseren van de therapie in de huisartssetting.

Belangrijke richtlijnen hadden diverse standpunten. De NICE-richtlijn stelt dat het onderzoek zeker aangeboden kan worden om een hypertensie te bevestigen en deze richtlijn geeft ook grenswaarden voor de 24-uurs metingen weer; terwijl de Domus Medica richtlijn aangeeft dat de 24-uurs bloeddrukmeting niet behoort tot de taak van de huisarts.

In deze onderzoekspopulatie blijkt het bloeddrukgemiddelde in de 24-uursonderzoeken lager te zijn dan de gemiddelde conventioneel gemeten bloeddruk. De bloeddruk lijkt dus beter onder controle met een 24-uurs meting. Er bleek echter dat slechts bij 7.1% van de patiënten medicatie afgebouwd werd, tegenover 56.0% waarbij het medicatieschema behouden werd en het totaal van 36.9% waarbij medicatie opgedreven werd. Door de studie van Ommen et al werd echter duidelijk dat sommige patiënten slechte bloeddrukcontrole vertoonden tijdens 24-uurs meting hoewel ze onder controle leken in conventionele meting. Het lijkt dan ook logisch dat bij die patiënten de medicatie opdreven wordt.
Dit alles doet vermoeden dat de medicatie niet per se afneemt na een 24-uurs onderzoek, maar wel rationeler voorgeschreven kan worden.

Een consensus, noch over de plaats van de 24-uurs bloeddrukmeting noch over de streefwaarden, is er niet. Toch zou de 24-uurs bloeddrukmeter een nuttig instrument kunnen zijn in de therapie van hypertensie. Misschien is het tijd om de huidige aanbevelingen te herzien?

Referentielijst

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31(7):1281-357.
2. O'Brien E. Ave atque vale: the centenary of clinical sphygmomanometry. Lancet 1996;348(9041):1569-70.
3. Ghuman N, Campbell P, White WB. Role of ambulatory and home blood pressure recording in clinical practice. Curr Cardiol Rep 2009;11(6):414-21.
4. Seuntjens L, Van Riet V, De Jongh S et al. De ambulante 24-uursbloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk. Huisarts Nu 2006; 35 (8): 450-455.
5. Cardiovasculair risicomanagement. Internet site Nederlands Huisartsen Genootschap. Beschikbaar via: https://www.nhg.org/. Geraadpleegd 2015 januari 18.
6. De Cort P, Christiaens T, Philips H et al. Hypertensie. Huisarts Nu 2009; 38(9): 340-354
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension : the clinical management of primary hypertension in adults: update of clinical guidelines 18 and 34. London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52.
9. Wel M. van der, Deinum J, Bakx Carel. Bloeddruk meten buiten de spreekkamer: de kloof tussen praktijk en wetenschap. Huisarts & Wetenschap 2010; 53(7): 392-398
10. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 2003;21(5):821-48.
11. Chavanu K, Merkel J, Quan AM. Role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. Am J Health Syst Pharm 2008;65(3):209-18.
12. Staessen JA, Asmar R, De BM et al. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. Blood Press Monit 2001;6(6):355-70.
13. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013;31(9):1731-68.
14. Conen D, Tschudi P, Martina B. Twenty-four hour ambulatory blood pressure for the management of antihypertensive treatment: a randomized controlled trial. J Hum Hypertens 2009; 23(2):122-9.
15. Ommen ES, Lipkowitz MS. The role of ambulatory BP monitoring in clinical care. Geriatrics 2007;62(8):11-4.
16. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? Hypertension 2013;62(6):988-94.
17. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. BMJ 2010;340:c1104.
18. O'Brien E, Coats A, Owens P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. BMJ 2000;320(7242):1128-34.
19. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA 1997;278(13):1065-72.
20. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. Circulation 2007;115(16):2145-52.
21. Ramsay L, Williams B, Johnston G, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. J Hum Hypertens 1999;13(9):569-92.

Bijlage 1: De enquêtering van de ervaring van de patiënt

Enquêtering ervaring patiënt
24-uurs bloeddrukmeting
Masterthesis HAIO

Beste Patiënt,

Wij willen u alvast hartelijk danken voor uw deelname aan de bloeddrukmeting. Om conclusies te kunnen trekken uit de resultaten willen we graag ook uw mening horen.
Via een aantal korte stellingen wordt er op de volgende pagina gepeild naar uw mening en uw ervaringen tijdens de meting. Bij iedere stelling heeft u de keuze tussen akkoord of niet akkoord. Indien u twijfelt dan kiest u voor de keuze die het meest bij uw mening aanleunt. Bent u eerder akkoord dan duidt u akkoord aan. Bent u eerder niet akkoord dan duidt u aan niet akkoord. Indien u geen mening hierover heeft kan u de vraag open laten. We vragen u wel de enquête zo volledig mogelijk in te vullen. Hoe meer resultaten des te beter de conclusies die wij kunnen trekken. Bij de laatste vraag krijgt u drie opties. Het is belangrijk dat u slechts 1 van deze opties aanduidt.
U duidt de optie aan die het meest uw voorkeur geniet.

Vooraleer u aan de enquête begint vragen wij u om bovenaan de pagina uw leeftijd in te vullen en uw geslacht aan te kruisen. Uw naam hoeft u niet te noteren. Deze enquête is volledig anoniem.

Indien u nog vragen heeft kan u ze gerust stellen aan uw arts.

Wij danken u nogmaals voor uw deelname.
Dr. Steffi Vandenameele
Dr. Diethard Van Gampelaere
Dr. Marlies Ghequire
Dr. Joost De Vriese

Promotor: Professor Dr. Paul De Cort

Leeftijd: Geslacht: ☐ Man ☐ Vrouw

De meting gedurende 24 uur beperkte uw dagelijkse activiteiten. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐

De meting gedurende 24 uur verstoorde uw slaap te veel:
U lag veel langer dan gewoonlijk wakker of u werd meer wakker dan gewoonlijk. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐

U heeft liever dat de huisarts bij elke consultatie de bloeddruk controleert. Dit is voor u meer comfortabel. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐

U heeft liever dat de huisarts bij elke consulatie de bloeddruk controleert. U heeft meer vertrouwen in uw huisarts. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐

Indien u deze 24-uurs bloeddrukmeting jaarlijks zou ondergaan dan zou u uw medicatie nauwkeuriger innemen. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐

U vindt het gebruik van het toestel praktisch. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐
U zou gerust willen betalen voor dit onderzoek. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐

U was tevreden over het onderzoek en u zou zeker opnieuw deelnemen. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐
Het onderzoek nam voor u te veel tijd in beslag. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐

De uitleg die u kreeg was duidelijk en u begrijpt het doel van deze studie. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐
U bent ervan overtuigd dat de test een bijkomende waarde heeft in de evaluatie en behandeling van uw hoge bloeddruk. Akkoord ☐ Niet akkoord ☐

Het meten van u bloeddruk:

A. Laat u het liefst uitvoeren door uw huisarts bij elke consultatie.
B. Dit doet u het liefst zelf met een automatische bloeddrukmeter rond de pols of rond de arm.
C. U zou het liefst één keer per jaar gedurende 24 uur de bloeddruk laten registeren met het apparaat dat u droeg.

Mijn voorkeur gaat uit naar: A - B - C (slechts 1 optie omcirkelen aub)

Bijlage 2: informatiefolder voor patiënten.

Therapeutisch effect van de 24-uurs bloeddrukmeter in de huisartspraktijk bij patiënten onder antihypertensiva.

(informatiefolder voor patiënten voor masterproef rond 24-uurs bloeddrukmeting bij de huisarts)

Wat is een 24-uurs bloeddrukmeting?

Een 24-uurs bloeddrukmeting houdt in dat er gedurende 24 uur op regelmatige tijdstippen (overdag elke 20 minuten; 's nachts ieder uur) uw bloeddruk automatisch gemeten wordt. Dit onderzoek geeft de arts de nodige informatie om te achterhalen of u aan een te hoge bloeddruk lijdt of indien uw medicatie aangepast dient te worden. Uw resultaten zullen mits uw toestemming anoniem verwerkt worden in een wetenschappelijke studie.

Hoe gaat dit in zijn werk?



De bloeddrukmeter draagt u in een tasje dat de arts om uw schouder of middel bevestigt. Via een slang wordt dit apparaat met een manchet om uw arm verbonden. Het kastje is zo klein dat het makkelijk onder uw bovenkleding te dragen is. Voordat het apparaat de meting start, voelt u de manchet licht opblazen. Dit is het signaal waarna u uw arm even stil moet houden tot de meting voorbij is. Is de meting niet gelukt dan zal de bloeddrukmeter vanzelf kort nadien een nieuwe meting uitvoeren. De bloeddrukwaarde is niet afleesbaar op het apparaat, dit om te voorkomen dat u (on)bewust uw bloeddruk zou beïnvloeden. Het is belangrijk uw gewone dagindeling aan te houden om een goed beeld te krijgen. Sporten en douchen worden afgeraden.

Probeer bij te houden wanneer u welke medicijnen neemt, wanneer u bent gaan slapen en wanneer u weer bent opgestaan.

Zijn er risico's?

Een 24-uurs bloeddrukmeting is een veilig onderzoek. U heeft mogelijk wel - net zoals bij de gewone bloeddrukmeting - tintelingen in de arm of vingers tijdens de meting of een pijnlijke arm tijdens het opblazen van de bloeddrukband. Sommige patiënten of partners ervaren er een minder goede nachtrust door.

Waarom nog een 24-uurs bloeddrukmeting?

Uw bloeddruk schommelt gedurende de ganse dag. Via een 24-uur bloeddrukmeting krijgt de arts een duidelijk zicht op uw bloeddruk overdag, 's nachts en tijdens uw dagelijks activiteiten. Bovendien is op het spreekuur bij de arts de bloeddruk vaak hoger dan wanneer men dat thuis meet. Dit is normaal en wordt ook wel het witte-jas-fenomeen genoemd. Een 24-uurs bloeddrukmeting sluit dit uit. Ook om het effect van bloeddrukverlagende medicatie te beoordelen is dit onderzoek zeer nuttig.

Ik ondervind nochtans geen klachten van een hoge bloeddruk



Van een te hoge bloeddruk merkt u zelf meestal niets. Als de bloeddruk geruime tijd te hoog is, kan dit (soms ernstige) gevolgen hebben voor uw gezondheid. Door de hoge bloeddruk ontstaan beschadigingen in de vaatwanden. Hierop zetten zich gemakkelijk vetten en cholesterol af (slagaderverkalking of atherosclerose). Hierdoor kunnen de bloedvaten langzaam nauwer worden. De weerstand in de bloedvaten neemt toe, waardoor het hart steeds harder moet werken om het bloed rond te pompen. Dit kan leiden tot een verdikte hartspier of uiteindelijk tot hartfalen, hetgeen betekent dat het hart minder bloed rond kan pompen. Vernauwing van de kransslagaders die het hart van zuurstof voorzien, kan beklemming op de borst (angina pectoris) tot gevolg hebben. Vernauwing en uiteindelijk afsluiting van bloedvaten, bijvoorbeeld door een losschietend bloedpropje, kan tot een hartinfarct of een beroerte (herseninfarct) leiden. Ook de ogen en de nieren kunnen door hoge bloeddruk worden beschadigd. Zo'n nierbeschadiging kan weer een reeks andere gezondheidsproblemen met zich meebrengen.

Het risico op hart- en vaatziekten wordt niet alleen door de bloeddruk bepaald. Ook risicofactoren als roken, overgewicht, een te hoog cholesterolgehalte in het bloed, diabetes mellitus (suikerziekte) en hart- en vaatziekten in de directe familie, vergroten het risico. Als u meerdere risicofactoren heeft, is de kans op hart- en vaatziekten groter dan de optelsom van de afzonderlijke factoren (1 + 1 = meer dan 2). Vooral als er al beschadigingen in organen (hart en hersenen) bestaan, neemt het risico sterk toe.

Wat gebeurt er met de resultaten van mijn 24-uurs bloeddrukmeting?

De arts overloopt de resultaten met u en zal u ofwel geruststellen ofwel advies geven om medicatie in te nemen of de dosis te verhogen. Uw gegevens zullen anoniem verwerkt worden en gebruikt worden voor een wetenschappelijke studie over 24-uurs bloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk.

Deze studie wordt uitgevoerd door vier huisartsen in opleiding. Één van deze artsen onderzoekt of u hinder ondervond van het onderzoek. We vragen dan ook vriendelijk of u even tijd kan vrij maken om deze vragenlijst in te vullen en af te geven in uw praktijk.

Door deel te nemen aan dit onderzoek levert u op die manier een bijdrage aan de masterthesis van de huisarts-in-opleiding bij u in de praktijk.

Bijlage 3: toestemmingsformulier patiënt.

Therapeutisch effect van de 24-uurs bloeddrukmeter in de huisartspraktijk bij patiënten onder antihypertensiva.

TOESTEMMINGSFORMULIER

24-UURS BLOEDDRUKMETING IN DE HUISARTSPRAKTIJK

Ik, ondergetekende, erken dat ik deelneem aan deze studie en bevestig hierbij dat ik de nodige tijd heb gekregen om de patiëntenfolder te lezen. Ik bevestig dat al mijn vragen beantwoord zijn. Daarnaast bevestig ik het volgende:

1. Ik begrijp wat het doel van deze studie is .

2. Ik weet dat ik zal deelnemen aan bovenvermelde studie, waarvoor ik mijn toestemming geef.

3. Ik ben mij bewust van de risico's of ongemakken verbonden aan de deelname.

4. Ik neem uit vrije wil deel aan de studie.

5. Ik begrijp dat de resultaten van deze studie gebruikt zullen worden voor wetenschappelijke doeleinden en kunnen gepubliceerd worden.

6. Ik begrijp dat enkel de noodzakelijke gegevens verzameld worden om de doeleinden van deze studie te bereiken.

7. Ik begrijp dat geen persoonlijke gegevens gepubliceerd zullen worden en de vertrouwelijkheid van de gegevens in elk stadium van de studie is gewaarborgd conform de Belgische wetgeving.

8. Ik behoud het recht om mij terug te trekken uit de studie.

Naam van de deelnemer in drukletters:

Geboortedatum *(dd/mm/jjjj)*:

Geslacht: *M/V*

Datum:

Handtekening van de deelnemer:

.

Ik, ondergetekende arts, bevestig dat ik mondeling de nodige informatie heb gegeven over deze klinische studie, dat ik een kopie heb gegeven van het informatie- en toestemmingsformulier dat door de verschillende partijen werd getekend, dat ik bereid ben om zo nodig alle aanvullende vragen te beantwoorden en dat ik geen druk op de patiënt heb uitgeoefend om aan de studie deel te nemen. Ik verklaar dat ik werk volgens de ethische principes die worden beschreven in de Verklaring van Helsinki en de Belgische wet van 7 mei 2004 over proeven op mensen.

Naam van de arts:

Datum:

Handtekening van de onderzoeker:

Bijlage 4: protocol en goedkeuring door de Ethische Commissie

Protocol: 24-uurs bloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk

Deelnemende haio's:

- Marlies Ghequire (Ieper)
- Steffi Vandenameele (Roeselare)
- Diethard Van Gampelaere (Wetteren)
- Joost De Vriese (Leuven – Kessel-Lo)

Concept

Hypertensie is één van de belangrijkste cardiovasculaire risicofactoren en dient door de huisarts actief opgespoord te worden. Naast de conventionele bloeddrukmetingen zijn de ambulante metingen onontbeerlijk om hypertensie, wittejashypertensie of gemaskeerde hypertensie te achterhalen. Intussen bestaat er een uitgebreid gamma aan- al dan niet gevalideerde- automatische bloeddrukmeters die de patiënt kan aanschaffen. We vroegen ons af welke rol van betekenis een 24-uurs bloeddrukmeter kan spelen voor huisarts en patiënt.

In deze studie willen wij patiënten onderwerpen aan een 24-uurs bloeddrukmeting en deze waarden vergelijken met de metingen door een huisarts tijdens de consultatie. We bepalen of er hypertensie, normotensie, wittejashypertensie of gemaskeerde hypertensie is en of er (niet-) medicamenteuze implicaties zijn na ons onderzoek.

We starten dit project met vier artsen, die allen in hun praktijk 24-uurs bloeddrukmetingen zullen uitvoeren. Twee artsen zullen de diagnostische waarde van deze metingen en de impact ervan op de therapie nagaan. De eerste arts (Steffi Vandenameele) bestudeert de mogelijke therapeutische interventies na deze meting bij patiënten die reeds behandeld worden met één of meerdere antihypertensiva. De tweede arts (Marlies Ghequire) legt zich toe op de rol die deze 24-uurs bloeddrukmeting kan betekenen bij de eerste diagnostiek en behandeling van hypertensie (patiënten die nog geen antihypertensivum nemen). Hierbij merken we op dat normale conventionele metingen geen exclusiecriterium vormen, dit om reversed hypertensie uit te sluiten. Een derde arts (Diethard Van Gampelaere) probeert te achterhalen of 24-uurs bloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk op diagnostisch en therapeutisch vlak een meerwaarde biedt tegenover de huidige, vaak onconventionele aanpak in het veld. Hierbij wordt via een enquête bij huisartsen opgespoord of de domus medica richtlijnen werkelijk nauwgezet worden nageleefd. Dit wordt vervolgens getoetst aan onze vier praktijken, waarbij onze conventionele metingen en de eventuele (correcte?) thuisbloeddrukmetingen van de afgelopen 6 maanden worden vergeleken met onze 24-uurs bloeddrukmetingen. Een vierde arts (Joost De Vriese) zal de haalbaarheid van deze meetmethode bij zowel arts als patiënt bestuderen. Hij gaat via een enquête bij huisartsen na -samen met de vragen van de derde arts- wat de ervaringen met 24-uurs bloeddrukmeting zijn of wat de drempels tot implementatie

zijn. Bovendien wordt eveneens via een enquête de ervaringen met deze meetmethode bij onze studiepopulatie nagegaan.

Verantwoording

Dit onderzoek is absoluut praktijkrelevant. Hypertensie komt bijzonder vaak voor in de huisartsenpraktijk. Het is een zeer belangrijke cardiovasculaire risicofactor, die bovendien relatief eenvoudig te voorkomen of te behandelen is. Daarnaast valt het ons op dat 24-uurs monitoring van geen standaard aanbeveling aan de eerste lijn geniet. Toch is deze in de literatuur als 'beste' methode beschreven. Onderzoek is nodig om de meerwaarde van deze 24-uurs bloeddrukmeter te objectiveren.

Deze studie focust zich overigens enkel op hypertensie en houdt geen rekening met het globaal cardiovasculair risico van de desbetreffende patiënt.

Implementatie van het onderzoek in praktijk

Ons onderzoek maakt onderdeel uit van de 'good practice' in een dagdagelijkse praktijk, mits goede voorbereidingen. Als HAIO selecteren we diverse patiënten: patiënten vanaf 40 jaar worden toegelaten, zowel zij die reeds met hypertensie gekend zijn - en al dan niet medicatie hiervoor nemen - als patiënten die niet gekend zijn met hypertensie. Ook dossiergegevens (bijvoorbeeld medicatie) kunnen gebruikt worden. Exclusiecriteria bij deze de studie zijn 80-plussers, patiënten zonder normale dagshift, zwangere patiënten, ernstig zieke patiënten en patiënten met een verhinderende verstandelijke beperking.

Een enquête wordt meegegeven met de patiënt en wordt bij de volgende consultatie terug afgegeven, dit zal dus geen extra tijd in beslag nemen tijdens het consult. Het uitleggen van de procedure van de 24-uurs bloeddrukmeting zal wel wat tijd in beslag nemen. We moeten de patiënt vertrouwd maken met het apparaat en uitleg geven over de werking. Idealiter brengt de patiënt de 24-uurs bloeddrukmeter de dag nadien terug: de onderzoeker leest meteen de resultaten uit en bespreekt deze met de patiënt. Eventueel kan dit tweede consult uitgesteld worden en brengt de patiënt het toestel tussendoor terug. De bespreking van de resultaten zal ongeveer 15 minuten in beslag nemen: dit kan dus binnen het bestek van een normale consultatie gebeuren. Deze resultaten zullen in een apart en gemeenschappelijk online document ingevuld worden: de 24-uurs waarden zullen dus niet ingeven worden in hetzelfde invoerscherm (EMD) als de consultatiemeting.

Methodologie

1. Patiënten worden door de arts in kwestie geselecteerd op basis van hoger vermelde in- en exclusiecriteria:

- Hij of zij wordt mondeling geïnformeerd over de studie en krijgt ook een informatieve folder mee (bijlage 2).
- In hetzelfde consult wordt de PO erbij geroepen: deze vraagt aan de patiënt of hij/zij wil deelnemen.
- De patiënt weigert, stemt in of er wordt een afspraak gemaakt.

2. De studie wordt opgestart (30 minuten):
   - Werking apparaat wordt uitgelegd : registratie gebeurt normaliter om de 20min. overdag en om het uur 's nachts, er wordt eveneens op mogelijke technische problemen geanticipeerd.
   - Bij vragen of technische mankementen, kan de patiënt telefonisch contact opnemen.
   - Een aantal gegevens wordt geregistreerd :
     i. Het geslacht en het geboortejaar worden geregistreerd.
     ii. De bloeddruk wordt gemeten volgens de klassieke manier. De gemiddelde waarde van de conventionele metingen van de voorbije 6 maanden wordt genoteerd.
     iii. De eventueel gekende gemiddelde waarde van huismetingen van de voorbije 6 maanden wordt genoteerd.
     iv. De eventuele chronische antihypertensieve medicatie wordt genoteerd.
   - Een tweede consult wordt gepland.
   - De enquête wordt kort besproken en meegegeven.
   - Een informed consent (bijlage 3) wordt ondertekend.

3. De patiënt brengt op een gepland moment het toestel terug naar de praktijk. En de bespreking vindt bij voorkeur onmiddellijk of indien genoodzaakt later plaats.
   - De arts bekijkt en registreert de gegevens.
   - Deze worden besproken met de patiënt.
   - Het huidige (niet-) medicamenteuze beleid wordt geëvalueerd en al dan niet aangepast. Aanpassingen worden genoteerd.
   - De enquête wordt afgegeven.

Voor de derde en vierde onderzoeksvraag wordt een enquête elektronisch of schriftelijk verspreid onder de huisartsen en haio's. De opzet is enerzijds de huidige aanpak in het veld te bestuderen en anderzijds de haalbaarheid van 24-uurs bloeddrukmeting voor de huisarts.
Alle gegevens - zowel van de meting als van de enquête - worden gecodeerd weergegeven op een centraal registratiedocument, waar de vier onderzoekers toegang tot hebben. Elk zal hieruit de gegevens verzamelen die een bijdrage leveren aan de eigen onderzoeksvraag.

Er wordt in dit onderzoek abstractie genomen van het totaal cardiovasculair risico. Hier wordt enkel de bloeddruk bestudeerd.

Hoeveel doelgroepen zullen er onderscheiden worden?

1. Doelgroep onderzoeksvraag 1 (Steffi Vandenameele)
   - Patiënten die beantwoorden aan in- en exclusiecriteria (cfr. infra) die minstens 1 antihypertensivum nemen.
2. Doelgroep onderzoeksvraag 2 (Marlies Ghequire)
   - Patiënten die beantwoorden aan vermelde in- en exclusiecriteria, waarvan niet bekend is of ze hypertensie hebben noch antihypertensiva nemen.
3. Doelgroep onderzoekvraag 3 (Diethard Van Gampelaere)
   - Alle verzamelde patiëntengegevens.
   - Artsen, via enquête.
4. Doelgroep onderzoeksvraag 4 (Joost De Vriese)
   - Alle ondervraagde patiënten, via enquête.
   - Artsen, via enquête.

Gebruik van een controlegroep?

In deze studie is er geen matching van 'cases' aan 'controles'.

Selectiecriteria

- Inclusiecriteria
  - ≥ 40 jaar

- Exclusiecriteria
  - ≥ 80 jaar
  - Zwangere patiënten
  - Patiënten werkend onder nachtshift en/of wisselende shift waarbij hun dag-nacht-ritme verstoord wordt
  - Patiënten met zware comorbiteiten en/of een infauste prognose
  - Patiënten met een verstandelijke beperking, waarbij het onderzoek voor arts of patiënt te veel ongemakken met zich mee zal brengen.

Ethisch aspect.

Er zijn geen te voorziene ethische conflicten. Ons onderzoek hanteert een niet-invasieve diagnostische methode die reeds uitvoerig is onderzocht en geïmplementeerd is in de praktijk. De patiënt heeft geen bijkomende kosten aan dit onderzoek. Er zijn geen belangenconflicten te vermelden.

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK VAN DE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN KULEUVEN
U.Z. GASTHUISBERG
HERESTRAAT 49
B-3000 LEUVEN (BELGIUM)

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

Professor Bert Aertgeerts
Diensthoofd vakgroep Huisartsgeneeskunde
Academisch centrum voor Huisartsgeneeskunde
Kapucijnenvoer 33 blok 1 bus 7001
3000 Leuven

ONS KENMERK ML10560
LEUVEN, 20 mei 2014

MANAMA HUISARTSGENEESKUNDE THERAPEUTISCH EFFECT VAN DE 24-UURS BLOEDDRUKMETER IN DE HUISARTSPRAKTIJK BIJ PATIËNTEN ONDER ANTIHYPERTENSIVA

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

De Commissie Medische Ethiek van de Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven heeft vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 16 mei 2014.

De Commissie is van oordeel dat de voorgestelde studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. In het kader van de gesprekken met Prof. Schotsmans (Raadgevend Comité voor Bio-ethiek) aangaande dergelijke studies geeft de Commissie dan ook een gunstig advies over dit onderzoeksproject.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Een ledenlijst wordt bijgevoegd.

De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Aandachtspunten: (indien van toepassing)

Indien er een Clinical Trial Agreement is, kan de studie in ons centrum pas aangevat worden wanneer dit Clinical Trial Agreement goedgekeurd en ondertekend werd door de gedelegeerd bestuurder van UZ Leuven.

Studies met geneesmiddelen en sommige studies met "medische hulpmiddelen" dienen door de opdrachtgever aangemeld te worden bij het FAGG.

SECRETARIAAT:
Tel +32 16 34 86 00 Fax +32 16 34 86 01 ec@uzleuven.be ec-submission@uzleuven.be www.uzleuven.be/ec

ONS KENMERK
UW KENMERK ML10560
LEUVEN, 20 mei 2014

Studies met geneesmiddelen mogen slechts aanvangen op voorwaarde dat de minister (FAGG) geen bezwaren heeft kenbaar gemaakt binnen de wettelijke termijnen zoals beschreven in art.13 van de Belgische wet van 7/5/2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.
Voor bepaalde studies met medische hulpmiddelen gelden eveneens wettelijke termijnen (zie KB van 17/3/2009).
Voor meer informatie hieromtrent verwijzen we naar de website van het FAGG www.fagg-afmps.be.

Gelieve ook rekening te houden met de regelgeving van het ziekenhuis betreffende weefselbeheer.

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. 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.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door U waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan de commissie medische ethiek moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Indien de studie niet binnen het jaar beëindigd is, vereist de ICH-GCP dat een jaarlijks vorderingsrapport aan de commissie wordt bezorgd.

Tenslotte verzoeken wij U ons mee te delen indien een studie niet wordt aangevat, of wanneer ze wordt afgesloten of vroegtijdig onderbroken (met opgave van eventuele reden). Gelieve het (al dan niet vroegtijdig) stopzetten van een studie binnen de door de wet vastgelegde termijnen mee te delen en een Clinical Study Report aan de Commissie te bezorgen.

Met collegiale groeten,

Prof. Dr. Walter VAN DEN BOGAERT
Voorzitter Commissie Medische Ethiek
UZ K.U.LEUVEN

Prof. dr. W. Van den Bogaert
Voorzitter
Commissie Medische Ethiek van de UZ KU Leuven

Cc CTC Clinical Trial Center

Cc Promotor
Prof. dr. P. De Cort

Student
Dr. S. Vandenameele

Cc Mevr. An Stockmans, Administratieve coördinator ICHO vzw

SECRETARIAAT:
Tel +32 16 34 86 00 Fax +32 16 34 86 01 ec@uzleuven.be ec-submission@uzleuven.be www.uzleuven.be/ec

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK VAN DE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN K.U.LEUVEN
TOETSINGSCOMMISSIE
UZ GASTHUISBERG E330
HERESTRAAT 49
3000 LEUVEN BELGIUM

KATHOLIEKE
UNIVERSITEIT
LEUVEN

Ledenlijst Commissie Medische Ethiek/Toetsingscommissie (OG032)
vanaf 1 januari 2014 tot heden
List of Members Ethics Committee/IRB (OG032)
from January 1st, 2014 until present

Prof. Walter Van den Bogaert, M.D.	Chairman (M)	Radiotherapy-Oncology
Prof. Guido Verhoeven, M.D.	Vice-Chairman (M)	Experimental Medicine
Dr. Sabine Graux, M.D.	Secretary (F)	Physician
Dr. Sonja Haesendonck, M.D.	Secretary (F)	Physician
Prof. Xavier Bossuyt, M.D.	Member (M)	Immunology
Prof. D. Bullens, M.D.	Member (F)	Paediatrics
Prof. Willem Daenen, M.D.	Member (M)	Cardiac Surgery
Dr. Lut De Groote, M.D.	External Member (F)	General Practitioner
Prof. Jan de Hoon, M.D.	Member (M)	Clinical Pharmacology
Prof. Ivo De Wever, M.D.	Member (M)	Surgical Oncology
De heer Filip Gybels	Member (M)	Head Nurse
Mrs. Christine Mathieu, Law	Member (F)	Medical Legislation
Dr. José Thomas, M.D.	Member (M)	Medical Oncology
Prof. Josse R. Thomas	External Member (M)	Clinical Pharmacology
Prof. Ben Van Calster	Member (M)	Statistics
Prof. Jan Van Hemelrijck, M.D.	Member (M)	Anesthesiology
Prof. Raymond Verhaeghe, M.D.	Member (M)	Cardiology

(M) = Male (F) = Female

De Commissie voor Medische Ethiek volgt de voorschriften van ICH Good Clinical Practice en de lokale wettelijke bepalingen terzake (wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon en bijbehorende KB's en programmawet)

The Ethics Committee operates according to ICH Good Clinical Practice and local applicable regulations.

Bijlage 5: Vergelijking van resultaten van gepaarde Students t-testen: goedkeuring voor het niet toepassen van de exclusiecriteria betreffende leeftijd.

Resultaten van de gepaarde Students t-test in groep A (de totale patiëntengroep) met als doel het vergelijken van de conventionele bloeddruk en 24-uurs bloeddruk tijdens de dag; en de resultaten van de gepaarde Students t-test in groep B (de patiëntengroep waarin patiënten ≤ 40 jaar of ≥ 80 jaar uitgesloten werden) met als doel het vergelijken van de conventionele bloeddruk en 24-uurs bloeddruk.
Het totale aantal patiënten in groep B betreft 108 patiënten, waarvan 3 patiënten geen conventionele of 24-uurs waarde gekend was: het aantal patiënten in de test betrof dus 105.

	Gemiddelde ± Standaard deviatie	
	A	B
de gemiddelde conventionele systolische bloeddruk	149,15 ± 17,193	150,13 ± 16,615
de gemiddelde 24-uurs systolische dagwaarden	136,94 ± 15,035	137,25 ± 15,829
de gemiddelde conventionele diastolische bloeddruk	85,00 ± 10,802	84,92 ± 9,789
de gemiddelde 24-uurs diastolische dagwaarde	79,65 ± 10,316	79,67 ± 10,094

De gepaarde Students t-test tussen :	Correlatie	
	A	B
gem. conventionele systolische bloeddruk en gem. 24-uurs systolische bloeddruk (dagwaarden)	0,367	0,372
gem conventionele diastolische bloeddruk en gem. 24-uurs diastolische bloeddruk (dagwaarden)	0,433	0,389

De gepaarde Students t-test tussen	gemiddeld verschil [95% BI]		P-waarde	
	A	B	A	B
de gem. conventionele systolische bloeddruk en de gem. 24-uurs systolische bloeddruk (dagwaarde)	12,202 [8,964 ; 15,440]	12,886 [9,366;16,405]	< 0,001	< 0,001
de gem. conventionele diastolische bloeddruk en de gem. 24-uurs diastolische bloeddruk (dagwaarde)	5,355 [3,355;7,354]	5,257 [3,131;7,384]	<0,001	< 0,001

Bijlage 6 : Vergelijking van resultaten van gepaarde Students t-testen: goedkeuring voor exclusie 4 uitschieters.

Resultaten van de gepaarde Students t-test in groep A (de totale patiëntengroep) met als doel het vergelijken van de conventionele bloeddruk en 24-uurs bloeddruk tijdens de dag; en de resultaten van de gepaarde Students t-test in groep C (de patiëntengroep waar 4 patiënten omwille van extreme waarden werden uitgesloten) met als doel het vergelijken van de conventionele bloeddruk en 24-uurs bloeddruk tijdens de dag.

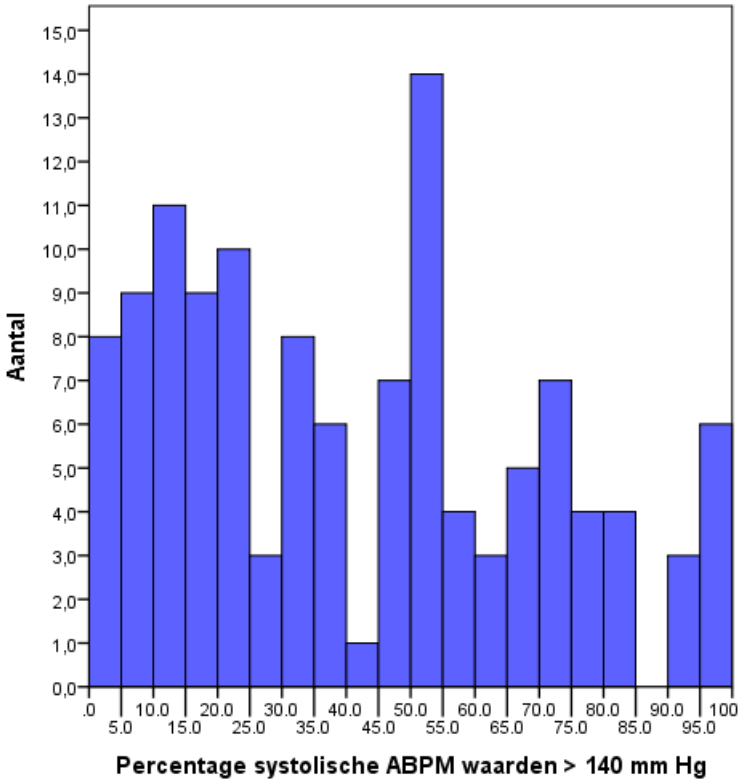
	Gemiddelde (±standaard deviatie)	
	A	C
de gemiddelde conventionele systolische bloeddrukwaarde	149,15 (±17,193)	149,01 (±15,213)
de gemiddelde 24-uurs systolische dagwaarden	136,94 (±15,035)	136,98 (±15,138)
de gemiddelde conventionele diastolische bloeddruk	85,00 (±10,802)	85,63 (±10,117)
de gemiddelde 24-uurs diastolische dagwaarde	79,65 (±10,316)	79,92 (±10,226)

De gepaarde Students t-test tussen	Correlatie	
	A	C
gem. conventionele systolische bloeddruk en gem. 24-uurs systolische bloeddruk (dagwaarde)	0,367	0,373
gem. conventionele diastolische bloeddruk en gem. 24-uurs diastolische bloeddruk (dagwaarden)	0,433	0,394

Students t-test tussen….	Gemiddeld verschil [95% BI]		P-waarde	
	A	C	A	C
gem conventionele systolische bloeddruk en gem 24-uurs systolische bloeddruk (dag)	12,202 [8,964 ; 15,440]	12,025 [8,952;15,098]	< 0,001	< 0,001
gem conventionele diastolische bloeddruk en gem 24-uurs diastolische bloeddruk (dag)	5,355 [3,355;7,354]	5,708 [3,685; 7,732]	< 0,001	< 0,001

Bijlage 7: Indicatie van de ernst van de hypertensie.

Per patiënt werd berekend hoeveel metingen uit het 24-uurs onderzoek een systolische bloeddrukwaarde van > 140 mm Hg aangaven, ten opzichte van het totale aantal metingen per patiënt. Dit kon berekend worden voor 125 patiënten. Dit wordt weergegeven als percentage en is te vinden op de X-as. Op de Y-as wordt het aantal patiënten met een desbetreffend percentage weergegeven.



Bijlage 8 : terminologie

Conventionele bloeddrukmeting doelt op de bloeddruk die door de huisarts gemeten wordt met behulp van een aneroïde bloeddrukmeter: ofwel tijdens een consultatie, ofwel op huisbezoek.[6]

Een **24-uursbloeddrukmonitoring** is een meting van de bloeddruk gedurende 24 uur op automatische manier.[6]