KU LEUVEN

ACADEMISCH CENTRUM HUISARTSGENEESKUNDE

WITTEJASHYPERTENSIE BIJ DE HUISARTS: IS ER PLAATS VOOR DE 24-UURS BLOEDDRUKMETER?

GHEQUIRE MARLIES

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

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

ABSTRACT

Huisarts-in-opleiding: Marlies Ghequire, KU Leuven

Promotor: Prof. Paul De Cort, KU Leuven

Praktijkopleider: Dr. Olivier Vandenberghe, Huisarts

Context: Arteriële hypertensie is één van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Bij de diagnostiek worden artsen vaak geconfronteerd met niet-eenduidige resultaten en fenomenen zoals wittejashypertensie en gemaskeerde hypertensie. De conventionele bloeddrukmeting volstaat hier kennelijk niet, en dient aangevuld te worden met andere meettechnieken. Internationaal wordt de ambulante 24-uursbloeddrukmeting (ABM) naar voor geschoven als de standaard voor diagnostiek van hypertensie in de eerste lijn, maar hierin volgen de Vlaamse richtlijnen vooralsnog niet.

Onderzoeksvraag: In deze masterproef vergelijken we de methode van de ABM met conventioneel gemeten bloeddrukken bij patiënten uit vier huisartsenpraktijken in Vlaanderen. Vervolgens kijken we ook of de ABM tot een correcte identificatie van wittejashypertensie leidt en zo bijdraagt tot een betere diagnostiek.

Methode: 1. Een oriënterend literatuuronderzoek bestond vooral uit het bestuderen van recente en grote richtlijnen zoals Domus Medica, ESH/ECS, NHG en NICE en dit via eigen website en via de CEBAM database. Aanvullend werd via de PUBMED database gezocht naar recente tertiaire bronnen zoals systematic reviews en meta-analyses. 2. Voor dit prospectief onderzoek werd een populatie samengesteld uit patiënten van vier huisartsenpraktijken. Bij 128 patiënten werd een ABM uitgevoerd. Vervolgens werd via statistische analyse het verschil onderzocht tussen conventionele metingen en ABM. De populatie werd opgesplitst in subgroepen om patiënten met wittejashypertensie te selecteren. Op deze groep werd dezelfde statistiek uitgevoerd. Tot slot werden handmatig de patiënten zonder antihypertensiva uit de populatie gehaald, en resultaten van deze analyse werden beschrijvend weergegeven.

Resultaten: 1. Bij statistische analyse van de volledige populatie (n = 120) is het verschil tussen conventionele bloeddrukken en dagwaarden na ABM statistisch significant ($p < 0,001$) zowel voor systolische als diastolische waarden. 2. Bij het opsplitsen van de populatie in vier subgroepen bekomen we een prevalentie van 30,83% voor wittejashypertensie, wat overeenstemt met de literatuur. In de groep van de wittejashypertensie kan een significant verschil worden aangetoond tussen ABM en conventionele bloeddrukken ($p < 0,001$). Ook in de groep van patiënten met echte hypertensie is dit verschil significant ($p < 0,001$). 3. Na afsplitsen van patiënten zonder antihypertensiva (n = 40), vinden we een prevalentie van 26,32% voor patiënten met wittejas-hypertensie.

Conclusie: Uit literatuurgegevens wordt de noodzaak om een accurate diagnose te stellen van wittejashypertensie duidelijk. Na dit onderzoek blijkt dat het mogelijk is om wittejashypertensie met zekerheid te ontdekken door middel van ABM, en dat de prevalenties zowel in een populatie met antihypertensiva als een populatie zonder antihypertensiva overeenstemmen met de literatuur. Er blijkt een statistisch significant verschil tussen conventionele bloeddrukmeting en ABM in systolische en diastolische waarden voor de volledige populatie, en hierdoor wordt de diagnostische meerwaarde van de ambulante bloeddrukmeter ten opzichte van de conventionele bloeddrukmeter bevestigd.

ICPC-code: K-85

Contactgegevens: marliesghequire@hotmail.com

INHOUDSTAFEL

1. INLEIDING 3
2. LITERATUURSTUDIE 5
2.1. Verklarende begrippen en afkortingen 5
2.2 Wittejashypertensie: what's in a name? 6
2.2.1 Definitie, prevalentie en relevantie 6
2.2.2 De voorspelbaarheid van wittejashypertensie 6
2.2.3 Risico of niet? 7
2.3 De ambulante 24-uursbloeddrukmeting 8
2.3.1 De ambulante bloeddrukmeting vanuit praktisch oogpunt 8
2.3.2 Hoe meet men de bloeddruk: Vlaamse en internationale richtlijnen 11
2.3.3 Voor- en nadelen van 24-uursbloeddrukmonitoring 12
2.4 Richtlijnen voor ABM bij wittejashypertensie 13
3. METHODOLOGIE 14
3.1. Studiepopulatie 14
3.2. Klinische gegevens van de studiepopulatie 15
3.3. Methode van de 24-uursbloeddrukmonitoring 16
3.3.1. De 24-uursbloeddrukmeter 16
3.3.2 Opstart van het onderzoek 16
3.3.3 Instellen van de software 17
3.3.4 Bespreking resultaten 17
3.4 Data analyse 17
3.5 Verschillende masterproeven 18
4. RESULTATEN 19
4.1 Populatiegegevens 19
4.2 ABM gegevens in de totale populatie 20
4.3 Statistisch significant verschil in volledige populatie tussen de systolische en diastolische conventionele bloeddruk en ABM 22
4.4 Analyse op vier subgroepen in de volledige populatie 24
4.5 De populatie zonder antihypertensiva 27
4.6 Wijzigingen in medicamenteus beleid 28
5. DISCUSSIE 29

5.1 Studie-opzet 29
5.1.1 Populatiesamenstelling 29
5.1.2 Registratie van de gegevens 29
5.1.3 Verwerking van gegevens 30
5.2 Analyse van de metingen 30
5.2.1 Totale populatie 30
5.2.2 Opslitsen in subgroepen 30
5.2.3 Resultaat na opsplitsing in subgroepen 31
5.2.4 Analyse van de patiënten zonder antihypertensiva 31
5.2.5 Slechte en ontbrekende resultaten 31
5.3 Invloed op behandeling 32
5.4 Sterktes en zwaktes 32
6. BESLUIT 33
7. REFERENTIES 34
8. BIJLAGEN 36

1. INLEIDING

Arteriële hypertensie is één van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident, perifeer vaatlijden, nierinsufficiëntie en hartfalen. Volgens de resultaten van de gezondheidsenquête die in 2013 door het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid werd georganiseerd, bedraagt de prevalentie van hypertensie in België bij 15-plussers 15,6% bij mannen en 17,3% bij vrouwen. Bij 65-plussers is de prevalentie zelfs 35,5% bij mannen en 38% bij vrouwen [1]. Een steeds verder stijgende prevalentie maakt van hypertensie een belangrijke factor in de preventieve geneeskunde en een grote uitdaging voor elke huisarts. Alvorens de risicofactor adequaat te kunnen behandelen en zo de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te beperken, is een correcte diagnosestelling van essentieel belang.

Bij die diagnostiek worden artsen regelmatig geconfronteerd met niet-eenduidige resultaten. Zo ziet men variabele resultaten en fenomenen zoals wittejashypertensie en gemaskeerde hypertensie opduiken. Met gemaskeerde hypertensie wordt de toestand benoemd waarin de patiënt bij bloeddrukmeting door de arts een normale bloeddruk heeft terwijl die thuis tijdens zelfmeting verhoogd blijkt. Bij wittejashypertensie is er een verhoogde bloeddruk bij de arts en een normale bloeddruk thuis. Deze fenomenen bemoeilijken de oppuntstelling van het cardiovasculair risicoprofiel van een patiënt. Zodoende raakt de conventionele meting waarbij de bloeddruk door de huisarts gemeten wordt, zijn plaats als ‘gouden standaard’ kwijt aan de ambulante bloeddrukmeting. Het is de 24-uursbloeddrukmeting als minst ingeburgerde methode hiervan, die voor dit onderzoek onze aandacht getrokken heeft.

Internationaal wordt de ambulante 24-uursbloeddrukmeter (ABM) steeds meer naar voor geschoven als de standaard voor diagnostiek van hypertensie in de eerste lijn. Belgische richtlijnen volgen deze adviezen voorlopig niet, hoewel het gebrek aan een diagnostische oppuntstelling van arteriële hypertensie voelbaar is in de huisartsenpraktijk. Hoe onderscheid je een patiënt met wittejashypertensie van iemand met arteriële hypertensie? Wat is het verschil in beleid en wat is de invloed op het cardiovasculair risicoprofiel? Tal van vragen en problemen duiken op wanneer we blijven steken bij de klassieke conventionele bloeddrukmeting. Een kritische analyse van de rol en de haalbaarheid van de 24-uursbloeddrukmeting dringt zich op.

Via dit project willen we de 24-uursbloeddrukmeter als diagnostisch middel onderzoeken in de huisartsenpraktijk. Uit een populatie van vier verschillende huisartsenpraktijken werden vier aparte onderzoekvragen gedistilleerd. Deze masterproef legt specifiek de focus op de rol van de ABM in de diagnostiek van wittejashypertensie in de eerste lijn. We trachten hiervoor een antwoord te

formuleren zowel voor een heterogene populatie, als voor een groep patiënten die nog nooit de diagnose van hypertensie kreeg of daarvoor behandeld werd.

2. LITERATUURSTUDIE

De klinische vraag kan gemakkelijk herleid worden tot volgende PICO:

- **P**atients: patiënten met verhoogde conventionele bloeddruk, met of zonder antihypertensiva
- **I**ntervention: 24-uursbloeddrukmonitoring
- **C**omparison: Conventionele bloeddrukmetingen
- **O**utcome: correcte diagnostiek en verbeterd opsporen van wittejashypertensie

Beschikbare literatuur werd bestudeerd volgens het watervalprincipe. We raadpleegden allereerst quaternaire bronnen via eigen website of via de CEBAM database. In de literatuurstudie beschreven we richtlijnen van Domus Medica, NHG, ESH/ECS en NICE. Als maatstaf voor goede praktijkvoering werden als leidraad de praktijkrichtlijn van Domus Medica en vooral de European Society of Hypertension 2013 gebruikt. Verder werd via de Pubmed database gezocht naar recente tertiaire bronnen zoals systematic reviews en meta-analyses waaronder Minerva. Vervolgens werd ook in belangrijke richtlijnen en artikels gezocht naar relevante literatuur om gegevens te staven.

2.1. Verklarende begrippen en afkortingen

- *Arteriële hypertensie*: wordt volgens de Domus Medica richtlijn gedefinieerd als elke systolische bloeddruk ≥140 mmHg en/of elke diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg bij patiënten die geen antihypertensiva nemen [2].

- *Gemaskeerde hypertensie*: of *'reverse hypertension'* of '*masked hypertension'* is een specifieke vorm van hypertensie die wordt gekenmerkt door een normale klinische bloeddruk, gemeten tijdens de consultatie of op huisbezoek (<140/90 mmHg), maar met een verhoogde zelfgemeten bloeddruk (>135/85 mmHg) of een verhoogd daggemiddelde van de ambulante 24-uursbloeddrukmeting (>140/85 mmHg). Personen met gemaskeerde hypertensie hebben een hoger cardiovasculair risico dan personen met een normale bloeddruk bij ambulante monitoring of zelfmeting thuis [2,3]. In de literatuur zijn hiervoor prevalenties te vinden van 8 tot 20% en zelfs tot 50% [10].

- *Wittejashypertensie*: is een tijdelijke verhoging van de bloeddruk in aanwezigheid van een arts-onderzoeker [2]. Dit begrip wordt hieronder ruimer besproken.

- *Nachtelijke hypertensie*: komt voor bij patiënten die tijdens de nacht geen verlaging van de bloeddruk vertonen. Deze patiënten worden ook wel omschreven als 'non-dippers', hiermee bedoelt

men dat de bloeddruk ’s nachts met minder dan 10% daalt in vergelijking met de bloeddrukwaarden overdag. Er is een vermoeden dat ‘non-dipping’ gepaard gaat met een verhoogd cardiovasculair risico [4].

- *Conventionele (bloeddruk)meting*: hierbij wordt de bloeddruk gemeten door een arts op consultatie of op huisbezoek. Door de grote variabiliteit van de resultaten moet deze meting op een gestandaardiseerde manier gebeuren, vastgelegd door de WHO/ISH, en moet dit meerdere keren herhaald worden. Dit wordt beschreven in de richtlijn van Domus Medica [2].

- *Ambulante 24-uursbloeddrukmeting (ABM*): dit is een niet-invasieve, automatische methode die gedurende 24 uur of langer de bloeddruk van de patiënt registreert [2,5].

- *Zelfmeting van de bloeddruk* (vroegere term: ‘thuismetingen’): dit is de meting van de bloeddruk door de patiënt zelf of zijn verwant, bij voorkeur met een gevalideerd automatisch oscillometrisch armtoestel. De huisarts geeft duidelijke instructies over hoe de bloeddrukmeting moet gebeuren. Het protocol dat hiervoor in aanmerking komt, staat ook beschreven in de Domus Medica richtlijn van 2009 [2].

2.2 Wittejashypertensie: what’s in a name?

2.2.1 Definitie, prevalentie en relevantie

Wittejashypertensie is de tijdelijke verhoging van de bloeddruk in aanwezigheid van een arts-onderzoeker [2]. Het fenomeen wordt volgens internationale normen gedefinieerd als een conventionele meting van minstens 140 mmHg systolisch en/of minstens 90 mmHg diastolisch, en een ambulante bloeddruk overdag van maximaal 135 mmHg systolisch en 85 mmHg diastolisch [6]. Met een prevalentie van 20-25% is het heel belangrijk om een accurate diagnose van wittejashypertensie te stellen [2,7]. Consequenties van een gemiste diagnose zijn immers groot: een jarenlange overbodige inname van medicatie die mogelijk nevenwerkingen geeft, een onnodig hogere frequentie van controles, polyfarmacie bij ouderen, een hogere polis bij verzekeringen voor jongeren, een verhoogde kost aan de gezondheidszorg en dit alles zonder een significante afname van morbiditeit of mortaliteit tot gevolg [8].

2.2.2 De voorspelbaarheid van wittejashypertensie

Wittejashypertensie komt in elke populatiegroep voor: bij zowel ouderen als jongeren, bij normotensieve individuen en bij zwangeren. Enkele karakteristieken zijn bekend die de kans

verhogen op het ontwikkelen van deze toestand, maar geen van deze heeft een hoge specificiteit [8]. De Europese richtlijnen van 2013 vatten enkele studies samen die suggesties doen voor deze karakteristieken. Zo komen een conventionele systolische bloeddruk van 140-159 mmHg of diastolische bloeddruk van 90-99 mmHg in aanmerking, vrouwelijke patiënten, een hogere leeftijd, niet-rokers, een recent gemeten verhoogde bloeddruk, een beperkt aantal conventionele metingen en een normale linker ventrikelmassa [8]. Geen enkele van deze kenmerken zijn significant om de kans op wittejashypertensie te voorspellen voor een individuele patiënt. De European Hypertension Society (ESH) adviseert dan ook in zijn *position paper* om wittejashypertensie vooral te vermoeden als een patiënt met een verhoogde conventionele meting meldt dat hij of zij een normale bloeddruk gemeten heeft tijdens dagdagelijkse activiteiten [8].

2.2.3 Risico of niet?

Patiënten met wittejashypertensie hebben over het algemeen een lager risico op hart- en vaatziekten dan patiënten met bewezen arteriële hypertensie. Enkele klinische studies samengevat door de ESH, stellen toch dat wittejashypertensie geen strikt benigne aandoening is. Redenen daarvoor zijn de verhoogde risico's om persisterende arteriële hypertensie te ontwikkelen in de nabije toekomst en de mogelijk verhoogde prevalentie van eindorgaanschade bij patiënten met wittejashypertensie. De gemiddelde ambulante bloeddrukwaarden na ABM en thuismetingen blijken ook over het algemeen hoger bij patiënten gekend met wittejashypertensie dan bij de strikt normotensieven, wat op zich leidt tot een niet-significante stijging van het cardiovasculair risico [8]. Een recentere grote langetermijn prospectieve studie door Mancia *et al*. toonde zelfs over 16 jaar opvolging een significante toename in cardiovasculaire mortaliteit bij wittejashypertensieven ten opzichte van normotensieven. Binnen de groep van patiënten met wittejashypertensie zijn er wel veel verschillen in het risico op cardiovasculaire events [9]. Bobrie *et al*. stellen in een grote meta-analyse vast dat er geen toename is in cardiovasculaire verwikkelingen ten gevolge van wittejashypertensie, en dat het risico om deze te ontwikkelen significant lager is dan bij persisterende hypertensie of gemaskeerde hypertensie [2,10]. Stergiou *et al*. besluiten na hun IDHOCO-studie dat onbehandelde wittejashypertensie een cardiovasculaire risicofactor is [11].

2.3 De ambulante 24-uursbloeddrukmeting

2.3.1 De ambulante bloeddrukmeting vanuit praktisch oogpunt

2.3.1.1 Keuze van het apparaat

De ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring is een ambulante, niet-invasieve, volledig geautomatiseerde bloeddrukmeter die gedurende 24 uur op verschillende tijdstippen met een vast interval de bloeddruk meet van een specifieke patiënt. Het is belangrijk een toestel te kiezen dat onafhankelijk gevalideerd werd volgens een *peer-reviewed* protocol. Bij dit toestel wordt software geleverd die naast systolische en diastolische dag- en nachtgemiddelden ook de 24-uursgemiddelden en polsfrequentie berekent. Afhankelijk van het programma zijn steeds meer opties mogelijks, zoals bijvoorbeeld ECG-monitoring en positiebepaling, met als gevolg dat deze complexere systemen ook meer kosten en dat alle opties ook telkens opnieuw apart gevalideerd moeten worden [8].

2.3.1.2 Procedure

Het uitvoeren en aflezen van een 24-uursbloeddrukmeter vergt training, dit wordt gestaafd door oudere en recentere Europese richtlijnen [8,12]. Concreet stellen zij het aanmeten van het apparaat en instellen van de gegevens voor als een taak voor een verpleegkundige of praktijkassistent maar het uitlezen en interpreteren van de gegevens als een taak van de arts. Bij voorkeur wordt dit onderzoek gepland op routinedagen, en dan liefst op een werkdag. In slechts bepaalde omstandigheden kan ABM aangewezen zijn in een ziekenhuissetting, maar over het algemeen leidt deze locatie tot een onderschatting van de bloeddruk en overdiagnose van non-dippers [4]. Zowel oude als recente Europese richtlijnen focussen ook op een goeie patiënteneducatie en waarschuwing voor mogelijks discomfort. Het is belangrijk dat een patiënt zijn arm gerelaxeerd houdt bij een meting en toch zijn dagelijkse activiteit zo veel mogelijk uitvoert [8,12]. De ESH raadt ook aan de patiënt een dagboekkaart te laten bijhouden waarop hij of zij periodes van stress of rust kan aanduiden [8].

Voor het aanmeten van de cuff kiest men er een op maat, geschikt voor lengte en armomtrek van de patiënt. Alle toestellen zouden over drie verschillende maten moeten beschikken – small, medium en large – net zoals internationale richtlijnen dit aanbevelen [7,12]. De Europese richtlijnen stellen bloeddrukmeting aan de voorarm voor wanneer extreme obesitas bovenarmmeting onmogelijk maakt, op voorwaarde dat de patiënt de voorarm op harthoogte houdt bij opblazen van de cuff [8,13]. Er is twijfel over de accuraatheid van deze voorarmmetingen die mogelijk hoger zijn dan aan de bovenarm. Hieromtrent konden nog geen conclusies getrokken worden voor alle populaties [14-

19]. ABM wordt best uitgevoerd aan de niet-dominante arm om zo weinig mogelijk te interfereren met dagelijkse activiteiten, behalve wanneer het al geweten is dat er een verschil is in bloeddruk tussen beide armen. In dat geval wordt de cuff gepast rond de arm met de hoogste bloeddrukmeting [8]. Het wordt niet aanbevolen om tijdens het aanpassen van de ABM ook een conventionele meting te verrichten ter vergelijking, omwille van de hoge bloeddrukvariabiliteit en de onmogelijkheid om de beide metingen op exact hetzelfde moment te doen [20].

2.3.1.3 Welke resultaten halen we uit ABM?

De gemiddelde bloeddrukwaarden vormen de belangrijkste parameters die we met de ABM willen bekomen. Hierbij gaat dit zowel over de systolische als diastolische waarden, en zowel over aparte dag- en nachtgemiddelden als over het totale 24-uursgemiddelde. Deze waarden leveren ons het meeste informatie op wat betreft de prognose en de invloed op het later volgende beleid [8].

De Europese richtlijnen van 2013 spreken ook over andere 'veelbelovende' parameters, zoals als voornaamste index de bloeddruk *load* [8]. Dit is het percentage metingen over de periode van 24 uur dat een vooraf vastgestelde drempelwaarde overschrijdt. Deze waarde is afhankelijk van de gemiddelde bloeddrukwaarden en de verdeling van de metingen [21]. Beperkingen van deze parameter zijn wel talrijk. Vooreerst is geen bewijs geleverd dat drempelwaarden voor gemiddelde bloeddrukmetingen ook prognostische waarde hebben voor losstaande bloeddrukmetingen. Als tweede is er een grote variabiliteit in bloeddruk*load* tussen twee ABM-registraties met gelijkaardige bloeddrukgemiddelden. Deze informatie zou van de bloeddruk*load* dus een overbodige parameter maken. Tot slot is er ook het gebrek aan informatie in welke mate de individuele bloeddrukken de drempel overschrijden [8].

2.3.1.4 Intervallen en periodes afbakenen

Volgens de laatste Europese richtlijnen wordt aanbevolen een interval te hanteren van 15-30 minuten. Er wordt hierbij geen onderscheid gemaakt tussen nachtelijke metingen en metingen overdag [8]. Wel wordt aanbevolen het interval 's nachts niet te verhogen, aangezien Verdecchia en medewerkers konden aantonen dat een verstoring van de slaap de prognostische waarde van de ABM kan beperken [22]. Het interval moet ook voldoende klein gehouden worden om voldoende metingen te verzamelen tijdens de 24-uursregistratie. In de Europese richtlijn van 2003 wordt aanbevolen een minimum van 14 metingen overdag en 7 metingen 's nachts na te streven [12]. De meer recente richtlijnen van 2013 verhogen dit aantal naar 20 metingen overdag en 7 metingen 's nachts, gebaseerd op een interval van 30 minuten en met vaste dag/nachtperiode [8].

Er zijn weinig gegevens om de kwaliteit van een 24-uursmonitoring te beoordelen. De ESH beveelt aan om minstens 70% van de verwachte metingen als criterium te nemen voor een goede ABM. Dit percentage wordt beïnvloed door het aantal geselecteerde metingen en de ingestelde intervallen, maar ook door de periodes die afgebakend worden als dag en nacht. Voor deze afbakening kunnen verschillende methodes gebruikt worden. Zo kan aan de patiënt gevraagd worden om deze perioden te identificeren of kan op de dagboekkaart gekeken worden. Een iets complexere methode is het instellen van een vast tijdsinterval (vb. tussen 21u en 1 u 's nachts en tussen 6u en 9u 's morgens) dat geëlimineerd wordt uit de metingen, omdat dit een overgangsperiode is waarin de patiënt gaat slapen of wakker wordt. Deze methode wist belangrijke informatie uit het 'wittejasvenster': uit de vroege nachtfase wanneer dipping het meest voorkomt en uit de vroege morgen wanneer bloeddrukstijgingen geassocieerd worden met cardiovasculaire events [8].

2.3.1.5 Welke streefwaarden worden gehanteerd bij de ABM?

Het bepalen van normaalwaarden voor ABM is reeds jaren een belangrijk discussiepunt. Het leidt ertoe dat de huidige adviezen van Domus Medica en Minerva de ABM in eerste lijn afraden, met als belangrijkste reden de onduidelijkheid hieromtrent [8,23]. Over de streefwaarde voor de conventioneel gemeten bloeddruk (140/90 mmHg bij patiënten zonder diabetes of nierfalen) is reeds wel een consensus gevonden, maar de vraag blijft met welk gemiddelde van de 24-uurs ambulante bloeddrukmeting dit overeenkomt. Enkele internationale prospectieve onderzoeken poneren verschillende resultaten. Zo komt een grote Italiaanse studie (n=1438) tot een ABM-daggemiddelde van 130/85mmHg als normaalwaarde in de algemene populatie, echter met verschillende waarden tussen verschillende onderzoeksgroepen [24]. Een recentere Australische studie rekruteerde dan weer vooral hypertensiepatiënten, en kwam tot een ABM-daggemiddelde van 130/80 mmHg, dat overeenkwam met de referentiebloeddruk 140/90 mmHg [25].

Voor deze studie gebruiken we de Europese drempelwaarden om de diagnose van hypertensie te stellen en onze behandeling op te baseren [8]. Deze vaste waarden zijn gebaseerd op richtlijnen zoals de NICE richtlijnen, de ESH/ESC guidelines van 2003, 2007 en 2013, maar ook op grote *outcome-driven* studies zoals de IDACO studie die het 10-jarig cardiovasculair risico aantoont op 5682 deelnemers die 9,7 jaar gevolgd werden. De drempel om al dan niet de diagnose van arteriële hypertensie te krijgen is 130/80 mmHg voor het gemiddelde van de volledige 24-uurs bloeddrukmeting, 135/85 mmHg als gemiddelde voor de dagwaarden en 120/70 mmHg als gemiddelde voor de nachtwaarden (Tabel 3) [5].

Hodgkinson en medewerkers wijzen erop aandacht te hebben voor verschillende referentiewaarden voor hypertensie bij verschillende type onderzoeken. Zo kan met het daggemiddelde van de 24-uursbloeddrukmeting als referentie de aanpak van hypertensie op basis van conventionele en thuisbloeddrukmeting tot een belangrijke overdiagnostiek leiden [26].

2.3.2 Hoe meet men de bloeddruk: Vlaamse en internationale richtlijnen

De conventioneel gemeten bloeddruk is op heden nog steeds de hoeksteen voor het opsporen en opvolgen van hypertensie in de eerste lijn. Het is de methode waarbij de bloeddruk op de klassieke auscultatoire methode gemeten wordt door de arts tijdens de consultatie of op huisbezoek. Deze conventionele metingen geven echter een grote variabiliteit tussen de verschillende metingen en maken het onmogelijk om wittejashypertensie en gemaskeerde hypertensie uit te sluiten. Zo moet de conventionele bloeddrukmeting aangevuld worden met alternatieve metingen, zoals de ambulante zelfmeting of ambulante 24-uursbloeddrukmeter. Beide methoden worden in de Domus Medica richtlijn over hypertensie (2009) vermeld. Nochtans is het advies van Domus Medica hierover eensluidend: er is geen plaats voor de ABM in de eerstelijnsgeneeskunde (Grade 1C) [2].

Voor deze aanbeveling baseert Domus Medica zich na grondige selectie op drie belangrijke richtlijnen, waaronder de NHG-standaard, de richtlijnen rond hypertensie van de European Society of Hypertension van 2007 en de NICE richtlijn van 2006. Redenen voor het negatieve advies zijn de mogelijke onduidelijkheid over normaalwaarden en de beperkte relevantie in de eerstelijnssetting. Dit advies heeft echter een 1C grade, en is dus op beperkte evidentie gebaseerd. Ook het opvolgrapport van Domus Medica uit 2013 volgt deze aanbeveling [27]. De NHG standaard beveelt aan de ABM te reserveren voor specifieke doeleinden, en de indicatielijst is kort en duidelijk afgelijnd: als alternatief wanneer thuismetingen niet mogelijk zijn, om therapieresistentie te onderzoeken of bij verdenking op hypotensieve episoden [28]. Toch spreken vanaf nu meer en meer internationale richtlijnen deze beperkte indicaties tegen, zich baserend op tal van voordelen die de ABM biedt. NICE 2011 stelt de ABM boven de thuismetingen, en raadt enkel nog thuismetingen aan indien de patiënt de ABM niet verdraagt. ABM wordt aanbevolen bij iedere patiënt met vermoeden van hypertensie [29]. Ook een meta-analyse uit 2011 van Hodgkinson *et al.* onderzocht studies (n=561) waarin ABM vergeleken werd met thuismetingen door de patiënt. De sensitiviteit en specificiteit van zelfmetingen versus 24-uursbloeddrukmeting bedraagt respectievelijk 85,7% (95%BI van 78,0% tot 91,0%) en 62,4% (95%BI van 48,0% tot 75,0%). De auteur nuanceert deze zwakkere resultaten voor de thuismetingen omwille van de grote verschillen tussen de meetmethodes. Hij besluit dat noch de conventionele noch de zelfmetingen een voldoende sensitiviteit en specificiteit

hebben om als enige diagnostische test aanbevolen te kunnen worden, en dat een ABM voor de start van een levenslange medicamenteuze behandeling voor een meer aangepaste behandeling zou kunnen zorgen, zeker voor patiënten waarvan de bloeddruk rond de diagnostische drempel schommelt [26].

In juni 2013 werd door de ESH een - reeds meerdere keren geciteerde - *position paper* gepubliceerd na verschillende internationale consensusconferenties, dat zich in een zeer omvangrijk advies – gebaseerd op 610 referenties – uitspreekt over de huidige stand van zaken rond 24-uurs bloeddrukmeting. Deze recente leidraad stelt dat de ABM een belangrijke meerwaarde biedt bij de opsporing van arteriële hypertensie en de differentiatie van wittejashypertensie. De ESH beveelt de ABM aan gezien de correlatie tussen ABM en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en zijn mogelijkheid om nachtelijke bloeddrukwaarden te meten. Voor het proefopzet van dit onderzoek baseren wij ons grotendeels op de richtlijnen die deze position paper (ESH) geeft [8].

2.3.3 Voor- en nadelen van 24-uursbloeddrukmonitoring

Zoals reeds hoger vermeld zijn thuismetingen, zowel de zelfmetingen als de ABM, een significant betere indicator van toekomstig cardiovasculair risico dan conventionele metingen [30,31]. 24-uursbloeddrukmeting levert ook tal van bijkomende voordelen op ten opzichte van de zelfmetingen zoals het uitschakelen van *reporting bias* en het groter aantal metingen waardoor de échte bloeddruk veel accurater ingeschat kan worden. De methode geeft een idee van de bloeddruk tijdens de alledaagse bezigheden van de patiënt en identificeert variërende 24-uursprofielen. Op die manier kan ook de efficiëntie van eventuele bloeddrukverlagende medicatie geëvalueerd worden. Het kennen van nachtelijke bloeddrukwaarden is ook belangrijk geworden, sinds bekend staat dat nachtelijke hypertensie een nog belangrijkere cardiovasculaire risicofactor is dan de gemiddelde bloeddruk overdag [4,8,32,33].

ABM speelt niet alleen een belangrijke rol bij de diagnose van hypertensie en het onderscheid met gemaskeerde hypertensie of wittejashypertensie. De methode leidt ook tot een betere voorspelling van cardiovasculaire events (beroerte en hartinfarct) bij patiënten die reeds op antihypertensiva staan dan de conventionele bloeddrukmeting. Dit kon Clement aantonen in een grootschalig prospectief onderzoek [34]. De Italiaanse PAMELA studie kwam tot dezelfde conclusie voor een globale populatie van hypertensiepatiënten, ongeacht ze reeds behandeld werden [24,35]. Fagard *et al.* formuleerden dat bloeddrukmeting thuis over het algemeen een juistere informatie over de prognose geeft dan meting in de huisartsenpraktijk [36].

Verschillende internationale bronnen bewijzen nu ook de kosten-efficiëntie van de ABM, doordat adequater medicatie wordt voorgeschreven in correcter ingeschatte situaties [8]. De NICE-guideline beschrijft ABM als de meest kostenefficiënte methode om de diagnose van hypertensie te bevestigen bij patiënten die verdacht worden van hypertensie op basis van een conventionele meting boven de 140/90 mmHg. De richtlijn voorspelt een enorme besparing voor de UK National Health Service [29]. Ook Lovibond *et al.* bevestigen deze kostenefficiëntie door verminderde uitgaven in de gezondheidszorg wat betreft de medicatie, de doktersbezoeken en nevenwerkingen door overbodige medicatie in te nemen [37].

Beperkingen van de ABM zijn onder andere de beperkte beschikbaarheid van het toestel en de toebehoren ervan, het sedentaire karakter van het onderzoek in plaats van het 'ambulante', de mogelijk inaccurate metingen tijdens activiteit van de patiënt, de onmogelijkheid om artefacten te identificeren, het discomfort voor de patiënt, de tijd die nodig is voor het totale onderzoek, de beperkte reproduceerbaarheid bij een niet-gestandaardiseerde procedure, de relatief hoge kosten van het onderzoek [8].

2.4 Richtlijnen voor ABM bij wittejashypertensie

Omwille van bovengenoemde potentiële risico's van wittejashypertensie, zijn hoge prevalentie in de huisartsenpraktijk en de belangrijke consequenties bij het missen van deze aandoening, is het aangewezen een adequate diagnose te stellen. Verschillende hypertensierichtlijnen raden aan ABM te verrichten wanneer wittejashypertensie vermoed wordt. Slechts wanneer de ABM niet beschikbaar is voor metingen, kunnen thuismetingen volgens een standaard protocol overwogen worden om wittejashypertensie te diagnosticeren [6]. De Europese richtlijnen van 2013 gaan hier zelfs verder en stellen ABM of zelfmetingen te verrichten bij alle patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie alvorens antihypertensiva te starten. Slechts zo wordt voldoende rekening gehouden met de hoge prevalentie van wittejashypertensie [8,26].

De ESH adviseert dat patiënten na initiële diagnose van wittejashypertensie hun bloeddrukstatus moeten opvolgen door middel van thuismetingen of ABM. Indien dan meer en meer hoge bloeddrukken gemeten worden, vormt dit een indicatie om de ABM te herhalen [8]. Het wordt ook aanbevolen dat patiënten met wittejashypertensie een bevestiging van de diagnose moeten krijgen binnen de 3 tot 6 maand en dat dit ook jaarlijks bevestigd moet worden. Vroegere Europese richtlijnen hebben voor deze opvolging geen specifieke voorkeur voor ABM of thuismetingen. Deze opvolging is noodzakelijk om *sustained hypertension* of essentiële hypertensie vroegtijdig te ontdekken [12,38].

3. METHODOLOGIE

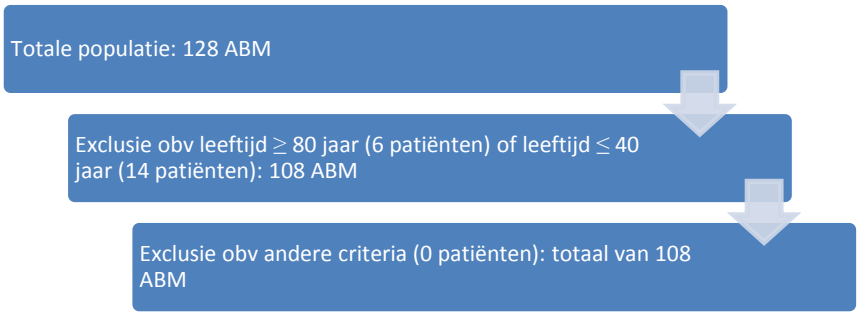
3.1. Studiepopulatie

Deze studie is een prospectief onderzoek op de patiëntenpopulatie van vier huisartsenpraktijken in Vlaanderen. Het betreft een groepspraktijk in Ieper, een duopraktijk in Roeselare, een duopraktijk in Massemen (Wetteren) en een groepspraktijk in Kessel-Lo. Het rekruteren van patiënten gebeurde op uniforme wijze in de vier verschillende praktijken. Het doel van de studie was om zoveel mogelijk 24-uursbloeddrukmetingen te verrichten bij zowel patiënten die reeds gekend waren met arteriële hypertensie, als bij patiënten die één keer of herhaaldelijke verhoogde bloeddrukken hadden in de praktijk of met vermoeden van gemaskeerde hypertensie.

De vooropgestelde exclusiecriteria voor de studie waren: jonger dan 40 jaar, ouder dan 80 jaar, patiënten zonder normale dag shift, zwangere vrouwen, ernstig zieken en patiënten met een verstandelijke beperking die het dragen van het toestel onmogelijk maakt (Tabel 1). In totaal werden 128 24-uursmetingen verricht in vier praktijken. 19 deelnemers bevonden zich niet binnen de vooropgestelde doelleeftijdsklassen. De andere exclusiecriteria werden gerespecteerd tijdens het rekruteren van de populatie. In Figuur 1 wordt hiervan schematisch een overzicht gegeven.

Tabel 1. Overzicht van de exclusiecriteria op basis van ingediend protocol EC KUL.

INCLUSIECRITERIA	EXCLUSIECRITERIA
Patiënten tussen 40 en 80 jaar Gekende hypertensiepatiënten onder medicatie Patiënten zonder antihypertensieve medicatie met of zonder hoge bloeddruk	≤ 40 jaar ≥ 80 jaar Patiënten zonder normale dag shift Zwangere vrouwen Ernstig zieken Hinderlijke verstandelijke beperking



Figuur 1. Schematische voorstelling van de populatie na toepassen exclusiecriteria.

Aangezien het onderzoek deel uitmaakt van de *good practice* in een dagdagelijkse praktijk, werden ook patiënten die niet voldeden aan de inclusiecriteria toegelaten waarvoor een 24-

uursbloeddrukmeting van belang leek. Alle patiënten die tijdens het verloop van de registraties een 24-uursbloeddrukmonitoring ondergingen, tekenden een *informed consent* voor deelname na uitgebreide mondelinge informatie over de studie. Ze kregen ook een korte informatieve folder mee met algemene informatie over hypertensie en over het registratietoestel samen met een enquête. De studie kreeg positief advies van de Commissie Medische Ethiek van de KU Leuven (zie bijlagen).

3.2. Klinische gegevens van de studiepopulatie

Alle gegevens afkomstig uit de vier praktijken werden gecodeerd op een gemeenschappelijk registratiedocument geplaatst (zie bijlagen). De code bestond uit de letter die verwijst naar de onderzoeker, gevolgd door een numerieke opsomming. Naast elke code kwam de datum van registratie, het geboortejaar en geslacht van de patiënt. Vervolgens registreerden we de thuismetingen: het aantal uitgevoerde metingen in de laatste zes maanden, de gemiddelde waarde en het type bloeddrukmeter waarmee deze metingen werden uitgevoerd d.i. een bloeddrukmeter rond de bovenarm of rond de pols. Hiernaast werd ook het aantal recente – tijdens de laatste zes maanden – conventionele metingen genoteerd, samen met de gemiddelde waarde hiervan.

Antihypertensiva die reeds ingenomen werden voor de 24-uursmonitoring werden gecodeerd genoteerd (Tabel 2). Als laatste berekenden we via het patiëntendossier de SCORE. Dit is het absolute risico op fatale atherosclerotische cardiovasculaire complicaties gedurende een periode van tien jaar. Om het individuele cardiovasculair risico van een patiënt te bepalen kan de arts gebruikmaken van de SCORE Belgium-risicotabel [2].

AFKORTING	KLASSE VAN ANTIHYPERTENSIVUM
0	Geen inname
A	Ace-Inhibitor
B	Beta-blocker
C	Calcium antagonist
D	Diureticum
S	Sartaan
Combinaties bvb ‘AC’	Ace-Inhibitor + Calcium antagonist (bvb coveram)

Tabel 2. Legende voor notering antihypertensiva in centraal registratiedocument.

Na het uitlezen van de resultaten van de ABM werden volgende gegevens weerhouden: de gemiddelde bloeddruk overdag, de gemiddelde bloeddruk ’s nachts en de bloeddruk *load* (d.i. het percentage van de systolische bloeddrukken dat 140 mmHg overschrijdt), het totaal aantal metingen en het percentage geslaagde metingen. Tot slot werd volgens dezelfde codering van Tabel 2 de nieuwe medicatie genoteerd, waarbij deze werd vergeleken ten opzichte van de medicatie voordien.

Een wijziging in medicatie werd door de arts doorgevoerd die de patiënt zag bij bespreking van de resultaten: huisarts-in-opleiding, de praktijkopleider of een andere collega. Eventuele opmerkingen bij het onderzoek of moeilijkheden werden in tekst genoteerd.

3.3. Methode van de 24-uursbloeddrukmonitoring

3.3.1. De 24-uursbloeddrukmeter

Elke onderzoeker uit de vier verschillende praktijken gebruikte een verschillend meetapparaat. Bij drie van de vier praktijken betrof dit een apparaat dat in leen geschonken werd door een farmaceutische firma, bij één van de praktijken ging het om een apparaat dat aangekocht werd door de praktijk. De metingen uitgevoerd in de praktijk in Ieper gebeurden met de ABD-Monitor Mobil-O-Graph NG van de firma IEM, die samen met bijhorende laptop en software geleend werd door de firma Daiichi Sankyo. In Roeselare werd de Welch Allyn ABPM 6100 gebruikt, in Massemen de Mobil-O-Graph PWA, in Kessel-Lo werd ook de Mobil-O-Graph NG van IEM gebruikt.

3.3.2 Opstart van het onderzoek

De 24-uursmonitoring gebeurde bij voorkeur in de ambulante setting en op een routinedag. De enige uitzonderingen voor deze laatste voorwaarde waren zwaar fysiek belastende jobs of jobs waarbij het geluid of de zichtbaarheid van de bloeddrukmeter niet getolereerd werd. In deze uitzonderlijke situaties werd de ABM op zaterdag aangedaan. In alle andere gevallen schakelde men het apparaat uit in de praktijk zelf. Het consult waarbij de bloeddrukmeter werd opgestart gebeurde op uniforme wijze, en in geen enkele van de praktijken werd de bloeddrukmeter door iemand anders opgestart dan door de HAIO. Het doel van de individuele meting en de studie in zijn geheel werd nauwkeurig uitgelegd.

De cuff werd gekozen op maat van de patiënt en er was mogelijkheid tussen small, medium of large. Bij twee onderzoekers werd de maat gekozen op basis van een meetwaarde, bij de andere onderzoekers besliste men op zicht. De cuff werd aangedaan aan de niet-dominante arm. Er werd aanbevolen de arm gerelaxeerd te houden tijdens meting, maar verder een normale dagactiviteit te doen.

Voor vertrek vroeg de onderzoeker de patiënt om nota's te maken indien zich specifieke symptomen voordeden of gebeurtenissen die de meting kunnen beïnvloeden. Hiervoor werd geen gestandaardiseerde dagboekkaart meegegeven. De *informed consent* werd getekend en een

patiëntenfolder met bijkomende uitleg (zie bijlagen) meegegeven met de patiënt. Een enquête werd meegegeven waarvan de resultaten besproken worden in de masterproef van Joost Devriese.

3.3.3 Instellen van de software

Elke onderzoeker gebruikte het softwarepakket dat geleverd werd bij de bloeddrukmeter. Voor elke nieuwe patiënt was de ingestelde frequentie van de metingen gelijk. Deze bedroeg drie keer per uur overdag en één keer per uur 's nachts. Het nachtinterval werd ingesteld op basis van mondelinge gegevens van de patiënt. Dit werd individueel aangepast in twee van de vier praktijken, in de andere twee praktijken werd een vast nachtinterval gehanteerd.

3.3.4 Bespreking resultaten

Bespreking van de resultaten vond bij voorkeur onmiddellijk of indien noodzakelijk later plaats. Gegevens van de ABM software werden overgenomen in het registratiedocument en besproken met de patiënt. Om de resultaten te interpreteren werden de drempelwaarden van de ESH 2013 gebruikt, weergegeven in Tabel 3 [8]. Het huidige beleid werd geëvalueerd en al dan niet aangepast, na evaluatie van het totale cardiovasculaire risicoprofiel. Medicatiewijzigingen werden geregistreerd.

Tabel 3. Drempels voor de diagnose van hypertensie gemeten met ABM volgens de ESH [8].

24-uurs gemiddelde	≥ 130/80mmHg
Gemiddelde dagwaarde	≥ 135/85mmHg
Gemiddelde nachtwaarde	≥ 120/70mmHg

3.4 Data analyse

De data analyse werd uitgevoerd met behulp van het statistisch software programma SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). De continue variabelen, waaronder de continue conventionele metingen en de continue daggemiddelden ABM, worden weergegeven als gemiddelden en standaard deviaties (SD). Om de verschillende groepen te vergelijken werd de gepaarde Student's t-test gebruikt. In de volledige populatie werd een vergelijking gemaakt tussen de gemiddelde conventionele metingen en de daggemiddelden ABM. Hierna werd de populatie opgesplitst in vier subgroepen, weergegeven in Tabel 6. Na deze analyse werd de totale studiepopulatie handmatig opgesplitst in patiënten die bij aanvang van de studie reeds antihypertensiva innamen en patiënten die geen antihypertensiva

innamen. De samenstelling van deze laatste groep (n=40) werd nauwkeurig beschreven. Vervolgens werd beschrijvend weergegeven wat de wijzigingen waren in het medicamenteus beleid.

3.5 Verschillende masterproeven

Uit de gegevens van de artsenenquêtes, de patiëntenenquêtes, de gegevens van thuismetingen, conventionele metingen en ABM gegevens, werden vier onderzoeksvragen gedistilleerd. Naast deze masterproef, kan meer informatie over het onderwerp gevonden worden bij volgende onderzoekers.

- Diethard Van Gampelaere: “Thuismetingen: een illusie armer?”. Onderzoeksopzet hier is het bestuderen hoe het opsporen en de behandeling van hypertensie in de praktijk werkelijk wordt aangepakt. Via een enquête bij huisartsen tracht men te achterhalen in welke mate de Domus Medica richtlijn nagestreefd wordt.

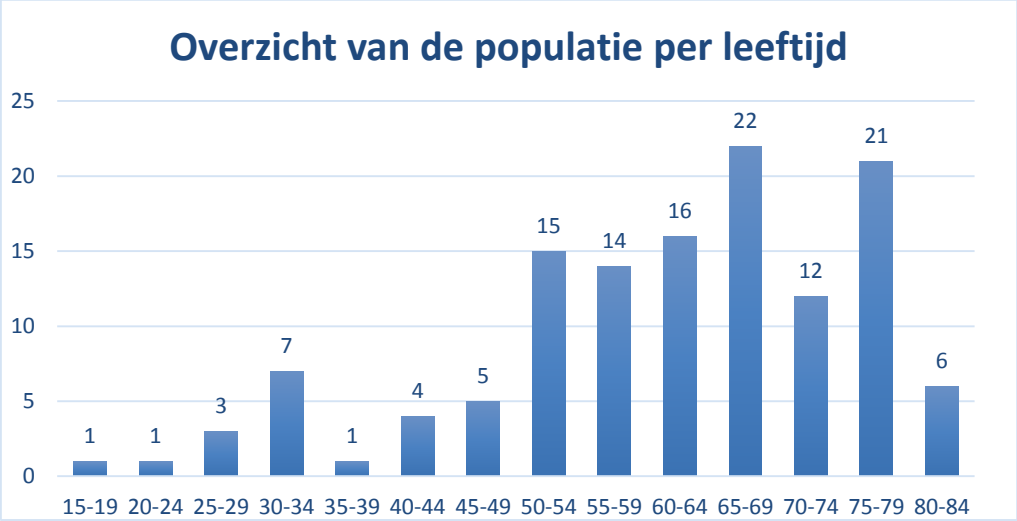
- Joost Devriese: “De haalbaarheid van 24-uurs bloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk”. Deze masterproef tracht via enquêtes te achterhalen of ABM in de eerste lijn haalbaar is voor patiënt en arts.

- Steffi Vandenameele: “24-uurs bloeddrukmeting in de eerste lijn: correlatie met conventionele metingen en effect op beleid”. In dit onderzoek wordt ook de diagnostische relatie tussen de conventionele metingen en de ABM resultaten onderzocht. Deze masterproef legt de focus op de populatie die reeds antihypertensiva inneemt bij aanvang van ABM, en bekijkt dan ook wat de invloed van de ABM is op therapeutisch vlak.

4. RESULTATEN

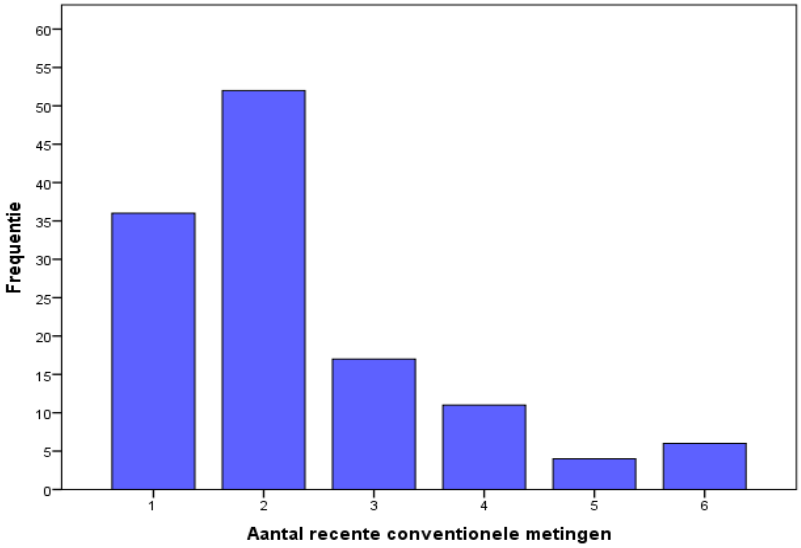
4.1 Populatiegegevens

In totaal namen 128 patiënten uit vier verschillende praktijken deel aan de studie. 69 hiervan zijn vrouwen, 59 hiervan zijn mannen. De verdeling volgens leeftijd wordt weergegeven in Figuur 2.



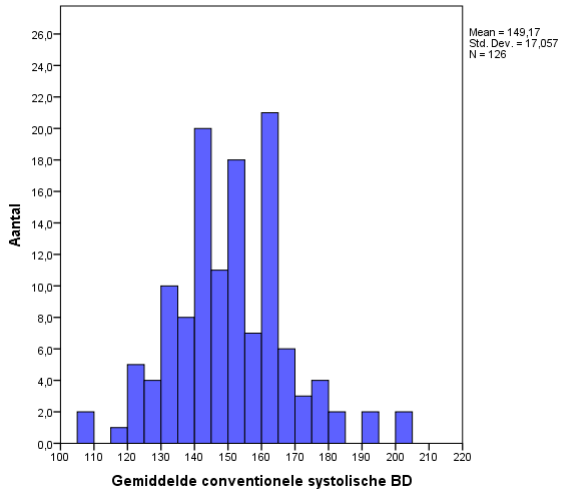
Figuur 2. Voorstelling samenstelling populatie volgens leeftijd

Bij 126 van de 128 deelnemers werden ook conventionele metingen tijdens de 6 maanden voorafgaand aan de ABM geregistreerd. Gemiddeld werden 2,31 conventionele bloeddrukken gemeten, met een maximum aan 6 verschillende metingen en een minimum aan 1 conventionele bloeddrukmeting per persoon. Een grafische voorstelling van het aantal conventionele metingen per patiënt wordt weergegeven in Figuur 3 3.

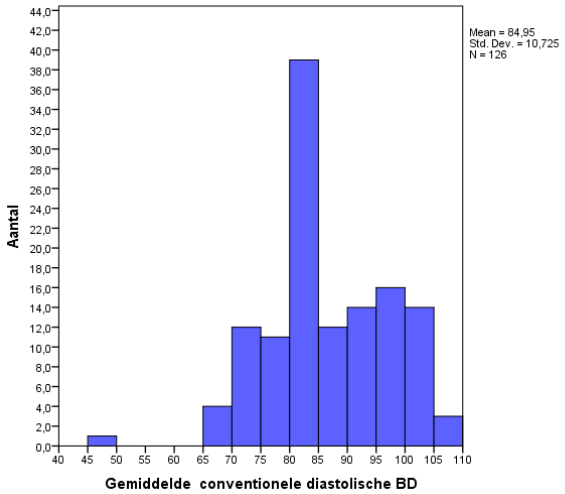


Figuur 3. Weergave van aantal conventionele metingen gedurende 6 maanden per patiënt voorafgaand aan ABM.

De volgende figuren geven een overzicht van de gemiddelde systolische bloeddrukken via conventionele meting (Figuur 4) en van de diastolische bloeddrukken na conventionele meting (Figuur 5) in de populatie. Door onvolledigheden bij de registraties zijn de populaties niet volledig.



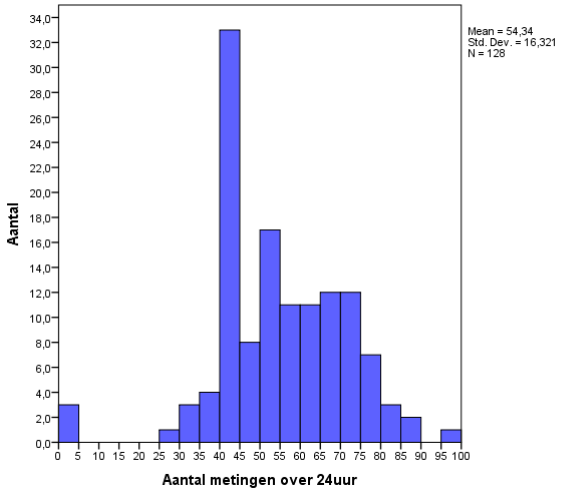
Figuur 4. Gemiddelde systolische BD na conventionele meting



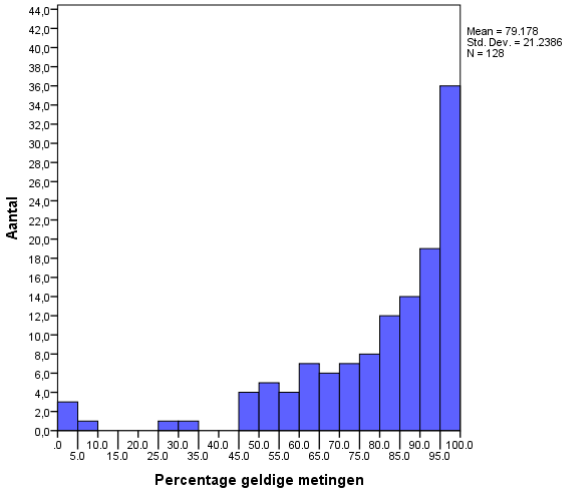
Figuur 5. Gemiddelde diastolische BD conventioneel

4.2 ABM gegevens in de totale populatie

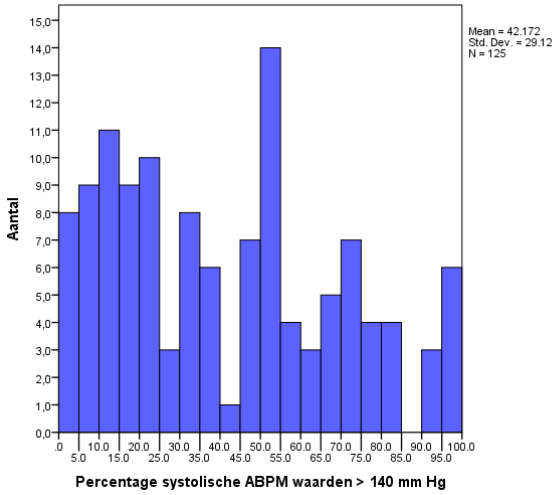
Tijdens de ABM werden gemiddeld 54,34 bloeddrukken geregistreerd bij 128 personen. De ABM bevatte gemiddeld 79,18% geldige waarden. 96 personen (75% van de populatie) hadden meer dan 70% geldige metingen en 55 personen hadden meer dan 90% geldige metingen. Resultaten van beide registraties worden grafisch weergegeven in Figuur 6 en Figuur 7. Figuur 8 geeft de bloeddruk *load* weer na ABM. Hiervan wordt in totaal 125 keer registratie gedaan en de gemiddelde *load* bedraagt 42,17%.



Figuur 6. Het aantal bloeddrukregistraties gedurende 24u ABM.

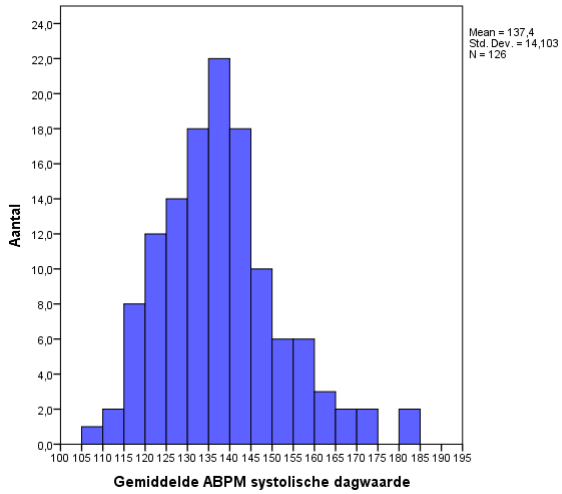


Figuur 7. Het percentage geldige bloeddrukmetingen gedurende 24 uur ABM.

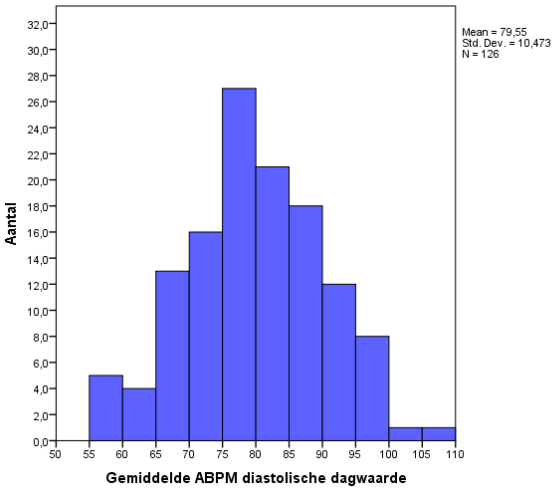


Figuur 8. Bloeddruk load.

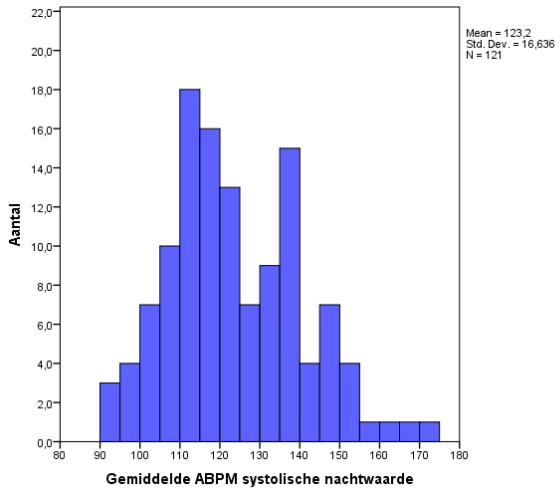
Volgende figuren geven een overzicht van enkele belangrijke parameters in de volledige populatie (n=128): het systolische daggemiddelde na ABM (Figuur 9), het diastolische daggemiddelde na ABM (Figuur 10), het systolische nachtgemiddelde na ABM (**Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**) en het diastolische nachtgemiddelde na ABM (Figuur 12 11). In geen van deze histogrammen zijn alle gegevens ingesloten omwille van onzorgvuldige of ontbrekende registraties.



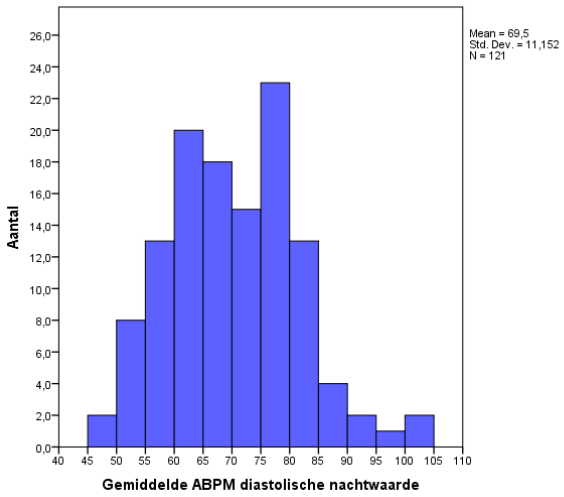
Figuur 9. Gemiddelde systolische dagwaarde na ABM.



Figuur 10. Gemiddelde diastolische dagwaarde na ABM.



Figuur 11. Gemiddelde systolische nachtwaarde na ABM.



Figuur 12 11. Gemiddelde diastolische nachtwaarde na ABM.

4.3 Statistisch significant verschil in volledige populatie tussen de systolische en diastolische conventionele bloeddruk en ABM

De totale populatie bedraagt 128 personen waarvan de meetwaarden in bovenstaande figuren zijn samengevat. Na inspectie van de conventionele bloeddrukmetingen in deze algemene populatie, valt het op dat er zich vier sterk afwijkende waarden tussen de metingen bevinden (Figuur 4). Het gaat om twee patiënten met een systolische bloeddruk van 200 mmHg en twee patiënten met een systolische bloeddruk van 105 mmHg. Na handmatig verwijderen van deze 'uitschieters' bekomen we een nieuwe totale populatie van 124 patiënten in de plaats van 128.

In een eerste statistische analyse op deze groep van 124 patiënten werden volgende variabelen bepaald: de gemiddelde systolische en diastolische conventionele bloeddruk en het systolische en diastolische daggemiddelde na ABM. Het verschil tussen de systolische ABM-waarden en de systolische conventionele meting in deze groep is significant ($p < 0{,}001$) (Tabel 4). De populatie bedraagt uiteindelijk 120 patiënten, aangezien in de registraties 4 waarden ontbreken bij een van de noodzakelijke variabelen.

Tabel *5* toont de statistische toets die volgende hypothese bevestigt: de conventionele meting van de diastolische bloeddruk verschilt van het diastolische daggemiddelde van de ABM, en dit onder het significantieniveau 0,001 ($p < 0{,}001$).

Tabel 4. Verschil tussen de gemiddelde conventionele systolische bloeddruk en het systolisch daggemiddelde na ABM in de volledige populatie zonder 4 uitschieters (n = 120). Bovenaan staan de gemiddelde waarden, daaronder staan de correlaties, onderaan staat het resultaat van de gepaarde Student's-t-Test.

	Gemiddelde	Aantal	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout
Gemiddelde conventionele syst BD	149,010	120	15,213	1,389
Gemiddelde dag ABM syst BD	136,980	120	15,138	1,382

	Aantal	Correlatie	Significantie
Gemiddelde conventionele syst BD & gemiddelde dag ABM syst BD	120	0,373	0,0001

	Gepaarde verschillen					t	df	Significantie
	Gemiddelde	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout	95%-BI Onderste	95%-BI Bovenste			
Gemiddelde conventionele syst BD - Gemiddelde dag ABM syst BD	12,025	17,000	1,552	8,952	15,098	7,749	119	0,0001

Tabel 5. Verschil tussen de gemiddelde conventionele diastolische bloeddruk en het diastolisch daggemiddelde na ABM in de volledige populatie zonder 4 uitschieters (n = 120). Bovenaan staan de gemiddelde waarden, daaronder staan de correlaties, onderaan staat het resultaat van de gepaarde Student's-t-Test.

	Gemiddelde	Aantal	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout
Gemiddelde conventionele diast BD	85,630	120	10,117	0,924
Gemiddelde dag ABM diast BD	79,920	120	10,226	0,933

	Aantal	Correlatie	Significantie
Gemiddelde conventionele diast BD - Gemiddelde dag ABM diast BD	120	0,394	0,0001

	Gepaarde verschillen					t	df	Significantie
	Gemiddelde	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout	95%-BI Onderste	95%-BI Bovenste			
Gemiddelde conventionele diast BD - Gemiddelde dag ABM diast BD	5,708	11,194	1,022	3,685	7,732	5,586	119	0,0001

We voerden dezelfde statistische analyse ook uit op de volledige populatie zonder exclusie van de vier afwijkende waarden (n=124), en bekwamen voor zowel de systolische als diastolische waarden een significant verschil tussen de conventionele bloeddrukmeting en de ABM bloeddrukken overdag ($p < 0,001$). Voor deze resultaten wordt verwezen naar de tabellen in bijlage 7.

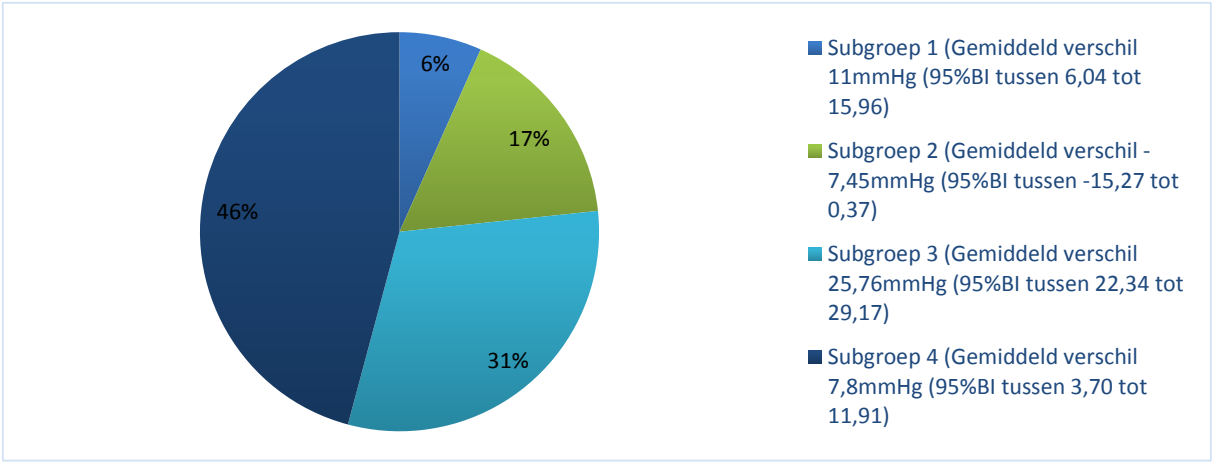
De statistiek werd ook herhaald op een populatie 40- tot 80- jarigen. Dit exclusiecriterium uit het protocol werd niet strikt gevolgd bij het rekruteren van deelnemers omwille van bovengenoemde redenen. Deze populatie van 108 personen miste nog 3 registraties van noodzakelijke variabelen (n=105). Ook in deze populatie was het verschil tussen de conventionele bloeddrukken en de ABM dagwaarden significant, zowel in de systolische als diastolische reeks ($p < 0.001$). Ook van deze analyse zijn de resultaten te vinden in bijlage 7.

4.4 Analyse op vier subgroepen in de volledige populatie

We splitsten de volledige populatie op in subgroepen zoals weergegeven in Tabel 6. De verdeling van de subgroepen wordt grafisch weergegeven in Figuur 13. De eerste subgroep (n=8) bestond uit patiënten met normale conventionele bloeddrukmeting (<140 mmHg) en een verhoogde systolische dagwaarde na ABM (>135 mmHg), de zogenaamde 'gemaskeerde' hypertensie. Door de beperkte omvang van de groep kon hierop geen betrouwbare statistische analyse worden uitgevoerd.

Tabel 6. Overzicht vier subgroepen

	Conventionele bloeddruk (systolisch)	Gemiddelde BD dag ABM (systolisch)
Subgroep 1	< 140 mmHg	> 135 mmHg
Subgroep 2	< 140 mmHg	≤ 135 mmHg
Subgroep 3	≥ 140 mmHg	≤ 135 mmHg
Subgroep 4	≥ 140 mmHg	> 135 mmHg



Figuur 13. Overzicht van de totale populatie (n = 120) in subgroepen

In subgroep 2 (n=20) werden de patiënten met een normale conventionele bloeddrukmeting (<140 mmHg) vergeleken met patiënten met een normale systolische bloeddruk overdag na ABM (≤135 mmHg). Voor deze groep was er geen significant verschil tussen de conventionele bloeddrukmeting en de ABM in de systolische waarde.

In subgroep 3 werden de patiënten ondergebracht met een verhoogde conventioneel gemeten bloeddruk (≥140 mmHg) en een normaal daggemiddelde wat betreft de systolische bloeddruk na ABM (≤135 mmHg). Deze groep bevat 37 patiënten en dit zijn de patiënten met wittejashypertensie. Een statistische toets voor deze subgroep onder significantieniveau 0,001 kon aantonen dat er een significant verschil ($p < 0,001$) bestaat tussen de gemiddelde systolische bloeddrukken, bekomen na ABM en conventionele metingen (Tabel 7).

Voor de analyse van de laatste subgroep (n = 55) focussen we ons op de patiënten met verhoogde conventionele systolische bloeddruk (≥140 mmHg) en verhoogd systolisch daggemiddelde na ABM (>135 mmHg). Ook voor deze subgroep kon de statistische analyse een significant verschil aantonen tussen de 2 variabelen ($p < 0,001$). Resultaten worden weergegeven in Tabel 8.

Tabel 7. Verschil tussen de gemiddelde conventionele systolisch bloeddruk en het systolisch daggemiddelde na ABM in subgroep 3 (n = 37). Bovenaan staan de gemiddelde waarden, daaronder staan de correlaties, onderaan staat het resultaat van de gepaarde Student's-t-Test.

	Gemiddelde	Aantal	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout
Gemiddelde conventionele syst BD	153,510	37	11,561	1,901
Gemiddelde dag ABM syst BD	127,760	37	5,398	0,887

	Aantal	Correlatie	Significantie
Gemiddelde conventionele syst BD & Gemiddelde dag ABM syst BD	37	0,464	0,004

	Gepaarde verschillen							
				95%-BI				
	Gemiddelde	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout	Onderste	Bovenste	t	df	Significantie
Gemiddelde conventionele syst BD - Gemiddelde dag ABM syst BD	25,757	10,240	1,683	22,343	29,171	15,300	36	0,0001

Tabel 8. Verschil tussen de gemiddelde conventionele systolische bloeddruk en het systolisch daggemiddelde na ABM in subgroep 4 (n = 55). Bovenaan staan de gemiddelde waarden, daaronder staan de correlaties, onderaan staat het resultaat van de gepaarde Student's-t-Test.

	Gemiddelde	Aantal	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout
Gemiddelde conventionele syst BD	155,870	55	12,085	1,629
Gemiddelde dag ABM syst BD	148,070	55	11,449	1,544

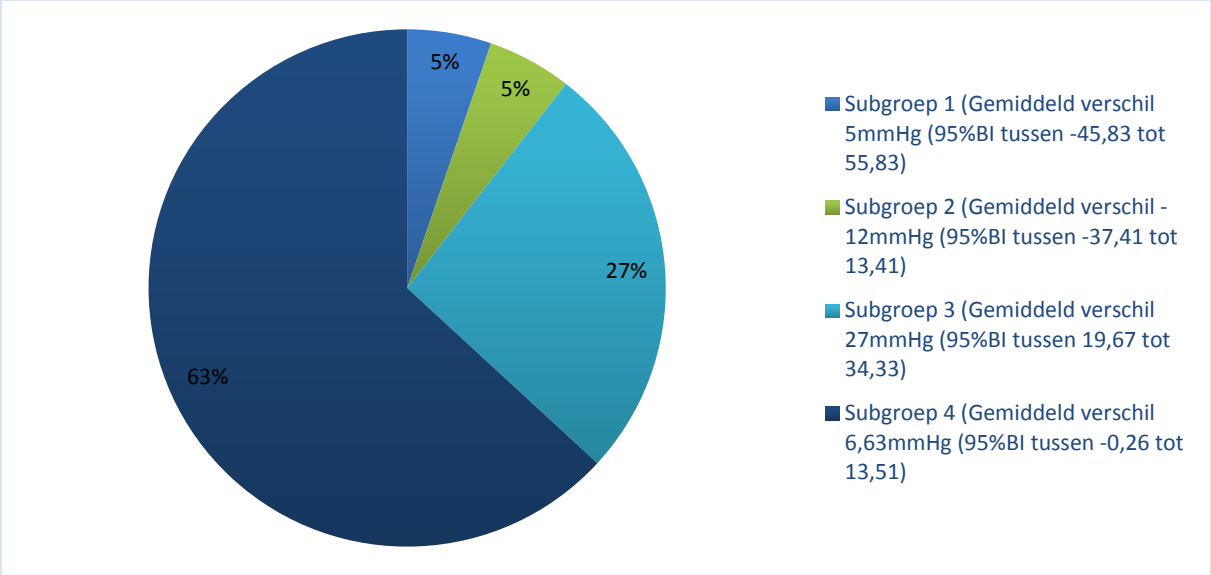
	Aantal	Correlatie	Significantie
Gemiddelde conventionele syst BD & Gemiddelde dag ABM syst BD	55	0,168	0,219

	Gepaarde verschillen							
				95%-BI				
	Gemiddelde	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout	Onderste	Bovenste	t	df	Significantie
Gemiddelde conventionele syst BD - Gemiddelde dag ABM syst BD	7,800	15,183	2,047	3,695	11,905	3,810	54	0,0001

4.5 De populatie zonder antihypertensiva

Voor dit onderzoek wilden we specifiek de focus leggen op patiënten die bij aanvang van de 24-uursmonitoring geen antihypertensiva namen. De patiënten werden dus geselecteerd om deel te nemen aan de studie omwille van verschillende redenen: verhoogde thuismetingen, verhoogde conventionele bloeddrukmeting in de praktijk of tijdens huisbezoek, specifieke symptomen of speciale interesse voor de studie. Handmatig werd uit de totale populatie dat deel van de groep verwijderd dat reeds antihypertensiva innam bij inclusie in de studie. Voor de bespreking van de resultaten van deze subpopulatie wordt verwezen naar de masterproef van Steffi Vandenameele.

Na uitdunning van de populatie tot de groep patiënten zonder antihypertensiva werd opnieuw dezelfde opsplitsing gemaakt in vier subgroepen volgens Tabel 6. Door onzorgvuldige registraties ontbreken opnieuw bij 2 deelnemers noodzakelijke waarden, waardoor de populatie niet volledig lijkt (n=38). In Figuur 14 wordt deze opsplitsing weergegeven, samen met de gemiddelde verschillen tussen conventionele en ABM waarden en hun betrouwbaarheidsintervallen.

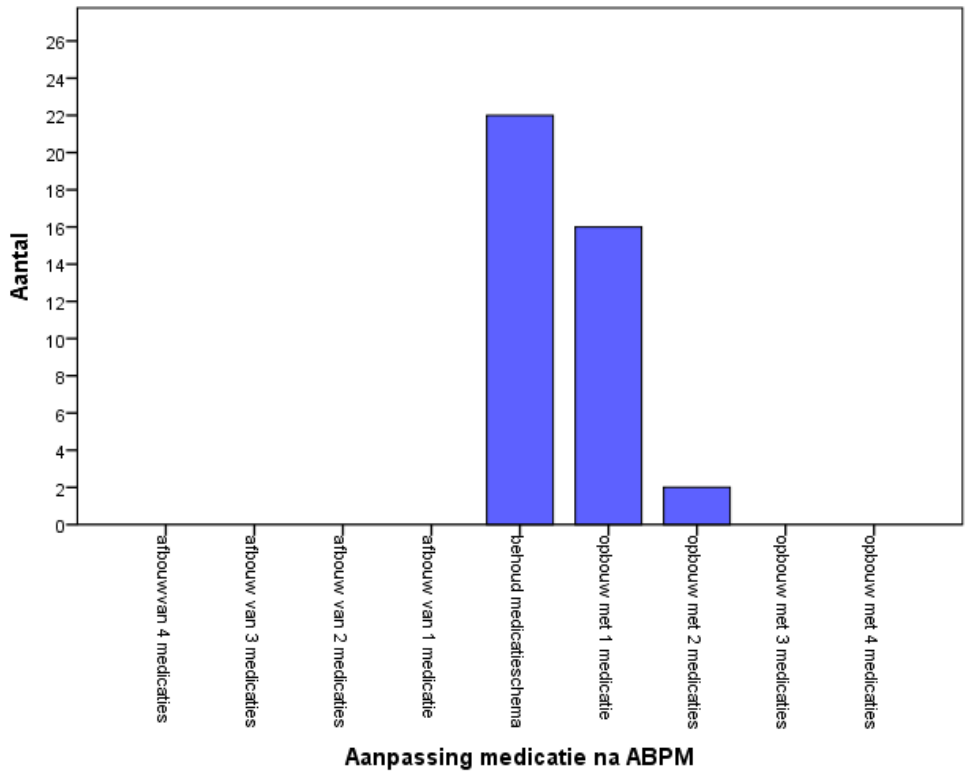


Figuur 14. Overzicht van de populatie zonder antihypertensiva (n=40) in subgroepen.

Subgroep 1 en 2 zijn patiënten met een normale conventionele bloeddrukmeting en bevatten elk slechts 2 patiënten of 5,26% van de populatie. Subgroep 3 bevat de patiënten met wittejashypertensie en bestaat uit 10 deelnemers of 26,32% van de populatie. Ook deze groep was te beperkt om verdere analyse mee te verrichten, aangezien het betrouwbaarheidsinterval te groot werd om conclusies uit te kunnen trekken. Subgroep 4 bevat 24 patiënten of 63,16% die echte hypertensie hebben.

4.6 Wijzigingen in medicamenteus beleid

Tenslotte werd een analyse gemaakt van de wijziging in medicamenteus beleid na ABM. Via een code werd genoteerd of er medicatie werd opgestart en welke klasse van antihypertensiva dit was. Op een totaal van 40 registraties bleef bij 22 patiënten na ABM het huidige – blanco – medicatieschema wat betreft antihypertensiva behouden. 16 patiënten verhoogden hun medicatieschema door 1 antihypertensivum op te starten. Slechts 2 personen dreven hun dosis 'twee keer' op door tegelijk 2 verschillende bloeddrukverlagende medicatieklassen op te starten. Figuur 12 geeft deze resultaten grafisch weer.



Figuur 12. Histogram van de evolutie van antihypertensiva na ABM.

5. DISCUSSIE

5.1 Studie-opzet

5.1.1 Populatiesamenstelling

Selectie van de populatie gebeurde op uniforme wijze in de vier praktijken. In- en exclusiecriteria werden vooral op basis van onderling overleg bepaald. Zo was de beslissing om patiënten te excluderen die geen normale dag shift hadden, ernstig ziek waren of een hinderlijke verstandelijke beperking hadden weloverwogen en niet gebaseerd op specifieke literatuurgegevens. Ook het leeftijdscriterium tussen 40-80 jaar werd beslist na onderling overleg. Zwangere vrouwen werden niet toegelaten tot de studie omwille van ethische redenen en de beperkte data van ABM bij obese patiënten en zwangere vrouwen [8]. Aangezien de studie deel uitmaakt van de *good practice* van de huisartspraktijk werden ook patiënten toegelaten die niet aan het leeftijdscriterium voldeden, of meer geselecteerd werden op basis van hypotensieve episoden of specifieke interesse. Zoals de Europese richtlijnen aanbevelen werden patiënten met voorkamerfibrillatie niet geweigerd uit de studie [8]. Door deze manier van includeren krijgen we noodgedwongen te maken met selectie bias, waar rekening mee gehouden moet worden bij het analyseren van de resultaten.

5.1.2 Registratie van de gegevens

Niet alle geregistreerde metingen bleken bruikbaar voor verdere analyse. Zo werd vooral gewerkt met de gemiddelde bloeddrukwaarde overdag, aangezien de definitie van wittejashypertensie volgens de Europese richtlijnen gebaseerd is op een verhoogde conventionele meting met normale dag-ABM bij een onbehandelde patiënt [6,12]. Nochtans blijkt de nachtelijke bloeddruk superieur om het cardiovasculair risicoprofiel te voorspellen en daarom doet de ESH een voorstel om een nieuwe definitie op te stellen [8]. Hoewel het dus onlogisch lijkt om de nacht te excluderen uit de beschouwingen, is er voor ons onvoldoende literatuur ter beschikking om ook het beleid te baseren op nachtelijke bloeddrukwaarden. Voor dit onderzoek viel deze meting dus weg uit de interpretaties. Ook om die reden werd het totale ABM-gemiddelde niet geregistreerd.

Ondanks het beperkte bewijs van klinische relevantie van de bloeddruk *load* en de negatieve adviezen van de ESH, werd deze index wel geregistreerd omdat hij toch belangrijke informatie geeft bij een sterk variërend ABM dagprofiel. Zo was de gemiddelde *load* 42,17% bij een totaal van 125 registraties. Er is echter geen bewijs geleverd over de prognostische waarde van deze parameter, en daarom werden er verder geen analyses mee gedaan of werd het beleid hier niet op gebaseerd.

5.1.3 Verwerking van gegevens

Alvorens de gemiddelde bloeddrukwaarden te registreren vond er geen verwerking van de bloeddrukmetingen plaats. Dit wil zeggen dat extreme waarden niet verwijderd werden, en dat uiteindelijk alle individuele bloeddrukmetingen meetellen voor de gemiddelden. Hiervoor worden de Europese richtlijnen gevolgd die verwerking van de gemiddelde ABM waarde en de dag- en nachtgemiddelden afraden. Zij bevelen aan te wachten tot meer objectieve criteria voorhanden zijn om een universeel acceptabele verwerkingsprocedure te ontwikkelen. In tussentijd raden zij aan om enkel fysiologisch onmogelijke metingen te verwijderen, en nog eerder een nieuwe ABM te doen bij excessieve artefacten dan metingen gewoon te deleten [8].

Ook bij overgang van nacht naar dag en omgekeerd werden geen metingen weggelaten, alsook de metingen tijdens de eerste uren van de ABM. Het is bekend dat deze metingen soms worden uitgesloten bij de berekening van het gemiddelde omdat zij het wittejaseffect kunnen reflecteren van de patiënt en niet de bloeddruk tijdens dagelijkse activiteiten [8]. Toch werden onvoldoende duidelijke richtlijnen hieromtrent gevonden, en kozen we ervoor zoveel mogelijk individuele metingen te behouden.

5.2 Analyse van de metingen

5.2.1 Totale populatie

Analyses op de volledige populatie gebeurde onder verschillende vormen. Zo werd de populatie zonder exclusie van leeftijd geanalyseerd (n = 124), de populatie tussen 40 en 80 jaar (n = 105) en de populatie zonder exclusie van leeftijd met uitsluiting van 4 personen met een conventionele bloeddruk van 200 mmHg of 105 mmHg systolisch (n = 120). Bij elk van deze analyses verschilde zowel de systolische als diastolische conventionele bloeddrukmeting significant van het daggemiddelde in de ABM. Dit bewijst de belangrijke diagnostische rol van de ABM in een heterogene populatie.

5.2.2 Opslitsen in subgroepen

Om het diagnostisch belang aan te tonen van de ABM bij specifieke situaties, werd de totale populatie opgesplitst in groepen. Subgroep 1 bevat de patiënten met gemaskeerde hypertensie en telt 8 patiënten of 6,67% van de populatie. In de literatuur vinden we hiervoor een variërende prevalentie gaande van 8 tot 20% en zelfs tot 50% [10]. Subgroep 3 bevat de patiënten met wittejashypertensie en bestaat uit 37 patiënten of 30,83%. Dit klopt met de prevalentie van

wittejashypertensie volgens Vlaamse (25%) en Amerikaanse richtlijnen (20-25%) [2,7]. Subgroep 2 (n = 20) en subgroep 4 (n = 55) bevatten respectievelijk 16,66% en 45,83% van de populatie. In subgroep 2 zijn de patiënten in zowel conventionele als ABM normotensief, in subgroep 4 zijn de patiënten in beide metingen hypertensief.

5.2.3 Resultaat na opsplitsing in subgroepen

Na selectie van de patiënten met wittejashypertensie (subgroep 3) kon ook een statistisch significant verschil aangetoond worden in de conventionele bloeddruk vergeleken met het daggemiddelde na ABM. Deze analyse gebeurde enkel in de systolische waarde. In subgroep 2 kon logischerwijs geen significant verschil aangetoond worden tussen de twee meetmethodes. Een belangrijke vondst was echter wel het statistisch significant verschil tussen de conventionele meting en de ABM in subgroep 4, die bestaat uit patiënten met echte hypertensie. In subgroep 1 (gemaskeerde hypertensie) werd geen analyse gedaan omwille van de kleine populatie. We kunnen besluiten dat we ook na opsplitsing in subgroepen tot een belangrijke diagnostische rol komen voor de ABM. Dit gaat over zowel patiënten met antihypertensiva als zonder antihypertensiva.

5.2.4 Analyse van de patiënten zonder antihypertensiva

Wanneer we onze focus verleggen en enkel de patiënten bekijken die geen bloeddrukverlagende middelen innemen, komen we tot veel kleinere groepen. Nog meer dan de totale populatie werden deze patiënten geselecteerd op basis van verhoogde conventionele metingen, en dit kan men zien aan de opdeling in subgroepen. Subgroep 1 en 2 bevatten elk slechts 2 patiënten (5,26%) en statistische analyse hier is dus onmogelijk. Subgroep 3 (n = 10) bevat opnieuw de patiënten met wittejashypertensie en bevat 26,32% van de populatie, wat opnieuw overeenkomt met de prevalenties uit de literatuur [2,7]. De patiënten met échte hypertensie situeren zich in subgroep 4, bestaande uit 24 patiënten of 63,16%. Omwille van te kleine groepen werd ook hier geen verdere statistiek uitgevoerd.

5.2.5 Slechte en ontbrekende resultaten

Gemiddeld werden gedurende 24 uur 54,34 bloeddrukmetingen geregistreerd bij 128 personen. De ABM bevat gemiddeld 79,18% geldige waarden. 96 personen hebben meer dan 70% geldige metingen en 55 van de 128 hebben zelfs tot meer dan 90% geldige metingen. Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn in de literatuur om de kwaliteit van een ABM op te beoordelen, raadt de ESH aan om toch minstens 70% geldige resultaten als richtlijn te houden om een ABM als geldig te

beschouwen. In dit onderzoek scoorde dus 75% van de populatie meer dan 70% geldige metingen. 24-uursmonitoring met hoog percentage ongeldige metingen werden niet verworpen uit het onderzoek, maar werden verder niet gebruikt om medicatieaanpassingen op te baseren.

5.3 Invloed op behandeling

Van de 40 patiënten zonder antihypertensiva – ongeacht de subgroep – behouden 22 personen of 55% hun huidige medicatie namelijk geen antihypertensiva. 16 patiënten worden opgestart met 1 klasse van antihypertensiva en zelfs 2 patiënten worden met 2 klasses tegelijk opgestart. Conclusies over de rechtstreekse invloed van de ABM op het medicamenteus beleid kunnen hier echter niet gemaakt worden worden, aangezien dit tot een simplificatie van de problematiek zou leiden. Medicatiewijzigingen werden immers niet op een gestandaardiseerde manier doorgevoerd, en vaak beslist op basis van het volledig cardiovasculair risicoprofiel en de situatie in de huisartsenpraktijk van toepassing.

5.4 Sterktes en zwaktes

De sterktes van deze studie zijn vooreerst de combinatie van vier verschillende huisartsenpraktijken in Vlaanderen. Hierdoor bereiken we een heterogene populatie met veel beschikbare data. Bovendien is er veel recente literatuur beschikbaar en kunnen we ons baseren op adequate en recente richtlijnen. Daarnaast is ons studie-opzet, een prospectief onderzoek, een meerwaarde gebleken. De zwaktes in onze studies zijn ons protocol en de onzorgvuldigheden die optraden door met vier verschillende onderzoekers te werken. Daardoor waren er ook relatief veel ontbrekende registraties en slechte resultaten. Voor de populatiesamenstelling kregen we te maken met selectie bias. Bovendien was er een kleine studiepopulatie en zijn reeds grotere studies gebeurd met een groter aantal patiënten om deze resultaten aan te tonen of te nuanceren. Mogelijks was er ook een simplificatie van de problematiek door het totale cardiovasculaire risicoprofiel buiten beschouwing te laten door enkel te focussen op arteriële hypertensie.

6. BESLUIT

Uit dit onderzoek blijkt dat het mogelijk is om met een 24-uursbloeddrukmeting wittejashypertensie met zekerheid te ontdekken. Zowel in een heterogene populatie als in een populatie zonder antihypertensiva of eerdere diagnose van hypertensie, bekomen we met de 24-uursbloeddrukmeting een betrouwbare prevalentie die overeenstemt met gegevens die we vinden in de literatuur. Ook wanneer we louter kijken naar de bloeddrukmeting op zich, zonder te focussen op het opsporen van wittejashypertensie, bekomen we significante verschillen tussen de conventionele bloeddrukmetingen en de gemiddelde bloeddrukken overdag gemeten met ABM. Mijns inziens lijkt de 24-uursbloeddrukmeter een zeer waardevol onderzoek met toegevoegde waarde in de eerstelijnsgeneeskunde.

Het is nu aan andere onderzoekers om aan te tonen of het onderzoek ook haalbaar blijkt in de huisartsenpraktijk, zowel voor arts als voor patiënt, en wat de invloed van deze meetmethode is op medicatiebeleid en opvolging van wittejashypertensie. Er is ook nood aan studies die de huidige diagnostiek van hypertensie bij de Vlaamse huisarts in kaart brengen. Hiervoor verwijs ik naar de masterproeven van eerder genoemde collegae. Na veelvuldige internationale adviezen en ook deze bevestiging van de ABM als waardevol instrument, is er mogelijk nood aan een herziening van de huidige Vlaamse richtlijnen en de terugbetalingsregels van ambulante bloeddrukmonitoring. Verdere studies met grotere populaties die het nut van ABM bevestigen zullen hiervoor moeten volgen.

7. REFERENTIES

1. Van der Heyden J, Charafeddine R. Gezondheidsenquête 2013. Rapport 1: Gezondheid & Welzijn. Samenvatting van de onderzoeksresultaten D/2014/2505/52 – intern referentienummer: PHS Report 2014-030.
2. De Cort P, Christiaens T, Philips H, Goossens M, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. Huisarts Nu 2009; 340-361.
3. De aanpak van arteriële hypertensie. Praktische aanbevelingen. Belgisch Hypertensie Comité, juni 2007.
4. O'Brien E. 24-h ambulatory blood pressure measurement in clinical practice and research: a critical review of a technique in need of implementation. J Intern Med 2011; 269: 478-495.
5. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. Circulation 2007; 24: 2145-2152.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-1187.
7. Pickering TG,Hall JE, Appel LA, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 2005; 45: 142-161.
8. O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2013, 31: 1731-1768.
9. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, Grassi G. Long-Term Prognostic Value of White Coat Hypertension. An insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. Hypertension 2013; 62: 168-174.
10. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinaya N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. J Hypertens 2008; 26: 1715-1725.
11. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, Boggia J, Johansson JK, Ohkubo T, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA on behalf of the International Database on Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension. Hypertension 2014; 63: 675-682.
12. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Maillon JM, Mancia G et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 2003; 21: 821-848.
13. JCS Joint Working Group. Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (JC 2010). Circ J 2012; 76: 508-519.
14. Schell K, Bradhley E, Bucher L, Seckel M, Lyons D, Wakai S, et al. Clinical comparison of automatic, noninvasive measurements of blood pressure in the forearm and upper arm. Am J Crit Care 2005; 14:232-241.
15. Parati G, Omboni S, Palatini P, Rizzoni D, Bilo G, Valentini M, et al. Italian Society of Hypertension guidelines for conventional and automated blood pressure measurement in the office, at home and over 24h. High Blood Press Cardiovasc Prev 2008; 15: 283-310.
16. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, et al. Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). Hypertens Res 2009; 32: 3 -107.
17. Alessi A, Brandao AA, Pierin A, Feitosa AM, Machado CA, de Moraes Forjaz CL, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensao; Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV

Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HPBM. Arq Bras Cardiol 2005; 85 (Suppl 2): 1-18.
18. Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Khan NA, Grover SA, Hacham DG, et al. The 2011 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for the Management of Hypertension: Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk and Therapy. Can J Cardiol 2011; 27: 415-433.
19. Seedat YK, Rayner BL. Southern African Hypertension Society. South African Hypertension Guideline. S Afr Med J 2012; 102: 57-83.
20. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, et al., Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. Blood Press Monit 2010; 15: 23-38.
21. Head GA, McGrath BP, Mihailidou AS, Nelson MR, Schlaich MP, Stowasser M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. J Hypertens 2012; 30: 253-266.
22. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Reboldi G. Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. Hypertension 2007; 49: 777-783.
23. De Cort P. Normaalwaarden van 24-uurs ambulante bloeddrukmonitoring. Minerva online 28/02/2011.
24. Sega R, Facchetti R, Bombelli M. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood presuure in the general population. Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. Circulation 2005; 111: 1777-1783.
25. Head GL, Mihailidou AS, Duggan KA, et al. Ambulatory Blood Pressure Working Group of the High Blood Pressure Research Council of Australia. 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.
26. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. BMJ 2011; 342: d3621.
27. Philips H, Koeck P. Opvolgrapport Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. Domus Medica 2013.
28. NHG-standaard. Cardiovasculair risicomanagement (tweede herziening). Huisarts Wet 2012; 55: 14-28.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127; 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127.
30. Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 878-885.
31. Celis H, Staessen J, Thijs L, Buntinx F, et al. Cardiovasculair risico bij patiënten met wittejashypertensie en constante hypertensie. Een vergelijkend onderzoek. Huisarts Nu 2004; 33: 281-286.
32. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of nighttime blood pressure. Hypertension 2011; 57: 3-10.
33. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. N Engl J Med 2006; 354: 2368-2374.
34. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 2407-2415.
35. Seuntjens L, Van Riet V, De Jongh S, Jonckers E. De ambulante 24 uurs bloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk. Resultaten van een evaluatieonderzoek. Huisarts Nu 2006; 35: 450-455.
36. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. J Hum Hypertens 2005; 19: 801-807.
37. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M , Heneghan C, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modeling study. Lancet 2011; 378: 1219-1230.
38. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, de Swiet M, Mee F. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. BMJ 2000; 320: 1128-1134.

8. BIJLAGEN

Bijlage 1: Protocol ingediend voor Commissie Medische Ethiek KU Leuven

In deze studie willen wij patiënten onderwerpen aan een 24-uurs bloeddrukmeting en deze waarden vergelijken met de bloeddrukmetingen 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. Een derde arts 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. Een vierde arts zal de haalbaarheid van deze meetmethode bij zowel arts als patiënt in kaart brengen. Ons onderzoek maakt deel uit van de dagdagelijkse praktijk. Als HAIO selecteren we samen met de praktijkopleider diverse patiënten: patiënten vanaf 40 jaar worden toegelaten tot de studie, 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 kunnen gebruikt worden. Een patiënt die voldoet aan de in- en exclusiecriteria wordt mondeling geïnformeerd over de studie. Er wordt ook een informatieve folder meegegeven. De praktijkopleider of GMD-houdende arts wordt erbij geroepen in hetzelfde consult: deze vraagt aan de patiënt of hij al dan niet wil deelnemen aan het onderzoek.

Bij opstart van het onderzoek leggen we een consultatie van een half uur vast. Daarin worden vragen beantwoord die de patiënt nog heeft na het lezen van de informatieve folder. De werking van het apparaat wordt uitgelegd: registratie gebeurt overdag om de 20 minuten, ’s nachts om het uur. Er wordt eveneens op mogelijke technische problemen geanticipeerd, en een telefoonnummer wordt meegegeven. De bloeddruk wordt op de klassieke manier gemeten en genoteerd in het registratiedocument, alsook het geslacht en geboortejaar van de patiënt, de eventueel gekende gemiddelde waarde van de metingen thuis en de eventuele chronische antihypertensieve medicatie. Na voldoende informatie te geven, wordt het informed consent formulier ondertekend, en wordt ook de enquête kort besproken en meegegeven. Tijdens de volgende consultatie waarvoor reeds een afspraak gegeven werd, worden de gegevens uitgelezen door de onderzoeker en onmiddellijk besproken met de patiënt, tenzij dit door omstandigheden later moet gebeuren. Het huidige (niet-) medicamenteuze beleid wordt geëvalueerd en al dan niet aangepast. Deze aanpassingen worden alsook genoteerd op het registratiedocument. De enquête wordt afgegeven en geregistreerd.

Voor de derde en de vierde onderzoeksvraag wordt een enquête elektronisch of schriftelijk verspreid onder de huisartsen en patiënten (cfr. bijlage). Het opzet is enerzijds de huidige aanpak in het veld te bestuderen en anderzijds de haalbaarheid van 24-uurs bloeddrukmeting door de huisarts.

Tot slot dienen wij te melden dat dit onderzoek abstractie neemt van het totale cardiovasculaire risico, hoewel dit in de praktijk wel noodzakelijk is. De gegevens 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.

Bijlage 2: Overzicht registraties door de vier onderzoekers

(referentie	geboortejaar	geslacht	aantal recente	gemiddelde recente	thuismeting	aantal	gem recente	huidig	Daggemiddelde	Nachtgemiddelde	% waarden	interventie	aantal	percentage	%SCORE
D002	1953	V	0	/	/	1	135/80	B	132/83	101/55	10%	(=)	56	82%	3%
D004	1940	V	0	/	/	6	190/70	/	145/84	123/74	70%	C	71	84%	11%
D005	1986	V	0	/	/	2	140/80	/	119/77	109/71	7%	(=)	72	48%	0%
D006	1936	V	0	/	/	3	140/70	B	130/70	/	/	(=)	34	59%	5%
D007	1958	V	>10	130/70	B	1	165/80	/	149/76	104/52	76%	ja	74	95%	>10%
D008	1933	M	>10	140/70	P	1	130/75	D	128/74	136/75	24%	(=)	76	64%	11%
D009	1937	M	0	/	/	2	140/80	SD	138/85	120/73	36%	SD	69	97%	9%
D010	1948	V	>10	140/80	B	4	135/80	S	144/92	115/66	63%	S (+)	68	97%	3%
D011	1939	V	3	130/70	B	1	165/75	S	124/66	114/60	18%	(=)	64	82%	>10%
D012	1950	M	0	/	/	2	160/90	/	130/85	111/64	34%	D	67	97%	18%
D013	1938	V	>10	130/70	B	2	140/70	AB	118/59	108/50	5%	(=)	63	50%	6%
D014	1935	V	0	/	B	2	200/80	SBT	144/74	119/59	50%	SCBT	65	69%	9%
D015	1987	V	0	/	/	2	120/80	A	130/87	143/86	15%	(=)	69	85%	1%
M001	1961	V	0	/	/	2	150/85	/	139/81	138/83	50%	(=)	41	48.8%	2%
M002	1962	M	0	/	/	3	144/98	/	143/88	125/73	64.5%	C	71	53.5%	1%
M003	1950	M	0	/	/	2	160/90	/	165/92	/	97.5%	A+D	42	95.2%	8%
M004	1958	V	>10	120/80	B	1	150/95	/	129/77	152/83	32%	0	36	77.8%	2%
M005	1937	V	>10	130/80	B	4	148/95	/	136/75	138/76	37.5%	0	27	25%	6%
M006	1960	M	0	/	/	5	148/90	B + moxonidine	133/87	109/70	14.3%	(=)	30	96.7%	1%
M007	1948	M	>10	140/90	B	4	145/82	/	139/73	134/70	52.5%	(=)	55	87.3%	6%
M008	1934	V	0	/	/	2	153/82	/	142/81	103/52	47.4%	B	47	97.9%	6%
M009	1955	M	>10	120/80	B	3	123/85	SB	124/79	135/80	9.8%	S(=)B(-)	45	95.6%	3%
M010	1941	M	>10	140/80	P	3	177/95	AC	174/96	147/80	97%	A(+)C(+)	54	68%	>10%
M011	1958	V	0	/	/	1	155/102	/	157/94	120/75	75%	B	54	59%	2%
M012	1960	M	>10	140/80	B	3	163/98	/	135/86	120/80	20%	(=)	53	92%	3%
M013	1936	V	4	180/100	B	3	143/87	BSC	117/60	110/56	8%	BS	51	68%	5%
M014	1939	M	0	/	/	6	152/82	BD	119/71	115/64	12%	B(=)D(=)	52	50%	20%
M015	1996	V	0	/	/	1	105/65	/	116/71	99/75	7%	(=)	51	74%	0%
D016	1943	V	0	/	/	2	130/70	A	137/65	/	75%	(=)	148	2%	5%
M016	1936	M	0	/	/	3	142/84	C	141/74	136/74	52%	C(+)	53	98%	>10%
M017	1945	M	>10	140/80	B	3	162/90	B	140/68	136/69	47%	A	55	70%	13%
M018	1944	M	0	/	/	2	158/92	BA	145/91	124/84	55%	BAC	56	75%	13%
D017	1945	M	0	/	B	2	200/75	AC	143/84	118/59	72%	(=)	73	34%	13%
M019	1951	V	>10	170/100	P	2	165/95	B	161/88	130/78	95%	B(=)C	54	90%	4%
M020	1970	M	0	/	/	1	160/80	C	135/83	110/65	31%	C(=)	58	74%	0%

M021	1980	M	>10	140/90	B	4	160/95	SDC	133/78	119/71	26%	S(=)D(=)C(=)	51	98%	1%
M022	1955	V	7	170/100	P	5	158/85	BAC	137/79	149/80	50%	B(=)A(=)C(=)D	56	80%	3%
M023	1953	V	>10	150/100	B	4	149/93	AC	140/82	128/75	54%	A(=)C(=)B	53	92%	2%
M024	1980	M	>10	120/80	B	3	133/94	BD	135/83	118/69	19%	B(=)D(=)	62	79%	0%
M025	1939	M	0	/	/	3	152/92	S	161/98	138/81	98%	S(+)D	56	96%	13%
M026	1983	V	>10	170/90	B	2	178/102	B	144/87	117/60	66%	B(=)	58	77%	0%
D018	1953	M	0	/	/	2	135/85	AC	118/74	111/61	3%	(=)	79	46%	4%
M027	1952	V	5	130/80	B	3	143/80	C	128/79	111/77	14%	C(=)	54	98%	2%
D019	1945	M	0	/	B	2	150/80	/	/	/	/	/	/	/	4%
D020	1951	V	0	/	B	2	150/80	BS	138/77	117/61	58%	BSD	81	82%	5%
M028	1949	M	/	/	/	2	145/70	DBCA	128/70	105/61	11%	D=B=C=A=	50	76%	6%
D021	1959	M	0	/	/	2	140/80	/	124/82	116/75	11%	(=)	80	98%	>10%
M029	1965	M	0	/	/	2	145/90	/	145/86	138/76	63%	C	60	68%	2%
D022	1943	M			B	6	115/80	SCD	131/79	111/65	33%	(=)	77	93%	>10%
M030	1938	V	>10	160/100	B	1	158/92	SB	137/69	120/57	38%	S=B=	54	64%	6%
D023	1949	M	0	/	/	2	165/70	/	154/96	125/71	80%	B	95	56%	13%
M031	1946	M	>10	140/90	B	2	137/90	AD	127/73	108/67	20%	A=D=	52	98%	11%
M032	1959	M	>10	130/80	B	2	163/97	/	140/94	101/64	57%	B(+)	51	92%	?
D024	1951	V	2	125/70	/	1	180/100	/	132/84	113/66	36%	(=)	79	82%	5%
M033	1971	M	2	150/90	P	2	155/93	/	138/86	104/69	29%	(=)	35	62%	1%
M034	1968	V	>10	150/90	B	1	162/95	B	134/86	104/59	30%	B(=)	57	71%	0%
M035	1960	V	0	/	P	2	162/84	/	150/83	/	70%	B(=)	35	65%	1%
M036	1990	M	2	165/95	P	1	154/91	/	150/87	138/71	72%	C	51	94%	1%
D025	1959	M	>10	140/90	P	2	135/80	/	136/97	124/90	54%	A	84	75%	2%
M037	1954	M	0	/	/	2	158/81	/	123/82	111/73	5%	(=)	55	87%	5%
D026	1951	V	0	/	B	2	165/90	S	122/73	95/53	20%	(=)	86	63%	4%
M038	1954	M	0	/	/	2	132/82	D	111/66	92/53	3%	/	50	94%	4%
M039	1985	M	0	/	/	2	129/79	/	138/77	112/59	54%	(=)	58	74%	0%
M040	1981	M	0	/	/	2	147/98	/	138/84	117/76	52%	(=)	52	55%	?
J001	1954	V	1	140/85	B	1	170/100	B D	146/89	130/82	65%	S(+) D (=) B(-)	74	93%	6
J002	1949	V	0	/	/	1	125/75	A	122/76	116/69	7%	(=)	64	81%	2
J003	1937	V	0	/	/	6	155/85	S D	171/92	147/78	93%	C(+) S(=) D(+)	61	78%	15
J004	1939	V	0	/	/	3	142/76	B C D S	125/80	135/76	18%	(=)	79	96%	>10%
J005	1944	V	0	/	/	2	124/78	B D S	137/78	115/64	39%	(=)	62	68%	3
J006	1947	V	0	/	/	4	128/76	B	140/77	130/76	53%	A(+) B(=) C(+)	72	87%	4
J007	1972	M	0	/	/	1	125/80	B D	123/77	104/61	2%	(=)	76	96%	1
J008	1930	M	0	/	/	2	160/70	A C	129/76	131/75	15%	(=)	71	88%	13
J009	1935	M	0	/	/	3	147/77	A B C	152/80	149/80	75%	A(=) B(=) C(=)	75	87%	>10%

J010	1960	M	0	/	/	2	150/90	A	142/95	145/102	53%	A(=) D(+)	71	91%	3
J011	1947	V	0	/	/	1	160/70	S	132/69	129/64	27%	(=)	67	97%	2
J012	1959	M	0	/	/	2	145/89	/	139/90	122/73	48%	A(+)	69	98%	3
J013	1950	V	0	/	/	1	123/68	A B C D	122/72	121/69	24%	(=)	70	95%	>10%
J014	1946	V	0	/	/	3	142/93	A	157/98	148/92	90%	A(=) C(+)	70	76%	10
J015	1944	M	0	/	/	6	135/68	A B	155/86	151/87	83%	A(=) B(=) D(+)	64	94%	9
J016	1974	M	0	/	/	2	150/105	/	156/109	151/104	98%	A(+)	67	90%	1
J017	1943	V	2	141/75	B	3	137/67	C	130/79	135/75	16%	(=)	68	93%	7
J018	1937	V	0	/	/	1	160/80	S + D	144/70	129/61	47%	S(=) D(+)	63	87%	6
J019	1956	V	0	/	/	2	145/88	B D	138/93	133/86	47%	B(+) D(=)	71	95%	2
J020	1983	M	0	/	/	1	140/80	B D	139/94	140/86	46%	B(+) D(=)	67	95%	0
J021	1948	V	0	/	/	1	130/80	A	121/87	109/79	13%	A(=)	66	95%	2
J022	1954	V	0	/	/	2	153/90	A B	145/79	130/64	54%	A(=) B(=) D(+)	60	84%	>10%
J023	1957	M	0	/	/	1	165/105	B	130/84	112/67	18%	B(+)	68	97%	3
J024	1961	V	4	135/80	B	2	130/93	C	122/86	110/80	5%	C(=)	88	94%	1
S001	1935	V	/	/	/	4	152/84	AD	-	-	-	-	-	0%	6
S002	1937	V	/	/	/	4	150/74	D+B	146/58	144/56	68%	D(=)B(=)A(+)	41	61%	12%
S003	1940	V	/	/	/	1	160/80	/	132/75	113/65	21%	/	44	95%	6%
S004	1935	V	/	/	/	/	/	D+B	109/57	108/52	2%	D(-) B(=)	45	100	>10%
S005	1978	M	/	/	/	4	158/98	D+B+A	140/77	128/65	53%	D(-)B(=)AD(:	42	100%	1%
S006	1930	V	/	/	/	6	108/45	A+D	140/57	161/63	55%	A(=)D(=)	40	63%	>10%
S007	1936	V	/	/	/	1	190/100	B	149/75	135/62	70%	B(=)D(+)	44	61%	9%
S008	1961	M	/	/	/	5	140/102	B+D	122/78	113/67	10%	B(=)D(=)	42	88%	2%
S009	1947	V	/	/	/	1	160/80	/	154/80	152/76	82%	A(+)	43	86%	4%
S010	1945	V	/	/	/	1	160/98	D+D	138/75	110/55	49%	D(=)A(+)	45	98%	8%
S011	1944	V	/	/	/	1	160/70	D+A+B+C	184/72	/	100%	/	42	5%	8%
S012	1944	V	/	/	/	1	160/80	/	167/102	134/73	100%		42	95%	6%
S013	1984	V	/	/	/	/	/	/	162/90	139/63	91%	-	44	95%	1%
S014	1969	M	/	/	/	2	140/100	A+D	144/97	114/75	70%	A(=)D(=)B(+)	44	93%	2%
S015	1961	V	/	/	/	5	140/82	/	151/86	137/78	74%	A(+)	42	83%	3%
S016	1969	M	>20	140/90	bovenarm	1	150/100	B+D	134/79	120/67	11%	B(=)D(=)	46	96%	1%
S017	1962	M	/	/	/	1	140/100	B	129/78	105/60	12%	B(=)	41	80%	>10%
S018	1939	M	12	140/80	bovenarm	2	160/80	A+B	144/64	148/60	50%	A(=)B(=)D(+)	42	71%	<10%
S019	1963	V	/	/	pols	1	130/100	/	116/81	111/73	0%	/	43	95%	1.5%
S020	1940	V	/	/	/	2	179/80	B+D	131/67	110/53	42%	B(=)D(=)	43	47%	9%
S021	1965	V	/	/	/	1	180/100	/	159/94	167/77	81%	D(+)	40	50%	8%
S022	1981	V	/	/	/	4	149/107	A+D+B	129/85	121/81	20%	A(=)D(=)B(=)	45	93%	0%
S023	1947	M	/	/	/	1	120/80	A	133/80	123/70	34%	A(+)	44	96%	>10%

S024	1948	V	/	/	/	2	150/85	B	115/68	98/56	0%	B(-)	44	89%	4%
S025	1961	M	/	/	/	2	160/95	D	145/94	126/78	66%	D(=)A(+)	46	89%	8%
S026	1959	M	/	/	/	1	140/70	/	182/96	172/95	100%	DA(+)	43	70%	>10%
S027	1959	M	/	/	/	1	150/95	/	147/88	117/65	69%	D(+)	44	91%	>10%
S028	1962	V	/	/	/	1	140/90	/	128/76	124/75	17%	/	42	90%	1%
S029	1948	V	>20	106/70	pols	2	162/75	/	130/68	115/60	21%	/	42	95%	4%
S030	1962	V	/	/	/	3	150/86	A	126/73	105/57	20%	A(=)	42	88%	1%
S031	1949	V	/	/	/	2	139/95	B	156/82	156/83	97%	B(=)D(+)	42	95%	>10%
S032	1946	V	/	/	/	1	160/80	B+D+S	131/69	131/68	17%	B(=)D(=)S(=)	43	88%	6%
S033	1934	M	1	126/70	bovenarm	2	175/95	D+B	135/60	143/62	38%	D(=)B(=) A(+)	41	83%	18%
S034	1949	M	/	/	/	2	131/80	A+D+B	127/75	135/75	6%	A(=)D(=)B(=)	43	88%	>10%
S035	1948	V	7	147/46	bovenarm	2	155/80	/	138/66	99/47	33%	(=)	44	98%	4%
S036	1931	M	21	127/80	bovenarm	4	145/78	A+D+C	129/67	109/55	24%	A(=) D(=) C(-	41	80%	>10%
S037	1958	M	/	/	/	3	136/86	D+A	129/81	115/69	14%	D(=) A(=)	39	97%	4%
S038	1953	V	/	/	/	2	133/88	D+A+B	111/65	92/47	0%	/	33	52%	2%
S039	1960	M	/	/	/	2	130/70	/	120/72	94/56	0%	/	43	90%	4%
D027	1936	V	/	/	/	2	170/80	BAC	141/62.5	117/50	33%	(=)	62	92	9%

Bijlage 3: Informed Consent

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: Patiëntenenquête

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.

Bijlage 5: Patiëntenbrief

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 7: Overzichten statistische analyses in de volledige populatie

Tabel 9. Verschil tussen de gemiddelde conventionele systolische bloeddruk en het systolisch daggemiddelde na ABM in de populatie 40- tot 80- jarigen (n=105). Bovenaan staan de gemiddelde waarden, daaronder staan de correlaties, onderaan staat het resultaat van de gepaarde Student's-t-Test.

	Gemiddelde	Aantal	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout
Gemiddelde conventionele syst BD	150,130	105	16,615	1,621
Gemiddelde dag ABM syst BD	137,250	105	15,829	1,545

	Aantal	Correlatie	Significantie
Gemiddelde conventionele syst BD & Gemiddelde dag ABM syst BD	105	0,372	0,0001

	Gepaarde verschillen					t	df	Significantie
				95%-BI				
	Gemiddelde	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout	Onderste	Bovenste			
Gemiddelde conventionele syst BD - Gemiddelde dag ABM syst BD	12,886	18,187	1,775	9,366	16,405	7,260	104	0,0001

Tabel 10. Verschil tussen de gemiddelde conventionele diastolische bloeddruk en het diastolisch daggemiddelde na ABM in de populatie 40- tot 80-jarigen (n = 105). Bovenaan staan de gemiddelde waarden, daaronder staan de correlaties, onderaan staat het resultaat van de gepaarde Student's-t-Test.

	Gemiddelde	Aantal	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout
Gemiddelde conventionele diast BD	84,920	105	9,789	0,955
Gemiddelde dag ABM diast BD	79,670	105	10,094	0,985

	Aantal	Correlatie	Significantie
Gemiddelde conventionele diast BD & Gemiddelde dag ABM diast BD	105	0,389	0,0001

	Gepaarde verschillen					t	df	Significantie
				95%-BI				
	Gemiddelde	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout	Onderste	Bovenste			
Gemiddelde conventionele diast BD - Gemiddelde dag ABM diast BD	5,257	10,989	1,072	3,131	7,384	4,902	104	0,0001

Tabel 11.. Verschil tussen de gemiddelde conventionele systolische bloeddruk en het systolisch daggemiddelde na ABM in de volledige populatie (n = 124). Bovenaan staan de gemiddelde waarden, daaronder staan de correlaties, onderaan staat het resultaat van de gepaarde Student's-t-Test.

	Gemiddelde	Aantal	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout
Gemiddelde conventionele syst BD	149,150	124	17,193	1,544
Gemiddelde dag ABM syst BD	136,940	124	15,035	1,350

	Aantal	Correlatie	Significantie
Gemiddelde conventionele syst BD & Gemiddelde dag ABM syst BD	124	0,367	0,0001

	Gepaarde verschillen					t	df	Significantie
				95%-BI				
	Gemiddelde	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout	Onderste	Bovenste			
Gemiddelde conventionele syst BD - Gemiddelde dag ABM syst BD	12,202	18,216	1,636	8,964	15,440	7,459	123	0,0001

Tabel 12. Verschil tussen de gemiddelde conventionele diastolische bloeddruk en het diastolisch daggemiddelde na ABM in de totale populatie (n = 124). Bovenaan staan de gemiddelde waarden, daaronder staan de correlaties, onderaan staat het resultaat van de gepaarde Student's-t-Test.

	Gemiddelde	Aantal	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout
Gemiddelde conventionele diast BD	85,000	124	10,802	0,970
Gemiddelde dag ABM diast BD	79,650	124	10,316	0,926

	Aantal	Correlatie	Significantie
Gemiddelde conventionele diast BD & Gemiddelde dag ABM diast BD	124	0,433	0,0001

	Gepaarde verschillen					t	df	Significantie
				95%-BI				
	Gemiddelde	Standaard afwijking	Gemiddelde standaardfout	Onderste	Bovenste			
Gemiddelde conventionele diast BD - Gemiddelde dag ABM diast BD	5,355	11,248	1,010	3,355	7,354	5,301	123	0,0001

Bijlage 8: goedkeuring Commissie Medische Ethiek KU Leuven

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 ML10559
LEUVEN, 20 mei 2014

MANAMA HUISARTSGENEESKUNDE DE ROL VAN DE 24 UURS BLOEDDRUKMETER IN DE HUISARTSENPRAKTIJK BIJ DE EERSTE DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HYPERTENSIE

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 ML10559
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. Marlies Ghequire
Dr. Joost De Vriese
Dr. Diethard Van Gampelaere

Cc Mevr. An Stockmans, Administratieve coördinator ICHO vzw

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.