

Richtlijn

# Hypertensieve crisis

## Colofon

Richtlijn 'Hypertensieve crisis'

ISBN: 978-90-8523-217-9

© 2010



Nederlandsche Internisten Vereniging  
Postbus 20066, 3502 LB Utrecht

Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten) kunt u zich wenden tot de NIV.

## Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel.: 0172-47 61 91  
E-mail: zuiden@zuidencom.nl  
www.zuidencommunications.nl

De richtlijn 'Hypertensieve crisis' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de interne geneeskunde. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te worden aan de Nederlandse Internisten Vereniging te Utrecht.

Deze richtlijn is samengesteld en in 2010 goedgekeurd door de leden van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Op de internetsite van de NIV (op het besloten gedeelte dat alleen beschikbaar is voor NIV-leden) worden herzieningen geplaatst: zie [www.internisten.nl](http://www.internisten.nl).

Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl).

Richtlijn

# Hypertensieve crisis

# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord</b>	<b>7</b>
<b>Samenstelling werkgroep</b>	<b>9</b>
<b>Externe deskundigen</b>	<b>11</b>
<b>Veranderingen ten opzichte van de richtlijn ‘Hypertensieve crisis’ uit 2003</b>	<b>13</b>
<b>Samenvatting herziene richtlijn ‘Hypertensieve crisis’ 2010</b>	<b>15</b>
<b>1. Algemene inleiding</b>	<b>21</b>
1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn	21
1.2 Definitie en doelstelling van de richtlijn	21
1.3 Afbakening en uitgangsvragen	21
1.4 Richtlijngebruikers	22
1.5 Totstandkoming werkgroep	22
1.6 Verantwoording en werkwijze werkgroep	22
1.7 Methode richtlijnontwikkeling	22
1.8 Betekenis van richtlijnen	23
1.9 Procedure herziening	23
<b>2. Klinische presentatie</b>	<b>25</b>
2.1 Pathofysiologie	25
2.2 Wanneer spreken we van een hypertensieve crisis en welke kenmerken zijn bepalend voor de snelheid van handelen?	26
2.3 Hoe vaak komt een hypertensieve crisis voor?	30
2.4 Wat zijn de oorzaken van een hypertensieve crisis?	31
2.5 Wat zijn de gevolgen van een hypertensieve crisis voor de gezondheid?	31
<b>3. Diagnostiek</b>	<b>37</b>
3.1 Anamnese	37
3.2 Lichamelijk onderzoek	38
3.3 Laboratoriumonderzoek	39
3.4 Aanvullend onderzoek	39
3.5 Evaluatie na de acute fase	39
<b>4. Behandeling hypertensieve urgentie</b>	<b>43</b>
4.1 Inleiding	43
4.2 Orale medicatie: samenvatting van de literatuur	43

4.3	Plaatsbepaling behandeling en streefwaarde	47
4.4	Monitoring behandeling hypertensieve urgentie	48
<b>5.</b>	<b>Behandeling hypertensief noodgeval</b>	<b>51</b>
5.1	Inleiding	51
5.2	Intraveneuze middelen: samenvatting literatuur	52
5.3	Plaatsbepaling, therapie en advies	60
5.4	Monitoring behandeling hypertensief noodgeval	61
5.5	Behandeling specifieke aandoeningen	61
<b>6.</b>	<b>Implementatie</b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b>Hiaten</b>	<b>79</b>

## Voorwoord

De richtlijn ‘Hypertensieve crisis’ is in 2003 verschenen in het kader van het programma van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) om evidence-based richtlijnen op te stellen voor een aantal ziektebeelden uit de acute inwendige geneeskunde. Voorafgaand aan het kiezen van de onderwerpen is een inventarisatie verricht van de in de Nederlandse opleidingsziekenhuizen aanwezige lokale richtlijnen of protocollen. Daarbij kwam ‘Hypertensieve crisis’ naar voren als een onderwerp waarvoor vaak een richtlijn of protocol bestond. De NIV heeft in de behoefte om een uniforme richtlijn over dit onderwerp te ontwikkelen, het initiatief genomen voor een landelijke richtlijn ‘Hypertensieve crisis’.

# Samenstelling werkgroep

Dr. J.J. Beutler, internist-nefroloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Dr. B.J.H. van den Born, internist-vasculair geneeskundige, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. C.A.J.M. Gaillard, internist-nefroloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Drs. A. de Gooijer, internist-intensivist, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven en Veldhoven, namens de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Dr. A.A. Kroon, internist-vasculair geneeskundige, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, voorzitter

Dr. A.H. van den Meiracker, internist-vasculair geneeskundige, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

## Externe deskundigen

De werkgroep wil de volgende externe deskundigen bedanken voor hun commentaar ten aanzien van de voor hun beroepsgroep relevante gedeelten van deze richtlijn.

Prof. dr. R.J.G. Peters, cardioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. Y.B.W.E.M. Roos, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. H. Wolf, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof. dr. J. Vingerling, oogarts, Erasmus MC Rotterdam

De werkgroep dankt prof. dr. Y. Smulders voor het doorlezen en kritisch beoordelen van het manuscript.

# Veranderingen ten opzichte van de richtlijn ‘Hypertensieve crisis’ uit 2003

## **Terminologie: ‘noodgeval’ in plaats van ‘spoedgeval’**

In de richtlijn ‘Hypertensieve crisis’ uit 2003 werd gesproken van een spoedgeval als een ‘emergency’ werd bedoeld. In de dagelijkse praktijk bleek het onderscheid in terminologie tussen urgentie (‘urgency’) en spoed (‘emergency’) verwarrend te zijn. Daarom heeft de werkgroep ervoor gekozen de term ‘noodgeval’ te gebruiken in plaats van ‘spoedgeval’ als een ‘hypertensive emergency’ wordt bedoeld.

## **Bij aanwezigheid van hypertensieve retinopathie graad III/IV is er sprake van een noodgeval**

In de richtlijn ‘Hypertensieve crisis’ uit 2003 werd een hypertensieve crisis met retinopathie graad III of IV aangemerkt als hypertensieve urgentie. In deze herziene versie wordt de aanwezigheid van retinopathie (graad III of IV) aangemerkt als een hypertensief noodgeval. Deze verandering is aangebracht omdat er bij patiënten met een hypertensieve crisis en retinopathie sprake is van een falende cerebrale autoregulatie, waardoor er een aanzienlijk risico bestaat op hypoperfusie van het brein bij te forse bloeddrukdaling. Daarom is de werkgroep van mening dat patiënten met een hypertensieve crisis met retinopathie, evenals de overige hypertensieve noodgevallen, op een bewaakte afdeling dienen te worden opgenomen en bij voorkeur te worden behandeld met intraveneuze middelen. Deze indeling en werkwijze zijn in overeenstemming met de internationale literatuur.

## **Beleid bij urgentie**

Medicamenteus en ontslagbeleid; dit hoofdstuk (H4) is volledig herschreven

## **Beleid bij noodgeval**

Dit hoofdstuk (H5) is ook grondig herzien. Verschillende middelen zijn vanwege hun beperkte beschikbaarheid en het bestaan van betere alternatieven niet meer in de samenvatting van de beschikbare middelen opgenomen. Enalapriilaat, fenoldopam en clevipidine, een ultrakortwerkende calciumantagonist, zijn in Nederland niet (meer) verkrijgbaar. Dihydralazine is alleen nog leverbaar uit het buitenland via bestelling bij de importapotheek en is derhalve ook niet meer in de beschrijving opgenomen.

# Samenvatting herziene richtlijn 'Hypertensieve crisis' 2010

Hieronder vindt u een samenvatting van de antwoorden op de uitgangsvragen van deze richtlijn.

## Wanneer spreken we van een hypertensieve crisis en welke kenmerken zijn bepalend voor de snelheid van handelen?

Een hypertensieve crisis is een sterke verhoging van de bloeddruk (meestal >120-130 mmHg diastolisch en >200-220 mmHg systolisch), die wordt of kan worden gecompliceerd door acute schade aan hersenen, hart, nieren, grote bloedvaten of ogen.

Het al of niet aanwezig zijn van acute of progressieve tekenen van orgaanschade is bepalend voor de snelheid van handelen.

Een hypertensieve crisis wordt onderverdeeld in een hypertensieve urgentie of een hypertensief noodgeval.

Een *hypertensief noodgeval* is een situatie waarbij als gevolg van acute orgaanschade een snelle en gecontroleerde bloeddrukverlaging noodzakelijk is met intraveneuze middelen.

Een *hypertensieve urgentie* is een situatie waarbij het wenselijk is de zeer hoge bloeddruk binnen enkele uren te verlagen, meestal met orale medicatie, ter voorkoming van orgaanschade.

Ernstige hypertensie zonder symptomen of acute eindorgaanschade wordt niet beschouwd als een hypertensieve crisis, maar als een risicofactor voor hart- en vaatziekten.

Een hypertensieve crisis met retinopathie: hypertensief noodgeval dat wordt gekenmerkt door een ernstige verhoging van de bloeddruk en gepaard gaat met *bilaterale* retina-afwijkingen bestaande uit bloedingen en/of exsudaten met of zonder papiloedeem (KWB III of IV).

Een hypertensieve crisis met microangiopathie: hypertensief noodgeval met ernstige hypertensie gepaard gaande met een (Coombs-negatieve) hemolyse (fragmentocyten, verhoogd LDH of laag-onmeetbaar haptoglobine) en een trombopenie.

Hypertensieve crisis met encefalopathie/hypertensieve encefalopathie: hypertensief noodgeval dat wordt gekenmerkt door ernstige hypertensie gepaard gaande met sufheid, convulsies, delier, zonder andere oorzaak (CVA, SAB, TTP-HUS).

Hypertensieve crisis met (acute) nierinsufficiëntie: hypertensief noodgeval dat wordt gekenmerkt door ernstige hypertensie gepaard gaande met acute nierfunctiestoornissen en sedimentafwijkingen.

### Hoe vaak komt een hypertensieve crisis voor?

Ongeveer één op de 200 patiënten die zich presenteren op de spoedeisende hulp hebben een hypertensieve crisis. Meer dan de helft hiervan is reeds bekend met hypertensie.

### Wat zijn de oorzaken van een hypertensieve crisis?

#### Primaire (essentiële) hypertensie

##### Renale oorzaken

- Primaire nierziekten (IgA nefropathie, glomerulonefritis, tubulointerstitieel)
- Systemische ziekten met nierbetrokkenheid (sclerodermie, SLE, TTP, HUS, vasculitis)
- Erfelijke nierziekten (familiaire cystenieren, syndroom van Alport)

##### Renovasculaire ziekten

- Atherosclerose
- Fibromusculaire dysplasie
- Vasculitis (Takayasu, PAN)

##### Endocriene ziekten

- Feochromocytoom
- Ziekte van Cushing
- Renineproducerende tumoren
- Mineralocorticoiden hypertensie

##### Geneesmiddelen en intoxicaties

- Cocaïne en amfetaminen, drop en zoethoutthee, orale anticonceptiva, cyclosporine, tacrolimus, cisplatinum, bortezomib, bevacizumab, sunitinib, erythroïne, interacties met MAO-remmers, clonidineonttrekking

#### Autonome hyperreactiviteit

- Guillairexfalen

#### Pre-eclampsie

SLE: systemische lupus erythematosus, HUS: hemolytisch uremisch syndroom, TTP: trombotische trombocytopenische purpura, PAN: polyarteritis nodosa, MAO: monoamine-oxidase.

### Wat zijn de gevolgen van een hypertensieve crisis voor de gezondheid?

Door het beschikbaar zijn van een effectieve behandeling is de prognose sterk verbeterd: de vierjaarsoverleving van een hypertensieve crisis met retinopathie is momenteel 90%.

### Welk (aanvullend) onderzoek dient bij een hypertensieve crisis te worden verricht?

#### De volgende laboratoriumbepalingen worden aanbevolen:

- Hb, trombocyten, reticulocyten en beoordeling roodbloedbeeld op fragmentocyten;
- ureum, creatinine, natrium, kalium, bilirubine, LDH, haptoglobine in het serum;
- urine: sediment, kwalitatief op eiwit of kwantitatief gecorrigeerd voor creatinine in een portie.

#### Acute consultatie van een oogarts kan nodig zijn voor:

- het onderscheid tussen een hypertensieve urgentie en een hypertensief noodgeval;
- de differentiatie tussen een hypertensieve crisis en TTP, HUS.

#### De volgende aanvullende onderzoeken worden aanbevolen:

- ECG (ischemie, linkerventrikelhypertrofie?);
- X-thorax (CTR-ratio, overvulling?).

#### Op indicatie worden de volgende onderzoeken verricht:

- Echografie van nieren bij gestoorde nierfunctie en/of afwijkend sediment (postrenale obstructie?, parenchymafwijkingen?, niergrootte?, links-rechtsverschillen?);
- CT-hersenen bij verdenking op een bloeding/infarct;
- CT-angiografie thorax en abdomen bij verdenking op een aortadissectie.

**Na de acute fase worden de volgende onderzoeken overwogen:**

- Aanvullend onderzoek naar een nierarteriestenose met CT-, MR- of directe angiografie bij patiënten na een doorgemaakte hypertensieve crisis dient te worden overwogen, zeker als de bloeddruk niet goed kan worden gecontroleerd met de ingestelde therapie;<sup>4</sup>
- Onderzoek naar endocriene ziekten is alleen aan te bevelen bij klinische of biochemische aanwijzingen voor een endocriene ziekte (bijvoorbeeld aanvalsgewijze klachten, Cushingkenmerken, onverklaarde hypokaliëmie die persisteert of recidiveert na de acute behandelingsfase);
- Het verrichten van een nierbiopt is alleen geïndiceerd indien een primaire nierziekte wordt vermoed op grond van 1) klinische of serologische afwijkingen, 2) persisterende sedimentafwijkingen of proteïnurie (>1 gram/24 uur) ondanks adequate bloeddrukcontrole.

**Hoe wordt een hypertensieve urgentie behandeld?**

Met als deelvragen:

- Welke streefwaarden worden bij de behandeling van een hypertensieve urgentie aangehouden?
- Met welke middelen dient een patiënt met een hypertensieve urgentie te worden behandeld?
- Wat is het beleid ten aanzien van opname/ontslag?

- Bij een hypertensieve urgentie wordt een geleidelijke daling van de bloeddruk binnen enkele uren nagestreefd, bij voorkeur met orale medicatie;
- Nifedipine retard 20 mg verdient de voorkeur bij de behandeling van een hypertensieve urgentie;
- Na start van de behandeling van een hypertensieve urgentie wordt een observatieperiode van ten minste twee uur ingelast;
- Voor ontslag is het wenselijk de bloeddruk te verlagen tot <180/110 mmHg, maar in ieder geval tot <200/120 mmHg.

**Hoe wordt een hypertensief noodgeval behandeld?**

Deelvragen:

- Welke streefwaarden worden bij de behandeling van een hypertensief noodgeval aangehouden?
- Met welke middelen dient een patiënt met een hypertensief noodgeval te worden behandeld?
- Wat is het beleid ten aanzien van opname/ontslag?

	Termijn en streefwaarde bloeddruk	Eerstekeuzetherapie	Alternatieven	Afdeling*
Hypertensieve crisis met retinopathie, microangiopathie of acute nierinsufficiëntie	Enkele uren, MAP -20 tot 25%	labetalol	nitroprusside nicardipine urapidil	Medium care/ICU/ CCU
Hypertensieve encefalopathie	Onmiddellijk, MAP -20 tot 25%	labetalol	nicardipine nitroprusside	ICU/ Medium care/ Stroke unit
Aortadissectie	Onmiddellijk, daling <110 mmHg systolisch	nitroprusside en esmolol	labetalol	ICU
Acuut hartfalen met longoedeem	Onmiddellijk, MAP 60-100 mmHg	nitroprusside (met lisdiureticum)	nitroglycerine urapidil (met lisdiureticum)	CCU/ICU
Coronair ischemie	Onmiddellijk, MAP 60-100 mmHg	nitroglycerine	labetalol	CCU
Ischemisch CVA met RR >220/120 mmHg <sup>†</sup>	1 uur, MAP -15%	labetalol	nicardipine nitroprusside	Stroke unit/ ICU
Bloedig CVA met RR>180 systolisch of MAP >130 mmHg	1 uur, systole <180 mmHg en MAP <130 mmHg	labetalol	nicardipine nitroprusside	Stroke unit/ ICU
Herseninfarct behandeld met trombolytische therapie en RR >185/110 mmHg <sup>†</sup>	1 uur, MAP -15%	labetalol	nicardipine nitroprusside	Stroke unit/ ICU
Cocaïne/XTC-intoxicatie	Enkele uren	fentolamine (naast benzodiazepinen)	nitroprusside	Medium care/ICU

# I. Algemene inleiding

## I.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De Richtlijn 'Hypertensieve crisis' is voor het eerst in 2003 verschenen in het kader van het programma van de Nederlandse Internisten Vereniging om evidence-based richtlijnen op te stellen voor een aantal ziektebeelden uit de acute inwendige geneeskunde. NIV-richtlijnen hebben een geldigheid van ten hoogste vijf jaar. In 2008 is dan ook gestart met het herzien van de richtlijn uit 2003. De huidige richtlijn is een geheel aangepaste en vernieuwde versie in vergelijking met 2003. Hiermee komt de geldigheid van die richtlijn geheel te vervallen.

## I.2 Definitie en doelstelling van de richtlijn

Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor het optimaliseren van de zorg voor patiënten met een hypertensieve crisis.

## I.3 Afbakening en uitgangsvragen

Bij het tot stand komen van deze richtlijn heeft de werkgroep met behulp van de beschikbare literatuur getracht een aantal vragen te beantwoorden. Het streven was de richtlijn zo hanteerbaar mogelijk te houden voor de dagelijkse praktijk. Daarom is ervoor gekozen onderwerpen als epidemiologie en pathofysiologie zo beperkt mogelijk te beschrijven.

Deze richtlijn wil antwoord geven op de volgende uitgangsvragen:

1. Wanneer spreken we van een hypertensieve crisis?
2. Welke kenmerken zijn bepalend voor de snelheid van handelen?
3. Hoe vaak komt een hypertensieve crisis voor?
4. Wat zijn de oorzaken van een hypertensieve crisis?
5. Wat zijn de gevolgen van een hypertensieve crisis voor de gezondheid?
6. Welk (aanvullend) onderzoek dient bij een hypertensieve crisis te worden verricht?
7. Hoe wordt een hypertensieve urgentie behandeld?  
Met als deelvragen:
  - a. Welke streefwaarden worden bij de behandeling van een hypertensieve urgentie aangehouden?
  - b. Met welke middelen dient een patiënt met een hypertensieve urgentie te worden behandeld?
  - c. Wat is het beleid ten aanzien van opname/ontslag?
8. Hoe wordt een hypertensief noodgeval behandeld?  
Met als deelvragen:
  - a. Welke streefwaarden worden bij de behandeling van een hypertensief noodgeval aangehouden?

- b. Met welke middelen dient een patiënt met een hypertensief noodgeval te worden behandeld?
  - c. Wat is het beleid ten aanzien van opname/ontslag?
9. Vragen over implementatie van de richtlijn:
- a. Welke richtlijnen kunnen worden aangegeven ten aanzien van implementatie?
  - b. Wat zijn mogelijke organisatorische belemmeringen?
10. Wat zijn de belangrijkste hiaten in kennis bij de diagnostiek en behandeling van een hypertensieve crisis?

#### 1.4 Richtlijngebruikers

Deze richtlijn is geschreven voor alle professionals die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een hypertensieve crisis.

#### 1.5 Totstandkoming werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2008 een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante (deel)specialismen die met het onderwerp hypertensieve crisis te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn. De leden van de werkgroep hebben geen financieel of zakelijk belang bij het onderwerp van deze richtlijn.

#### 1.6 Verantwoording en werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormen samen de hier voorliggende richtlijn.

#### 1.7 Methode richtlijnontwikkeling

Strategie voor zoeken naar en selectie van literatuur

De inhoud van de hoofdstukken 1 (Pathofysiologie/Definities) en hoofdstuk 2 (Diagnostiek) zijn gebaseerd op:

- Tekstboeken: Kaplan, Laragh, Oparil-Weber, Swales;
- Consensus JNC-7 (Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 2003);
- Reviews: Kaplan (Lancet 1994), Ruggenti (Am J Kidney Diseases 1996), Grosman (Drug Safety 1998), Vaughan (Lancet 2000), Varon (Chest 2000), Elliott (Prog

Cardiovasc Dis 2006), Feldstein (Am J Therap 2007), Marik (Chest 2007), Varon (Drugs 2008).

Voor de behandeling met intraveneuze middelen en orale middelen is een uitgebreide, specifieke *search* gedaan in de *MEDLINE-database* en de *Cochrane Library* onder de volgende combinaties van trefwoorden (zoekopdracht A in combinatie met B of C):

- A) 'hypertensive crisis', 'hypertensive emergency', 'hypertensive urgency', 'malignant hypertension', 'accelerated hypertension', 'hypertensive encephalopathy', 'pre-eclampsia';
- B) 'pheochromocytoma', 'adrenergic crisis', 'myocardial infarction', 'pulmonary edema', 'congestive heart failure' en 'aortic dissection';
- C) 'critical care', 'intensive care', 'hemodynamic monitoring', 'blood pressure monitoring', 'ACE-inhibition', 'calcium antagonism/ists', 'beta-adrenoceptor blockade/blockers', 'nitroprusside', 'labetalol', 'nicardipine', 'nitroglycerine', 'esmolol', 'phentolamine', 'urapidil', 'ketanserin'.

#### Beoordeling van de kwaliteit van studies

De literatuur werd beoordeeld en ingedeeld naar bewijskracht volgens de indeling van het CBO (*tabel 1 en 2*). Waar overtuigend wetenschappelijk bewijs ontbrak, zijn andere overwegingen zoals expertinbreng expliciet van invloed op de aanbevelingen.

#### 1.8 Betekenis van richtlijnen

De richtlijn is een leidraad voor de behandeling van patiënten met een hypertensieve crisis; het is geen voorschrift. In individuele gevallen kan het nodig of wenselijk zijn van de richtlijn af te wijken.

#### 1.9 Procedure herziening

Conform de wens van de Nederlandse Internisten Vereniging tot snellere herziening van richtlijnen in het algemeen zal na twee jaar worden beoordeeld of herziening van de richtlijn nodig is.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijs-niveau	Interventieonderzoek	Diagnostisch accuratesseonderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review/meta-analyse van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort-onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat is gecontroleerd voor <i>confounding</i> en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort-onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (Het is aangetoond dat...)
2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (Het is aannemelijk dat...)
3	Eén onderzoek van niveau B of C (Er zijn aanwijzingen dat...)

## 2. Klinische presentatie

### Uitgangsvragen

- Wanneer spreken we van een hypertensieve crisis?
- Welke kenmerken zijn bepalend voor de snelheid van handelen?
- Hoe vaak komt een hypertensieve crisis voor?
- Wat zijn de oorzaken van een hypertensieve crisis?
- Wat zijn de gevolgen van een hypertensieve crisis voor de gezondheid?

Alvorens in te gaan op de uitgangsvragen wordt eerst kort de pathofysiologie besproken.

### 2.1 Pathofysiologie

Een hypertensieve crisis kan op elke leeftijd ontstaan. Soms is het de eerste presentatie van een recent ontstane hoge bloeddruk, maar vaker is het een gevolg van een al langer bestaande ongecontroleerde of niet onderkende hypertensie (Shea 1992, Zampaglione 1996, Lip 1994, van den Born 2006, Marik 2007). In principe kan iedere vorm van hypertensie (primair of secundair) ontsporen naar een hypertensieve crisis. Initieel ontstaat er een, vooralsnog onverklaarde, humoraal gemedieerde, abrupte toename van de systemische weerstand op. Onderdeel hiervan is activatie van het renineangiotensinesysteem (RAS), vooral in die gevallen van een hypertensieve crisis waarbij ook retinopathie aanwezig is (van den Born 2007). Histologisch onderzoek heeft aangetoond dat de ischemische afwijkingen die in de retina worden waargenomen, overeenkomen met ischemische veranderingen in de nieren (Chester 1978). RAS-activatie bij een hypertensieve crisis is waarschijnlijk het gevolg van ischemische veranderingen in de nier, waardoor de secretie van renine in de juxtaglomerulaire cellen wordt gestimuleerd. De verhoogde secretie van renine en de daaraan verbonden toegenomen angiotensine-II-vorming speelt een belangrijke rol bij het verder verhogen van de bloeddruk en het beschadigen van de vaatwand. Transgene ratten met overexpressie van het humane RAS ontwikkelen ernstige hypertensie en vasculopathie zoals wordt gezien bij de humane vorm van een hypertensieve crisis met microangiopathie (Mullins 1990, Ganten 1992). Daarnaast komt een hypertensieve crisis verhoudingsgewijs vaak voor bij patiënten met een geactiveerd RAS door een nierarteriestenose en is het zeldzaam bij patiënten met primair hyperaldosteronisme (Davis 1979, Kaplan 1963). Angiotensine-II stimuleert de contractie van gladde spiercellen, vangt het vasodilatatoire stikstofoxide (NO) weg door vorming van zuurstofradicalen via stimulatie van NADPH-oxidase en zorgt voor een verhoogde afgifte van ADH, noradrenaline en aldosteron. Naast deze bloeddrukverhogende effecten stimuleert angiotensine-II de nucleaire transcriptiefactor NF- $\kappa$ B, hetgeen leidt tot verhoogde expressie van genen die coderen voor cellulaire adhesiemoleculen en cytokinen (Funakoshi 1999, Muller 2000). Door de bloeddrukverhogende en pro-inflammatoire effecten van angiotensine-II neemt de permeabiliteit van de vaatwand

toe, treedt er activatie van de stolling en de bloedplaatjes op en verergeren de ischemische afwijkingen in de microcirculatie. Vaak is er sprake van volumedepletie door druknatriurese. Hierdoor wordt de reninesecretie nog verder gestimuleerd, leidend tot een vicieuze cirkel van angiotensine-II-vorming en verhoging van de bloeddruk, hetgeen weer aanleiding is tot meer endotheelschade en het ontstaan van fibrinoïde necrose van arteriolen. Als deze mechanismen samen culmineren tot hypoperfusie en disfunctie van eindorganen, hetgeen zich manifesteert als een hypertensieve crisis.

## 2.2 Wanneer spreken we van een hypertensieve crisis en welke kenmerken zijn bepalend voor de snelheid van handelen?

Een hypertensieve crisis is gedefinieerd als een abrupte sterke verhoging van de bloeddruk, die wordt gecompliceerd door acute schade aan hersenen, hart, nieren, grote bloedvaten of ogen, of die reeds bestaande schade aan deze organen kan verergeren (Vaughan 2000). Bij een hypertensieve crisis is de diastolische bloeddruk bijna altijd hoger dan 120-130 mmHg en de systolische bloeddruk meestal hoger dan 200-220 mmHg. Van belang om op te merken is dat voor het ontstaan van acute hypertensieve orgaanschade de snelheid waarmee de bloeddruk in verhouding tot eerdere bloeddrukwaarden is gestegen, belangrijker is dan het absolute bloeddrukniveau. Zo kan door iemand met een slechtgecontroleerde chronische hypertensie een sterk verhoogde bloeddruk goed worden verdragen, terwijl bij iemand met een tevoren normale bloeddruk een relatief matige bloeddrukverhoging al kan leiden tot acute orgaanschade (bijvoorbeeld bij eclampsie).

Een hypertensieve crisis is een sterke verhoging van de bloeddruk (meestal >120-130 mmHg diastolisch en >200-220 mmHg systolisch), die wordt of kan worden gecompliceerd door acute schade aan hersenen, hart, nieren, grote bloedvaten of ogen.

Doorslaggevend voor de snelheid van handelen bij een hypertensieve crisis is derhalve niet het bloeddrukniveau zelf, maar het al of niet aanwezig zijn van acute of progressieve tekenen van orgaanschade. Dit heeft er bij de *Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* toe geleid om een hypertensieve crisis onder te verdelen in noodgevallen (*emergencies*) en urgenties (*urgencies*) (JNC-5 1993).

Het al of niet aanwezig zijn van acute of progressieve tekenen van orgaanschade is bepalend voor de snelheid van handelen.

Een *hypertensief noodgeval* wordt gedefinieerd als een situatie waarbij een snelle (binnen enkele minuten tot uren) gecontroleerde verlaging van de bloeddruk geïndiceerd is om verdere orgaanschade te beperken of te voorkomen (JNC-1 1984, Chobanian 2003). Patiënten met een hypertensief noodgeval worden opgenomen op een bewaakte afdeling (medium care, intensive care, hartbewaking) en bij voorkeur behandeld met intraveneuze medicatie om hun bloeddruk te verlagen. Voorbeelden van hypertensieve noodgevallen zijn

hypertensieve encefalopathie, hypertensie bij acuut hartfalen met longoedeem, eclampsie, renale crisis bij sclerodermie en een hypertensieve crisis met graad-III- of -IV-retinopathie, al dan niet gepaard gaande met nierfunctiestoornissen of microangiopathische hemolyse.<sup>1</sup>

Een *hypertensieve urgentie* wordt gedefinieerd als een situatie waarbij het wenselijk is de bloeddruk binnen enkele uren te verlagen, meestal met orale middelen, om het ontstaan van levensbedreigende orgaanschade te voorkomen (JNC-1 1984, Chobanian 2003). Bij een hypertensieve urgentie is er sprake van een ernstige verhoging van de bloeddruk (hoger dan 220/120 mmHg) zonder dat er aanwijzingen zijn voor acute orgaanschade zoals retinopathie (graad-III of -IV), microangiopathie of encefalopathie. Afhankelijk van de ernst van het klinisch beeld en de lokale ervaring kan men besluiten een patiënt met een hypertensieve urgentie te behandelen met orale medicatie of op te nemen voor intraveneuze behandeling.

Een hypertensieve crisis wordt onderverdeeld in hypertensieve noodgevallen en hypertensieve urgenties.

Een *hypertensief noodgeval* is een situatie waarbij door acute orgaanschade snelle en gecontroleerde bloeddrukverlaging noodzakelijk is met intraveneuze middelen.

Een *hypertensieve urgentie* is een situatie waarbij het wenselijk is de zeer hoge bloeddruk binnen enkele uren te verlagen, meestal met orale medicatie, ter voorkoming van orgaanschade.

In hoofdstuk 5, 'Behandeling van hypertensief noodgeval', *tabel 9*, staan de verschillende vormen van hypertensieve crisis ingedeeld naar aandoeningen die direct het gevolg zijn van de hypertensie zelf of waarbij door het onbehandeld laten van de bloeddruk op korte termijn orgaanschade kan ontstaan of verergeren. Hierin wordt aangegeven binnen welke termijn de bloeddrukdaling gewenst is en hoe en op welke afdeling dit het beste zou kunnen geschieden. Uit deze termijn kan worden afgeleid of men te maken heeft met een hypertensief noodgeval of een urgentie. Bij een noodgeval dient de bloeddruk binnen enkele minuten tot uren te worden verlaagd met intraveneuze middelen, terwijl een hypertensieve urgentie meestal kan worden behandeld met orale medicatie (Chobanian 2003, Varon 2008). Ernstige hypertensie zonder symptomen of acute eindorgaanschade wordt niet beschouwd als een hypertensieve crisis. In dat geval is de hypertensie een uiting van een risicofactor en niet van een ziekte die op korte termijn leidt tot orgaanschade. Behandeling kan geschieden aan de hand van de CBO-richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' (CBO/NHG CVRM 2006).

Ernstige hypertensie zonder symptomen of acute eindorgaanschade wordt niet beschouwd als een hypertensieve crisis, maar als een risicofactor voor hart- en vaatziekten.

### Hypertensieve crisis met retinopathie:

Een frequent voorkomende vorm van een hypertensief noodgeval is de hypertensieve crisis met graad-III- of -IV-retinopathie volgens de Keith-Wagener-Barker-(KWB-)classificatie. Hierbij zijn naast een sterkverhoogde bloeddruk tevens bilaterale vlamvormige bloedingen of zachte exsudaten (graad-III-retinopathie) of – naast deze afwijkingen – ook papiloedeem (graad-IV-retinopathie) aanwezig (WHO 1978). De afwijkingen die worden gezien bij graad-III-retinopathie komen zelden voor in de algemene bevolking<sup>4</sup> en kunnen betrouwbaar worden vastgesteld<sup>5</sup>. In overeenstemming met de WHO-classificatie is bewust gekozen voor het adjectief ‘bilateraal’. Hiermee wordt aangegeven dat een hypertensieve crisis met retinopathie een gegeneraliseerde vasculaire aandoening is en wordt onderscheid gemaakt met bijvoorbeeld een vena-retinae-trombose, waarbij bloedingen en exsudaten zich beperken tot het aangedane oog. Graad-III- en graad-IV-hypertensieve retinopathie kennen eenzelfde klinische presentatie en prognose (Ahmed 1986, McGregor 1986). Het is daarom beter te spreken van hypertensieve crisis met (of zonder) graad-III- of -IV-retinopathie.

De werkgroep heeft gekozen voor de term hypertensieve crisis met graad-III- of -IV-retinopathie in plaats van ‘maligne hypertensie’ (JNC-1 1984). Enerzijds om aan te geven dat met de huidige bloeddrukverlagende behandeling de prognose (zie verder) van deze aandoening zo sterk is verbeterd dat het woord ‘maligne’ niet meer op zijn plaats is, anderzijds om duidelijk te maken dat een hypertensieve crisis een heterogeen ziektebeeld is met verschillende manifestaties van acute orgaanschade (encefalopathie, microangiopathie), waarbij de retinale afwijkingen die, per definitie, met maligne hypertensie samengaan, kunnen ontbreken.<sup>2</sup>

Een hypertensieve crisis met retinopathie: hypertensief noodgeval dat wordt gekenmerkt door een ernstige verhoging van de bloeddruk en gepaard gaat met *bilaterale* retina-afwijkingen bestaande uit bloedingen en/of exsudaten met of zonder papiloedeem (KWB III of IV).

### Hypertensieve crisis met microangiopathische hemolyse

Bij 30% van de patiënten met een hypertensieve crisis en retinopathie kan een microangiopathische hemolyse worden vastgesteld (van den Born 2005). Experimenteel onderzoek laat zien dat een hoge intravasculaire druk acute endotheelschade geeft. Bij een gemiddelde bloeddruk van rond de 150 mmHg ontstaat een proces dat fibrinoïde necrose wordt genoemd en gepaard gaat met lekkage van plasma-eiwitten door een beschadigde endotheellaag (Beilin 1977). Door de beschadiging van endotheelcellen ontstaat een verhoogde expressie van vasculaire celadhesiemoleculen (P-selectine, VCAM) en procoagulante factoren (VWF), waardoor initiatie van ontsteking en activatie van de bloedstolling ontstaat (Verhaar 1998). Als gevolg van deze acute vaatwandschade kan een microangiopathische hemolyse ontstaan die wordt gekenmerkt door trombopenie als gevolg van bloedplaatjesverbruik en een Coombs-negatieve hemolyse met frag-

mentocyten. Een dergelijke microangiopathische hemolyse wordt ook waargenomen bij enkele andere ziektebeelden, zoals trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en het catastrofaal antifosfolipide-syndroom. In tegenstelling tot de overige ziektebeelden leidt behandeling van de hypertensie binnen enkele dagen tot herstel van de hemolyse, zich uitend in verlaging van de LDH-concentratie en herstel van het bloedplaatjesgetal.

Een hypertensieve crisis met microangiopathie: hypertensief noodgeval met ernstige hypertensie gepaard gaande met een (Coombs-negatieve) hemolyse (fragmentocyten, verhoogd LDH of laag-onmeetbaar haptoglobine) en een trombopenie.

### Hypertensieve encefalopathie

Hypertensieve encefalopathie wordt pathologisch-anatomisch gekenmerkt door hersenoedeem, micro-infarcten en puntbloedingen (Chester 1978). Hoewel de aanwezigheid van retinopathie KWB III of IV de diagnose hypertensieve encefalopathie ondersteunt, heeft een derde van de patiënten bij presentatie geen retina-afwijkingen (Bakker 2003, Amraoui 2009). De diagnose hypertensieve encefalopathie wordt dus primair gesteld op het klinisch beeld, eventueel ondersteund met beeldvorming. Hierbij kan hersenoedeem worden waargenomen als gebieden met verhoogde signaalintensiteit op een T2-gewogen MRI-opname, of als hypodense gebieden op een CT-scan of T1-gewogen MRI met als typische voorkeurslokalisatie de pariëto-occipitale regio's (Schwartz 1992, Schwartz 1998, Hinchey 1996). De reden voor de pariëto-occipitale voorkeurslokalisatie van deze afwijkingen heeft mogelijk te maken met de relatief geringe sympathische innervatie van de weerstandsvaten in het stroomgebied van de arteria vertebralis (Edvinsson 1976).

Hypertensieve encefalopathie is een van de oorzaken van het zogeheten posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). PRES kenmerkt zich door witte stofafwijkingen in de posterieure regio van het brein. Het wordt veroorzaakt door acute schade aan de microcirculatie van de hersenen en kan volledig herstellen indien de oorzaak tijdig wordt weggenomen. PRES wordt vooral gezien bij het gebruik van endotheeltoxische medicatie zoals cyclosporine, tacrolimus, interferon- $\alpha$  en cisplatinum, vaak in combinatie met een lichte tot matige verhoging van de bloeddruk (Hinchey 1996, Schwartz 1995). Meer recent is PRES ook beschreven bij het gebruik van angiogeneseremmers zoals bevacizumab en sunitinib (Glusker 2006, Cumurciuc 2008). Daarnaast komt PRES voor bij andere ziekten die gepaard gaan met ontsteking van de vaatwand met of zonder verhoogde bloeddruk zoals pre-eclampsie, *hemolysis elevated liver enzymes low platelets*-(HELLP)-syndroom, systemische lupus erythematoses (SLE), trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en het cerebrale hyperperfusiesyndroom na desobstructie van de arteria carotis (Schwartz 1998, Hinchey 1996, Bakshi 1999, Ille 1995, van Mook 2005).

Hypertensieve crisis met encefalopathie/hypertensieve encefalopathie: hypertensief noodgeval dat wordt gekenmerkt door ernstige hypertensie gepaard gaande met sufheid, convulsies, delier, zonder andere oorzaak (CVA, SAB, TTP-HUS).

### Hypertensieve crisis met nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie kan zowel een oorzaak als het gevolg zijn van een hypertensieve crisis. Bij patiënten die zich presenteren met een hypertensieve crisis en retinale afwijkingen komen nierfunctiestoornissen in ongeveer de helft van de gevallen voor. Het opsporen van een onderliggende nierziekte in de acute fase van een hypertensieve crisis kan lastig zijn, omdat als gevolg van acute glomerulaire schade zowel proteïnurie, hematurie als celcilinders (hyalinecilinders, korrelcilinders en erythrocytencilinders) kunnen worden waargenomen (Lip 1994, Moriggi 1995). Behandeling van de hypertensieve crisis moet in dat geval leiden tot normalisatie van de sedimentafwijkingen en vermindering van de proteïnurie. De diagnose acute nierinsufficiëntie door een hypertensieve crisis kan dus meestal pas achteraf worden gesteld.

Hypertensieve crisis met (acute) nierinsufficiëntie: hypertensief noodgeval dat wordt gekenmerkt door ernstige hypertensie gepaard gaande met acute nierfunctiestoornissen en sedimentafwijkingen.

### 2.3 Hoe vaak komt een hypertensieve crisis voor?

Door een betere controle van de bloeddruk in de gehele populatie is ook de incidentie van hypertensieve crises afgenomen. In multi-etnische stedelijke gebieden komen hypertensieve crises echter nog relatief vaak voor. Gegevens uit Amsterdam en uit Birmingham, Engeland, laten zien dat de incidentie van hypertensieve crisis met retinopathie één tot drie gevallen per 100.000 personen per jaar is (Lip 1994, van den Born 2006). Indien deze gegevens worden geëxtrapoleerd op heel Nederland komt dit neer op 160-480 gevallen per jaar. Van alle patiënten op de spoedeisende hulp presenteert ongeveer één op de 200 zich met een hypertensieve urgentie of noodgeval.<sup>8</sup> Zowel Amerikaans als Europees onderzoek laat zien dat meer dan 50% van deze patiënten reeds bekend was met hypertensie en dat onverzekerde status, insufficiënte controle van hypertensie en therapieontrouw belangrijke factoren zijn voor het ontstaan van een hypertensieve crisis (Shea 1992, van den Born 2006). Een hypertensieve crisis wordt vaker gezien bij patiënten uit de lagere sociale klasse en bij patiënten die oorspronkelijk afkomstig zijn uit Zuid- en West-Afrika (Shea 1992, Lip 1994, van den Born 2006).

Ongeveer één op de 200 patiënten die zich presenteren op de spoedeisende hulp hebben een hypertensieve crisis. Meer dan de helft hiervan is reeds bekend met hypertensie.

### 2.4 Wat zijn de oorzaken van een hypertensieve crisis?

Een hypertensieve crisis is meestal het gevolg van een al langer bestaande ongecontroleerde hypertensie. Bij patiënten die zich op de spoedeisende hulp presenteren met een hypertensieve crisis en retinopathie kan bij 20-40% een secundaire oorzaak worden vastgesteld (Lip 1994, van den Born 2006). De meestvoorkomende secundaire oorzaken zijn primaire nierziekten en een enkel- of dubbelzijdige nierarteriostenose. Endocriene oorzaken (feochromocytoom, ziekte van Cushing of primair hyperaldosteronisme) zijn relatief zeldzaam en komen bij 1-5% van de patiënten voor die zich op de spoedeisende hulp met een hypertensieve crisis presenteren. Tot slot is een associatie beschreven tussen het gebruik van orale anticonceptiva, inclusief de zogeheten sub-30-pil, en het ontstaan van een hypertensieve crisis (Lim 1987). Bij sommige gebruiksters zijn normale bloeddrukwaarden gedocumenteerd voor het starten met de pil en heeft het staken ervan geleid tot een opvallende bloeddrukverbetering (Lim 1987, Petitti 1983). Een overzicht van de aandoeningen die geassocieerd zijn met een hypertensieve crisis is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Overzicht aandoeningen geassocieerd met hypertensieve crisis

#### Primaire (essentiële) hypertensie

##### Renale oorzaken

- Primaire nierziekten (IgA nefropathie, glomerulonefritis, tubulointerstitieel)
- Systemische ziekten met nierbetrokkenheid (sclerodermie, SLE, TTP, HUS, vasculitis)
- Erfelijke nierziekten (familiaire cystenieren, syndroom van Alport)

#### Renovasculaire ziekten

- Atherosclerose
- Fibromusculaire dysplasie
- Vasculitis (Takayasu, PAN)

#### Endocriene ziekten

- Feochromocytoom
- Ziekte van Cushing
- Renineproducerende tumoren
- Mineralocorticoïde hypertensie

#### Geneesmiddelen en intoxicaties

- Cocaïne en amfetaminen, drop en zoethoutthee, orale anticonceptiva, cyclosporine, tacrolimus, cisplatinum, bortezomib, bevacizumab, sunitinib, erythropoëtine, Interacties met MAO-remmers, clonidineonttrekking

#### Autonome hyperreactiviteit

- Guillain-Barrésyndroom
- Acute ruggenmerglaesies
- Baroreflexfalen

#### Pre-eclampsie

SLE: systemische lupus erythematoses, HUS: hemolytisch uremisch syndroom, TTP: trombotische trombocytopenische purpura, PAN: polyarteritis nodosa, MAO: monoamine-oxidase.

### 2.5 Wat zijn de gevolgen van een hypertensieve crisis voor de gezondheid?

De prognose van een hypertensieve crisis wordt in hoge mate bepaald door het optreden van complicaties en onderliggende pathologie. Sinds het beschikbaar zijn van effectieve antihypertensieve en nierfunctievervangende therapie is de overleving sterk verbeterd: voor patiënten met een doorgemaakte hypertensieve crisis en retinopathie is

de vierjaarsoverleving momenteel 90%, terwijl vóór het beschikbaar zijn van effectieve antihypertensiva de vierjaarsoverleving slechts 10% was (van den Born 2006). Bij de patiënten die met een hypertensieve crisis en retinopathie zijn opgenomen, is nierinsufficiëntie de voornaamste complicatie: één op de vijf patiënten is afhankelijk van nierfunctievervangende therapie in de vier jaar na hun initiële presentatie (van den Born 2005). Andersom is van alle patiënten die nierfunctievervangende therapie – hemodialyse of chronisch ambulante peritoneaaldialyse (CAPD) – kregen, 1,7% het gevolg van een hypertensieve crisis. Herstel van de nierfunctie is mogelijk, ook indien na opname dialyse noodzakelijk is (van den Born 2005). Meestal vindt dit herstel plaats binnen drie tot zes maanden en is vrijwel nooit volledig. Belangrijke voorspellers van nierfunctieherstel zijn aanwijzingen voor microangiopathische hemolyse, oligurie en normale grootte van de nieren bij opname (Isles 1984, Bakir 1986, James 1995, van den Born 2005). Bij een slechte restfunctie kan alsnog op termijn nierfunctievervangende therapie noodzakelijk zijn.

Door het beschikbaar zijn van een effectieve behandeling is de prognose sterk verbeterd: de vierjaarsoverleving van een hypertensieve crisis met retinopathie is momenteel 90%.

<sup>1</sup> Het onderscheid tussen een hypertensief noodgeval en een hypertensieve urgentie en de daaraan verbonden vorm en wijze van toediening van bloeddrukverlagende therapie is enigszins kunstmatig en kan verklaren waarom in de literatuur verschillende indelingen worden gehanteerd. In de Richtlijn 'Hypertensieve crisis' uit 2003 werd een hypertensieve crisis met graad-III- of -IV-retinopathie aangemerkt als hypertensieve urgentie. In deze herziene versie wordt een hypertensieve crisis met retinopathie (graad-III of -IV) aangemerkt als een hypertensief noodgeval. Deze verandering is aangebracht om de volgende redenen:

- In de Amerikaanse richtlijn (Chobanian 2003) en in recente overzichtsartikelen (Vaughan 2000, Kitiyakara 1998) wordt een hypertensieve crisis met retinopathie zonder uitzondering aangemerkt als een hypertensief noodgeval.
- Bij patiënten met een hypertensieve crisis en retinopathie is sprake van een falende cerebrale autoregulatie (Immink 2004). Het gevolg van een falende cerebrale autoregulatie is dat bij een snelle verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk met >50% hypoperfusie van het brein kan ontstaan met als gevolg risico van ischemisch CVA en overlijden (Ledingham 1979, Haas 1983, Mak 2004).
- Omdat een gecontroleerde bloeddrukdaling alleen kan plaatsvinden op een afdeling met hemodynamische bewaking is de werkgroep van mening dat patiënten met een hypertensieve crisis met retinopathie, evenals de overige hypertensieve noodgevallen, op een bewaakte afdeling dienen te worden opgenomen en bij voorkeur worden behandeld met intraveneuze middelen.

<sup>2</sup> De complicaties die bij een hypertensieve crisis worden gezien zoals retinopathie, encefalopathie, nierinsufficiëntie en microangiopathische hemolyse kunnen geïsoleerd voorkomen, maar worden ook in combinatie gezien. Zo wordt een microangiopathische hemolyse (gedefinieerd als een laag trombocytengetal en verhoogd LDH) bijna altijd samen gezien met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis, terwijl hypertensieve encefalopathie vaker geïsoleerd voorkomt.

<sup>3</sup> In de periode 2000 tot 2010 werd bij 289 (1,7%) patiënten met de diagnose 'maligne hypertensie' nierfunctievervangende therapie gestart van in totaal 17.189 nieuwe dialysepatiënten (bron: Stichting Registratie Nierfunctievervangende Nederland). In de 10 jaar daarvoor (1990 tot 2000) bedroeg dit aantal 205 patiënten (1,6%) van de in totaal 13.027 nieuwe dialysepatiënten. Deze gegevens laten zien dat het relatieve aantal patiënten dat nierfunctievervangende therapie nodig heeft als gevolg van een hypertensieve crisis gelijk is gebleven, maar dat er in absolute zin sprake is van een toename.

<sup>4</sup> Eerder populatieonderzoek heeft laten zien dat vlamvormige bloedingen en zachte exsudaten (cotton wool spots) zelden voorkomen: in de Atherosclerosis Risk in Communities-(ARIC-)studie kwamen vlamvormige bloedingen bij 1,1% van de deelnemers voor en zachte exsudaten bij 1,4% (Wong TY, 2001). Indien alleen deelnemers die een verhoogde bloeddruk hadden, werden beschouwd, steeg dit percentage naar 1,8% voor vlamvormige bloedingen en 2,4% voor zachte exsudaten. Opgemerkt dient te worden dat bij dit populatieonderzoek gebruik werd gemaakt van fundusfoto's van één oog, waardoor de prevalentie van dubbelzijdige retina-afwijkingen die nodig zijn voor de definitie (en waarbij naast de dubbelzijdige retina-afwijkingen ook sprake moet zijn van een ernstige verhoging van de bloeddruk) waarschijnlijk wordt overschat.

<sup>5</sup> De retinale afwijkingen die bij hypertensieve retinopathie worden gezien lijken betrouwbaar te kunnen worden vastgesteld, getuige de grote overeenkomst tussen verschillende onderzoekers met kappawaarden variërend tussen de 0,72 en 0,90 (van den Born 2005). De overeenkomst tussen verschillende onderzoekers is met betrekking tot graad-III- en -IV-retinopathie ook specifiek voor 'maligne hypertensie' uitgezocht. Bij 56 fundusfoto's van patiënten met 'maligne hypertensie' werd overeenstemming bereikt ten aanzien van de aanwezigheid van bloedingen en exsudaten in 52 en 53 van de 56 gevallen, terwijl voor papiloedeem slechts overeenstemming werd bereikt bij 34 van de 56 fundusfoto's (McGregor 1986). Een presentatie van een hypertensieve crisis met papiloedeem zonder vlamvormige bloedingen of zachte exsudaten is echter zeldzaam (Lip 1995). Bovendien kennen graad-III- en -IV-retinopathie eenzelfde presentatie en prognose. Opgemerkt dient te worden dat bij alle reproduceerbaarheidsstudies aangaande het vaststellen van retinopathie gebruik is gemaakt van fundusfoto's en dat studies betreffende de reproduceerbaarheid van het vaststellen van hypertensieve retinopathie met directe (of indirecte) funduscopie ontbreken. In ieder geval is voor het betrouwbaar beoordelen van de retina vereist dat dit door een arts gebeurt met ervaring op het gebied van funduscopie, waarbij niet alleen de papil wordt beoordeeld maar ook de retina na pupilverwijding.

## Referenties

- Ahmed ME, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. Br Med J. (Clin Res Ed). 1986;292:235-7.
- Amraoui F, van Montfrans GA, van den Born BJ. Value of retinal examination in hypertensive encephalopathy. J Hum Hypertens. 2010;24:274-9.
- Bakir AA, Bazilinski N, Dunea G. Transient and sustained recovery from renal shutdown in accelerated hypertension. Am J Med. 1986;80:172-6.
- Bakker RC, Verburgh CA, van Buchem MA, Paul LC. Hypertension, cerebral oedema and fundoscopy. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:2424-7.
- Bakshi R, Shaikh ZA, Bates VE, Kinkel PR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: brain CT and MRI findings in 12 patients. Neurology. 1999;52:1285-8.
- Beilin LJ, Goldby FS, Mohring J. High arterial pressure versus humoral factors in the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension. Clin Sci Mol Med. 1977;52:111-7.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO/Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2006.
- Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. Neurology. 1978;28:928-39.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52.
- Cumurciuc R, Martinez-Almoyna L, Henry C, Husson H, de Broucker T. Posterior reversible encephalopathy syndrome during sunitinib therapy. Rev Neurol (Paris). 2008;164:605-7.
- Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. N Engl J Med. 1979;301:1273.
- Edvinsson L, Owman C, Sjöberg NO. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. Brain Res. 1976;115:377-93.
- Funakoshi Y, Ichiki T, Ito K, Takeshita A. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells. Hypertension. 1999;34:118-25.
- Ganten D, Wagner J, Zeh K, et al. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:7806-10.
- Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. N Engl J Med. 2006;354:980-2.

- Haas DC, Streeten DH, Kim RC, Naalbandian AN, Obeid AI. Death from cerebral hypoperfusion during nitroprusside treatment of acute angiotensin-dependent hypertension. *Am J Med.* 1983;75:1071-6.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494.
- Ille O, Woimant F, Pruna A, Corabianu O, Idatte JM, Hagenau M. Hypertensive encephalopathy after bilateral carotid endarterectomy. *Stroke.* 1995;26:488-91.
- Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemaker JM, van Lieshout JJ. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation.* 2004;110:2241-5.
- Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension.* Blackwell Scientific Publishers; 1994.
- James SH, Meyers AM, Milne FJ, Reinach SG. Partial recovery of renal function in black patients with apparent end-stage renal failure due to primary malignant hypertension. *Nephron.* 1995;71:29-34.
- JNC-1 1984. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1984;144:1045-57.
- JNC-5 1993. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153:154-83.
- Kaplan NM. Primary aldosteronism with malignant hypertension. *N Engl J Med.* 1963;269:1282-6.
- Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:133-42.
- Ledingham JG, Rajagopalan B. Cerebral complications in the treatment of accelerated hypertension. *Q J Med.* 1979;48:25-41.
- Lim KG, Isles CG, Hodsman GP, Lever AF, Robertson JW. Malignant hypertension in women of childbearing age and its relation to the contraceptive pill. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:1057-9.
- Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens.* 1994;12:1297-1305.
- Lip GY, Beevers M, Dodson PM, et al. Severe hypertension with lone bilateral papilloedema: a variant of malignant hypertension. *Blood Press.* 1995;4(6):339-42.
- Mak W, Chan KH, Cheung RT, Ho SL. Hypertensive encephalopathy: BP lowering complicated by posterior circulation ischemic stroke. *Neurology.* 2004;63:1131-2.
- McGregor E, Isles CG, Jay JL, Lever AF, et al. Retinal changes in malignant hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6515):233-4.
- Moriggi M, Vendramin G, Borghi M, Fogazzi GB. Nephritic urinary sediment: not only in proliferative glomerulonephritis but also in malignant hypertension. *Nephron.* 1995;70:131.
- Marik PE, Varon J. Hypertensive crisis: challenges and management. *Chest.* 2007;131:1949-62.
- Muller DN, Dechend R, Mervaala EM, et al. NF-kappaB inhibition ameliorates angiotensin II-induced inflammatory damage in rats. *Hypertension.* 2000;35:193-201.
- Mullins JJ, Peters J, Ganten D. Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene. *Nature.* 1990;344:541-4.
- Petitti DB, Klatsky AL. Malignant hypertension in women aged 15 to 44 years and its relation to cigarette smoking and oral contraceptives. *Am J Cardiol.* 1983;52:297-8.
- Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *Am J Roentgenol.* 1995;165:627-31.
- Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *Am J Roentgenol.* 1992;159:379-83.
- Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *Am J Neuroradiol.* 1998;19:859-62.
- Shea S, Misra D, Ehrlich MH, Field L, Francis CK. Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. *N Engl J Med.* 1992;327:776-81.
- van den Born BJ, Honnebier UP, Koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension.* 2005;45:246-51.
- van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens.* 2006;24:2299-2304.
- van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ.* 2005;331(7508):73.
- van den Born BJ, Koopmans RP, van Montfrans GA. The renin-angiotensin system in malignant hypertension revisited: plasma renin activity, microangiopathic hemolysis, and renal failure in malignant hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20:900-906.
- van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol.* 2005;4:877-88.
- Varon J. Treatment of acute severe hypertension. Current and newer agents. *Drugs.* 2008;68:283-97.
- Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000;356:411-7.
- Verhaar MC, Beutler JJ, Gaillard CA, Koomans HA, Fijnheer R, Rabelink TJ. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. *J Hypertens.* 1998;16:45-50.
- Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet.* 2001;358(9288):1134-40.
- World Health Organization. Arterial hypertension. WHO Tech Rep Ser. 1978;628:57.
- Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996;27:144-7.

## 3. Diagnostiek

### **Uitgangsvraag**

Welk (aanvullend) aanvullend onderzoek dient bij een hypertensieve crisis te worden verricht?

### **3.1 Anamnese**

De anamnese bij een hypertensieve crisis is gericht op het vinden van aanwijzingen voor acute orgaanschade, eventueel luxerend moment (therapieontrouw, gebruik van bloed-drukverhogende middelen zoals drop- of zoethouttheegebruik, cocaïne-/amfetamine-gebruik, NSAID's, orale anticonceptie) of eventueel onderliggende secundaire oorzaken zoals een nierziekte of nierarteriostenose. Klachten en symptomen variëren van patiënt tot patiënt (Elliott 2006, Marik 2007).

De meest voorkomende klachten bij een hypertensieve crisis zijn hoofdpijn, pijn op de borst, kortademigheid en duizeligheid (Zampaglione 1996). Ongeveer de helft van de patiënten met een hypertensieve crisis en retinopathie heeft visusklachten (van den Born 2006). Andere klachten die duiden op een hypertensief noodgeval zijn pijn op de borst, kortademigheid en neurologische uitval (Zampaglione 1996). Klachten en symptomen die frequent voorkomen en waarnaar moet worden gezocht, staan vermeld in *tabel 4*.

Patiënten met een hypertensieve encefalopathie presenteren zich met, naast een sterk verhoogde bloeddruk, meestal met een verminderd bewustzijn, variërend van sufheid of traagheid tot coma, verwardheid, motorische onrust, (corticale) blindheid of een (door-gemaakt) tonisch-clonisch insult.

Hypertensieve encefalopathie is een symmetrisch ziektebeeld: lateralisatie of focaal neurologische klachten (afasie, hemianopsie, hemiplegie) worden zelden bij een hypertensieve encefalopathie gezien en moeten doen denken aan een CVA. Hypertensieve encefalopathie is klinisch-radiologisch moeilijk te onderscheiden van een posterieur reversibel leuko-encefalopathiesyndroom (PRES) door andere oorzaken. Met name het onderscheid tussen een hypertensieve encefalopathie en een encefalopathie door TTP kan lastig zijn, omdat bij beide syndromen ook een microangiopathische hemolyse kan voorkomen. De aanwezigheid van graad-III- of -IV-retinopathie ondersteunt de diagnose hypertensieve encefalopathie (Percival 1970). Daarnaast is bij TTP de bloeddruk meestal lager en is, in tegenstelling tot patiënten met een hypertensieve crisis en microangiopathische hemolyse, de activiteit van het eiwit dat de von-Willebrandfactor knipt, ADAMTS13, laag of niet detecteerbaar (van den Born 2008). De differentiaaldiagnostische overwegingen bij een hypertensieve crisis staan samengevat in *tabel 5*.

**Tabel 5. Differentiaaldiagnostische overwegingen bij een hypertensieve crisis naar orgaansysteem**

Orgaan	Differentiaaldiagnostische overwegingen	Opmerkingen
Hersenen	Ischemisch of bloedig CVA Subarachnoïdale bloeding Epilepsie (post-ictaal) Schedeltrauma Hersentumor	Overweeg CT hersenen bij twijfel
	Encefalopathie door cytotoxische therapie of bij TTP, HUS of SLE Cerebrale vasculitis Encefalitis	Overweeg MRI bij twijfel PRES/cerebrale vasculitis of encefalitis
Nier	Nierinsufficiëntie, alle vormen, maar met name TTP, HUS	Overweeg echografie nieren ter uitsluiting van postrenale obstructie Nierbiopt in acute fase gecontra-indiceerd
Ogen	Vasculitis-SLE	SLE gaat vaak gepaard met hypertensie
	V. retinae trombose	Hypertensieve crisis: dubbelzijdige afwijkingen; vena-retinaetrombose: eenzijdig
	Papiloedeem (zonder bloedingen of exsudaten)	Verhoogde intracranieële druk (vaak bilaterale afwijkingen) of oculair probleem (vaak unilateraal)
Bloedvaten (Coombs-negatieve microangiopathische hemolyse)	TTP, HUS	TTP, HUS: zelden retina-afwijkingen, bloeddruk minder hoog, laag-onmeetbaar ADAMTS13
	Catastrofaal antifosfolipidesyndroom	CAPS: zelden retina-afwijkingen, meerdere trombotische complicaties in korte tijd, positieve LAC, antistoffen tegen cardioline of tegen het beta-2-glycoproteïne-I

PRES: posterieur reversibel leuko-encefalopathiesyndroom, ADAMTS13: eiwit dat von-Willebrandfactor klieft, LAC: lupus anticoagulans; CAPS: catastrofaal antifosfolipidesyndroom.

### 3.2 Lichamelijk onderzoek

Bij het algemeen lichamelijk onderzoek dient specifiek aandacht te worden besteed aan aanwezigheid van hypertensieve orgaanschade (verbrede en heffende ictus) en afwijkingen die kunnen wijzen op de oorzaak van de hypertensie (bloeddrukverschil tussen beide armen, soufflé in de bovenbuik). Ook moet er worden gelet op tekenen van hartfalen, neurologische uitval en retina-afwijkingen.

Indien de fundus door de internist niet kan worden beoordeeld, is onder de volgende omstandigheden acute consultatie van een oogarts noodzakelijk: 1) voor het onderscheid tussen een urgentie en een noodgeval, omdat bij een hypertensief noodgeval opname noodzakelijk is, en 2) voor de differentiatie met TTP en HUS omdat deze aandoeningen een andere behandeling behoeven.

Acute consultatie van een oogarts kan nodig zijn voor:

- het onderscheid tussen een hypertensieve urgentie en een hypertensief noodgeval;
- de differentiatie tussen een hypertensieve crisis en TTP, HUS.

In alle andere gevallen van hypertensieve crisis is de behandeling niet afhankelijk van de oogheelkundige bevindingen en kan beoordeling van de retina ter inventarisatie van de omvang van de hypertensieve complicaties op een later tijdstip geschieden.

### 3.3 Laboratoriumonderzoek

Het laboratoriumonderzoek in de acute fase is gericht op het aantonen van hypertensieve orgaanschade (microangiopathische hemolyse en nierinsufficiëntie), alsmede het bestaan van elektrolyt afwijkingen. Het kaliumgehalte is in veel gevallen in de acute fase van een hypertensieve crisis verlaagd door een secundair hyperaldosteronisme.

De volgende laboratoriumbepalingen worden aanbevolen:

- Hb, trombocyten, reticulocyten en beoordeling rood bloedbeeld op fragmentocyten;
- ureum, creatinine, natrium, kalium, bilirubine, LDH, haptoglobine in het serum;
- urine: sediment, kwalitatief op eiwit of kwantitatief gecorrigeerd voor creatinine in een portie.

### 3.4 Aanvullend onderzoek

Het aanvullend onderzoek in de acute fase is gericht op het aantonen van acute hypertensieve orgaanschade en het identificeren van onderliggende oorzaken die snel behandeling behoeven (zoals bijvoorbeeld postrenale obstructie).

De volgende aanvullende onderzoeken worden aanbevolen:

- ECG (ischemie, linkerventrikelhypertrofie)
- X-thorax (CTR ratio, overvulling)

Op indicatie worden de volgende onderzoeken verricht:

- Echo van nieren bij gestoorde nierfunctie en/of afwijkend sediment (postrenale obstructie, parenchymafwijkingen, niergrootte, links-rechtsverschillen)
- CT-hersenen bij verdenking op een bloeding/infarct;
- CT-angio thorax en abdomen bij verdenking op onder meer een aortadissectie.

### 3.5 Evaluatie na de acute fase

Op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek, laboratorium- en aanvullend onderzoek dient men te bepalen of er bij de patiënt sprake is van een hypertensieve urgentie of een hypertensief noodgeval, hetgeen bepalend is voor het verdere beleid (zie hoofdstuk behandeling).

Secundaire oorzaken van hypertensie komen bij patiënten met een hypertensief noodgeval vaker voor dan bij patiënten die vanwege hypertensie in de eerste of tweede

lijn worden behandeld (zie inleiding). Vanwege de ernst van de presentatie en de hoge prevalentie van sommige secundaire oorzaken is de werkgroep van mening dat:

Na de acute fase de volgende onderzoeken worden overwogen:

- Aanvullend onderzoek naar een nierarteriestenose met CT-, MR- of directe angiografie bij patiënten na een doorgemaakte hypertensieve crisis dient te worden overwogen, zeker als de bloeddruk niet goed kan worden gecontroleerd met de ingestelde therapie.<sup>6</sup>
- Onderzoek naar endocriene ziekten is alleen aan te bevelen bij klinische of biochemische aanwijzingen voor een endocriene ziekte (bijvoorbeeld aanvalsgewijze klachten, Cushingkenmerken, onverklaarde hypokaliëmie die persisteert of recidiveert na de acute behandelingsfase). In het algemeen zijn endocriene ziekten als oorzaak van een hypertensieve crisis zeldzaam met een prevalentie onder de 1 tot 5% in de meeste series patiënten.
- Het verrichten van een nierbiopt is alleen geïndiceerd indien een primaire nierziekte wordt vermoed op grond van: 1. klinische of serologische afwijkingen, 2. persisterende sedimentafwijkingen of proteïnurie (>1 g/24 uur) ondanks adequate bloeddrukcontrole. Het verrichten van een nierbiopt bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie is geassocieerd met een hogere kans op nierbloedingen (Eiro 2005, Shidham 2005).

**Tabel 4. Verschijnselen bij patiënten met een hypertensieve crisis en retinopathie in de Glasgow Blood Pressure Clinic (Isles 1994)**

	Percentage
Hoofdpijn	63
Visusstoornissen	59
Gastro-intestinale symptomen, inclusief gewichtsverlies	49
Hartfalen	30
Neurologische complicaties	17
Linkerventrikelhypertrofie	86
Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine >300 µmol/l)	33
Nierfunctiestoornissen (creatinine 115-300 µmol/l)	46
Microangiopathische hemolytische anemie	28

<sup>6</sup> Patiënten met een (doorgemaakte) hypertensieve crisis hebben – per definitie – ernstige hypertensie met complicaties en vaak meerdere antihypertensiva nodig om de bloeddruk goed te reguleren. Juist bij patiënten met therapieresistente hypertensie lijkt behandeling van een nierarteriestenose te kunnen zorgen voor een betere controle van de bloeddruk, vooral wanneer sprake is van fibromusculaire dysplasie (van Jaarsveld 2000, Nordmann 2003). Daarnaast komt bij patiënten met een doorgemaakt hypertensief noodgeval (hypertensieve crisis met retinopathie of hypertensieve encefalopathie) een uni- of bilaterale nierarteriestenose relatief vaak voor met prevalenties tussen 10 en 30% (Davis 1979, Guerin 1988, Webster 1993, van den Born 2006). Verdere analyse naar een onderliggende renovasculaire oorzaak dient daarom te worden overwogen indien geen andere oorzaak voor de hypertensieve crisis kan worden vastgesteld.

## Referenties

- Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 1979;301:1273.
- Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9:40-5.
- Elliott WJ. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies. *Prog Cardiovas Dis.* 2006;48:316-25.
- Guerin C, Gonthier R, Berthoux FC. Long-term prognosis in malignant or accelerated hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 1988;3:33-7.
- Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension.* Blackwell Scientific Publishers; 1994.
- Marik PE, Varon J. Hypertensive crisis: challenges and management. *Chest.* 2007;131:1949-62.
- Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2003;114:44-50.
- Percival SP. The eye and Moschcowitz's disease (thrombotic thrombocytopenic purpura). *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1970;90:375-82.
- Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA, et al. Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology (Carlton).* 2005;10:305-10.
- van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens.* 2006;24:2299-2304.
- van den Born BJ, van der Hoeven NV, Groot E, et al. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension.* 2008;51:862-6.
- van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1007-14.
- Webster J, Petrie JC, Jeffers TA, Lovell HG. Accelerated hypertension--patterns of mortality and clinical factors affecting outcome in treated patients. *Q J Med.* 1993;86:485-93.
- Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996;27:144-7.

## 4. Behandeling hypertensieve urgentie

### **Uitgangsvraag**

Hoe wordt een hypertensieve urgentie behandeld?

Deelvragen:

Welke streefwaarden worden bij de behandeling van een hypertensieve urgentie aangehouden?

Met welke middelen dient een patiënt met een hypertensieve urgentie te worden behandeld?

Wat is het beleid ten aanzien van opname/ontslag?

### **4.1 Inleiding**

Een hypertensieve urgentie wordt gedefinieerd als ernstige hypertensie zonder tekenen van acute hypertensieve orgaanschade. Voorbeelden van of situaties waarbij sprake kan zijn van hypertensieve urgenties zijn onder meer ernstige ongecompliceerde primair of secundaire hypertensie, postoperatief, bij een ernstige epistaxis, na onttrekking van clonidine of gebruik van cocaïne of bij angstaanvallen. Een hypertensieve urgentie kan vrijwel altijd worden behandeld met oraal werkzame antihypertensiva. Bewijs dat sommige middelen effectiever zijn dan andere middelen ontbreekt (Cherney 2002, Perez 2008). Evenmin is bekend welke initiële streefwaarde optimaal is en of deze al of niet snel moet worden bereikt. Wel zijn er aanwijzingen dat een te sterke initiële bloeddruk daling, zoals in het verleden gerapporteerd voor nifedipine sublinguaal, kan leiden tot cerebrale, cardiale of renale ischemie (Grossman 1996). Tevens hebben placebogecontroleerde studies laten zien dat bij een substantieel deel van de patiënten de bloeddruk vaak spontaan al aanzienlijk daalt (Gonzalez 1991, Perez 2008).

### **4.2 Orale medicatie: samenvatting van de literatuur**

ACE-remmers, calciumantagonisten, centraal aangrijpende antihypertensiva en bèta-blokkers zijn alle in de setting van een hypertensieve urgentie toegediend (Cherney 2002, Perez 2008). Wegens het ontbreken van goede, grootschalige gerandomiseerde onderzoeken met duidelijk gedefinieerde eindpunten kunnen geen evidence-based richtlijnen worden gegeven (Perez 2008). Zowel de Amerikaanse richtlijn uit 2003 als de Europese richtlijn uit 2007 geven geen duidelijkheid ten aanzien van de termijn van de bloeddruk daling of medicamenteuze voorkeur (Chobanian 2003, Mancia 2007). In de recent uitgegeven *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension* worden captopril, labetalol, clonidine, prazosine en calciumblokkers met gereguleerde afgifte als orale middelen genoemd die een snelle bloeddruk daling kunnen geven (Cuspidi 2008).

Vanwege het ontbreken van bewijs van effectiviteit bij de behandeling van een hypertensieve crisis of de potentiële bijwerkingen zullen clonidine en prazosine niet verder worden besproken. Selectieve of niet-selectieve bètablokkers en diuretica zijn meestal geen eerstekeuzemiddelen, omdat het bloeddrukverlagend effect van deze middelen te traag op gang komt. Dit geldt niet voor de gecombineerde bèta-alfablokker labetalol. Het gebruik van de direct werkende nifedipinecapsules is geassocieerd met ernstige hypotensie en verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (CVA en myocardinfarct) en wordt daarom afgeraden (Grossman 1996).

### Conclusie

Niveau 3	Het gebruik van nifedipinecapsules is geassocieerd met het optreden van ongewenste bloeddrukdalingen en verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. C Grossman et al. (1996)
----------	--

In lijn met de Amerikaanse richtlijn wordt opgemerkt dat een (te) agressieve benadering leidend tot een snelle, onvoorspelbare bloeddrukdaling schadelijk kan zijn, in het bijzonder voor cardiovasculair gecompromitteerde patiënten. Bij de behandeling van een hypertensieve urgentie verdienen middelen die een snelle, voorspelbare bloeddrukdaling geven met zo weinig mogelijk bijwerkingen of contra-indicaties de voorkeur. Daarnaast kan men zich, zoals dat ook geldt voor de behandeling van minder ernstige vormen van hypertensie, tevens laten leiden door de eventueel aanwezige comorbiditeit. In tabel 6 staan antihypertensiva die bij een hypertensieve urgentie kunnen worden gebruikt.

Tabel 6. Behandeling hypertensieve urgentie: orale medicatie

Middel	Dosering (mg)	Begin effect (minuten)	Maximaal effect (uren)	Doserings-interval (uren)	Contra-indicatie	Bijwerkingen
Nifedipine retard	20	15-30	4-6*	12- 24		Flushes en hoofdpijn
Captopril	12.5-25	30-60	1-2	8	Angio-oedeem bij eerder ACE-remmergebruik	Hypotensie bij geactiveerd RAAS
Labetalol	100-200	15-30	2-4	8	Niet bij COPD (relatief) of tweede- of derdegraads AV-block	

\*Ongeveer 70% van het bloeddrukverlagend effect van nifedipine wordt na twee uur waargenomen.

### Nifedipine retard

Nifedipine is een calciumantagonist met een dihydropyridine structuur. Nifedipine remt de instroom van extracellulair calcium via het langzame calciumkanaal (L-type) in de gladde spiercellen van de vaatwand waardoor er systemische vasodilatatie optreedt en de bloeddruk daalt. De bloeddrukdaling kan gepaard gaan met een reflaxtachycardie. Nifedipine retard in een dosis van 20 tot 40 mg verlaagt de bloeddruk 15-30 minuten na inname met een maximaal bloeddrukverlagend effect na vier tot zes uur (Isles 1986, Damasceno 1997). Voor de behandeling van een hypertensieve crisis bij negroïde patiënten (n=10, 228/152 mmHg) gaf nifedipine retard 20 mg een gemiddelde bloeddrukdaling van 71±4/49±4 mmHg (delta-MAP -32%) na vijf uur (Damasceno 1997). Behandeling van een hypertensieve crisis bij negroïde patiënten met nifedipine retard 40 mg (233/142 mmHg) gaf een daling van 67/41 mmHg na vijf uur (MAP -28%). Bij twee van de tien patiënten leidde toediening van nifedipine retard 40 mg tot een asymptomatische daling van meer dan 50% van de uitgangsbloeddruk na vijf uur (Isles 1986). Behoudens eerder vastgestelde overgevoeligheid zijn er geen contra-indicaties voor het gebruik van nifedipine. Van belang is dat de tabletten nifedipine retard geheel worden ingenomen.

### Conclusies

Niveau 2	Nifedipine retard in een dosis van 20-40 mg verlaagt de bloeddruk 15-30 minuten na orale inname met een maximaal effect na vier tot zes uur van ongeveer 30% van de MAP, maar kan leiden tot bloeddrukdalingen van meer dan 50% van de uitgangswaarde indien gegeven in een dosis van 40 mg. B Damasceno et al. (1997) B Isles et al. (1986)
----------	--

### Captopril

Captopril is een ACE-remmer, waardoor de omzetting van angiotensine-I naar angiotensine-II wordt geremd. Het acute bloeddrukverlagend effect komt vooral tot stand door arteriële en veneuze vasodilatatie; op de langere termijn waarschijnlijk ook door een verminderde aldosteronproductie door de bijnier. De bloeddrukdaling gaat niet gepaard met een reflaxtachycardie. Captopril wordt na inname snel geresorbeerd. Het bloeddrukverlagend effect is maximaal na twee uur. Het middel wordt grotendeels renaal geklaard, waardoor de werkingsduur is verlengd bij nierinsufficiëntie. Er zijn twee studies waarbij is gekeken naar het effect van eenmalige toediening van captopril bij patiënten met een hypertensieve crisis (Biollaz 1983, Angeli 1991). Bij n=9 patiënten verlaagde captopril 25 mg de bloeddruk van 239/134±12/4 mmHg naar 204/118±8/4 mmHg (delta-MAP -13%) na 30 minuten (Biollaz 1983). In een andere studie bij negen patiënten verlaagde captopril 25 mg de bloeddruk van 245±39/144±8 naar 190±25/115±8 mmHg (delta-MAP -21%) na 50 minuten (Angeli 1991). De spreiding

van het bloeddrukverlagend effect werd in deze studies niet gerapporteerd. Bij patiënten met een sterk geactiveerd renineangiotensinesysteem (ondervulling, nierarteriestenose) kan captopriltoediening leiden tot bloeddrukdalingen >30% van de gemiddelde arteriële bloeddruk (Postma 1992). Captopril is gecontra-indiceerd bij doorgemaakte episoden van angio-oedeem tijdens ACE-remmergebruik.

### Conclusies

Niveau 3	<p>Eenmalige toediening van captopril in een dosis van 25 mg leidt tot een gemiddelde daling van de MAP van ongeveer 15% na 30 minuten en 20% na 50 minuten.</p> <p>C Biollaz et al. (1983)</p> <p>B Angeli et al. (1991)</p>
Niveau 3	<p>Captopriltoediening bij patiënten met volumedepletie of nierarteriestenose kan leiden tot dalingen van de gemiddelde arteriële druk van meer dan 30%.</p> <p>C Postma et al. (1992)</p>

### Labetalol

Labetalol is een niet-selectieve bètablokker met tevens alfa<sub>1</sub>-blokkerende eigenschappen. De alfa-receptorblokkade leidt tot een afname van de perifere vaatweerstand en bloeddrukdaling, terwijl door de bètareceptorblokkade reflaxtachycardie wordt voorkomen. Labetalol wordt na inname snel geresorbeerd en het bloeddrukverlagend effect is maximaal na twee uur. De werkingsduur is acht tot 12 uur. Bij de behandeling van patiënten met een hypertensieve urgentie leidde toediening van labetalol 200 mg (n=12) tot het behalen van de streefwaarde, gedefinieerd als een verlaging van >30 mmHg van de diastolische bloeddruk, bij 58% van de patiënten na twee uur (Gonzalez 1991). Labetalol 100 mg (n=12) en 300 mg (n=12) hadden een vergelijkbare effect na twee uur. Na vier uur leek de bloeddrukdaling met labetalol 200 mg effectiever dan met labetalol 100 mg (gezien kleine groepsgrootte niet significant) met een behandelingssucces van 50% voor labetalol 100 mg, 64% voor labetalol 200 mg en 67% voor labetalol 300 mg. De daling van de MAP met labetalol (uit de grafiek berekend) bedroeg 19%. Relatieve contra-indicatie voor toediening van labetalol is COPD. Een absolute contra-indicatie is het bestaan van een tweede- of derdegraads AV-block.

### Conclusie

Niveau 3	<p>Labetalol 200 mg geeft een daling van ongeveer 20% van de gemiddelde arteriële bloeddruk bij patiënten met een hypertensieve crisis.</p> <p>C Gonzalez et al. (1991)</p>
----------	---

### Nifedipine retard vs. captopril

Er is één gerandomiseerde studie waarbij nifedipine retard 20 mg (n=10, 228/152 mmHg) is vergeleken met captopril 25 mg (n=9, 223/140 mmHg) voor de behandeling van hypertensieve crisis bij negroïde patiënten. De maximale bloeddrukdaling na toediening van nifedipine retard 20 mg was 71±4/49±4 mmHg na vijf uur (delta MAP -32%) en 48±4/32±3 mmHg (delta-MAP -23%) voor captopril na twee uur (Damasceno 1997).

### Conclusie

Niveau 3	<p>Nifedipine retard 20 mg geeft een effectievere bloeddrukdaling dan captopril bij negroïde patiënten.</p> <p>B Damasceno et al. (1997)</p>
----------	--

### Nifedipine retard vs. atenolol

In een gerandomiseerde vergelijkende studie is nifedipine retard 40 mg (233/142 mmHg) vergeleken met atenolol 100 mg (226/141 mmHg 169) bij 20 negroïde patiënten met een hypertensieve crisis (Isles 1986). Toediening van nifedipine retard leidde tot een snellere, maar vergelijkbare bloeddrukdaling vergeleken met atenolol met een daling van 67/41 mmHg na vijf uur (MAP -28%) voor nifedipine retard en een daling van 64/40 mmHg na 16 uur (MAP -28%) voor atenolol (Isles 1986).

### Conclusie

Niveau 3	<p>Nifedipine retard 40 mg geeft een snellere en even effectieve bloeddrukdaling dan atenolol 100 mg bij negroïde patiënten met een hypertensieve crisis.</p> <p>B Isles et al. (1986)</p>
----------	--

### 4.3 Plaatsbepaling behandeling en streefwaarde

Bij de behandeling van patiënten met een hypertensieve urgentie wordt een geleidelijke daling van de bloeddruk binnen enkele uren nagestreefd, bij voorkeur met orale medicatie (Chobanian 2003, Vaughan 2000). Met het beperkte bewijs lijkt nifedipine retard in een dosis van 20 mg het meest effectief en veilig te zijn voor de orale behandeling van een hypertensieve urgentie. Bovendien kent nifedipine retard in tegenstelling tot labetalol en captopril geen contra-indicaties. Gezien de halfwaardetijd van de meeste orale antihypertensiva wordt een observatieperiode van ten minste twee uur ingelast teneinde het effect op de bloeddruk en eventueel bijhorende klachten (orthostase, bijwerkingen) te observeren. Van nifedipine retard, het middel met de langste halfwaardetijd, kan na twee uur 70% van de maximale bloeddrukdaling worden waargenomen. Het bloeddrukverlagend effect van nifedipinetabletten met een *Oral Release Osmotic System* (OROS)-formulering begint pas na twee à drie uur en houdt zes tot 11 uur aan. Gezien de

trage werking en de lange halfwaardetijd is dit middel niet geschikt voor de behandeling van een hypertensieve urgentie.

De werkgroep is van mening dat het wenselijk is te streven naar een bloeddruk <180/110 mmHg, maar in ieder geval lager dan 200/120 mmHg voor ontslag. Bij het niet bereiken van de streefwaarde verdient opname op een verpleegafdeling de voorkeur voor verdere behandeling en monitoring van de bloeddruk. De werkgroep adviseert om patiënten die worden ontslagen binnen drie tot vijf dagen voor controle te (laten) zien.

#### 4.4 Monitoring behandeling hypertensieve urgentie

Met de genoemde doseringen van de middelen uit *tabel 6* is de kans op te sterke bloeddruk daling klein maar niet uitgesloten. Geadviseerd wordt om de bloeddruk ten minste ieder kwartier te meten totdat de streefwaarde is bereikt. Het beste kan hiervoor een automatische bloeddrukmeter worden gebruikt. Een ongewenste te sterke bloeddruk daling kan met een fysiologische zoutinfusie worden opgevangen. Omdat een te sterke bloeddruk daling met genoemde middelen incidenteel voorkomt, is het niet nodig de patiënt als voorzorgsmaatregel een infuusnaald te geven.

#### Conclusies

Niveau 4	Bij een hypertensieve urgentie wordt een geleidelijke daling van de bloeddruk binnen enkele uren nagestreefd bij voorkeur met orale medicatie <i>D Chobanian (2003), Vaughan (2000)</i>
Niveau 4	Na behandeling van een hypertensieve urgentie wordt een observatieperiode van ten minste twee uur ingelast. <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 4	Voor ontslag is het wenselijk de bloeddruk te verlagen tot <180/110 mmHg, maar in ieder geval tot <200/120 mmHg. <i>D Mening werkgroep</i>

#### Samenvatting aanbevelingen

- Bij een hypertensieve urgentie wordt een geleidelijke daling van de bloeddruk binnen enkele uren nagestreefd, bij voorkeur met orale medicatie.
- Nifedipine retard 20 mg verdient de voorkeur bij de behandeling van een hypertensieve urgentie.
- Na behandeling van een hypertensieve urgentie wordt een observatieperiode van ten minste twee uur ingelast.
- Voor ontslag is het wenselijk de bloeddruk te verlagen tot <180/110 mmHg, maar in ieder geval tot <200/120 mmHg.

#### Referenties

- Angeli P, Chiesa M, Caregario L, et al. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. A randomized, single-blind clinical trial. *Arch Intern Med.* 1991;151:678-82.
- Biollaz J, Waeber B, Brunner HR. Hypertensive crisis treated with orally administered captopril. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25:145-9.
- Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med.* 2002;17:937-45.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
- Cuspidi C. Hypertensive emergencies and urgencies. In: *Manual of hypertension of the European Society of Hypertension.* 2008:249.
- Damasceno A, Ferreira B, Patel S, Sevens E, Polonia J. Efficacy of captopril and nifedipine in black and white patients with hypertensive crisis. *J Hum Hypertens.* 1997;11:471.
- Gonzalez ER, Peterson MA, Racht EM, Ornato JP, Due DL. Dose-response evaluation of oral labetalol in patients presenting to the emergency department with accelerated hypertension. *Ann Emerg Med.* 1991;20:333-8.
- Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA.* 1996;276:1328-31.
- Isles CG, Johnson AO, Milne FJ. Slow release nifedipine and atenolol as initial treatment in blacks with malignant hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;21:377-83.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
- Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens.* 2008;22:596-607.
- Postma CT, Dennesen PJ, de BT, Thien T. First dose hypotension after captopril; can it be predicted? A study of 240 patients. *J Hum Hypertens.* 1992;6:205-9.
- Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000;356:411-7.

## 5. Behandeling hypertensief noodgeval

### **Uitgangsvraag**

Hoe wordt een hypertensief noodgeval behandeld?

Deelvragen:

Welke streefwaarden worden bij de behandeling van een hypertensief noodgeval aangehouden?

Met welke middelen dient een patiënt met een hypertensief noodgeval te worden behandeld?

Wat is het beleid ten aanzien van opname/ontslag?

### **5.1 Inleiding**

Het belangrijkste doel van behandeling van patiënten met een hypertensieve crisis is niet het zo snel mogelijk verlagen van de bloeddruk, maar het voorkómen of beperken van schade aan de verschillende organen (van den Meiracker 1999, Vaughan 2000, Chobanian 2003). Belangrijk is het onderscheid tussen een hypertensief noodgeval en een hypertensieve urgentie. Bij een noodgeval dient binnen enkele minuten (aneurysma dissecans, myocardinfarct of asthma cardiale) tot maximaal één uur de bloeddruk te worden verlaagd (van den Meiracker 1999, Vaughan 2000), terwijl dit bij een urgentie binnen enkele uren dient te gebeuren (van den Meiracker 1999, Vaughan 2000). De mate waarin de bloeddruk wordt verlaagd, is niet voor elk hypertensief noodgeval hetzelfde. Zo wordt bij patiënten met een hypertensieve crisis met retinopathie of encefalopathie geadviseerd om vanwege stoornissen in de cerebrale autoregulatie de gemiddelde bloeddruk in de eerste fase met niet meer dan 20-25% te laten dalen (Strandgaard 1973). Het in korte tijd verlagen van de gemiddelde bloeddruk met >50% van de uitgangswaarde is geassocieerd met het risico van ischemisch CVA en overlijden (Ledingham 1979, Haas 1983, Mak 2004). Deze streefwaarde geldt niet voor alle hypertensieve noodgevallen. Bij patiënten met een acute aortadissectie is een onmiddellijke verlaging van de bloeddruk tot <110 mmHg systolisch aangewezen, (Chobanian 2003) terwijl bij patiënten met een ischemisch CVA terughoudendheid is geboden met het verlagen van de bloeddruk (Adams 2007, Broderick 2007). Bij patiënten met ernstige pre-eclampsie/eclampsie wordt aanbevolen de bloeddruk te verlagen tot <160 mmHg systolisch en <105 mmHg diastolisch om acute hypertensieve complicaties bij de moeder te voorkomen (NVOG 2005). Om een snelle en gecontroleerde bloeddruk mogelijk te maken, worden bij voorkeur intraveneuze middelen gebruikt. Dit impliceert dat een patiënt met een hypertensief noodgeval dient te worden behandeld op een afdeling waar intensieve hemodynamische bewaking (een intensivacare- of mediumcare-afdeling, dan wel een hartbewakingsafdeling of obstetrische highcare-afdeling) bij voorkeur

met invasieve arteriële bloeddrukmeting. Als stabilisatie van de bloeddruk heeft plaatsgevonden met behulp van een intraveneus toegediend middel, kan worden gestart met orale medicatie, terwijl de intraveneuze behandeling wordt uitgesloten. Wordt bij patiënten met een hypertensieve crisis en retinopathie of encefalopathie de bloeddrukdaling zonder nadelige cerebrale of cardiale verschijnselen getolereerd, dan kan in de daaropvolgende periode van 24-48 uur de bloeddruk geleidelijk worden verlaagd richting normale bloeddrukwaarden (van den Meiracker 1999, Chobanian 2003). Het gebruik van intraveneus toegediende antihypertensiva op een verpleegafdeling wordt afgeraden.

### Conclusies

Niveau 4	Bij de meeste hypertensieve noodgevallen is een verlaging van de gemiddelde bloeddruk van 25% in minuten tot uren (afhankelijk van de ernst van de orgaanschade) aangewezen. D Vaughan (2000) D Chobanian (2003)
Niveau 3	Het in korte tijd verlagen van de gemiddelde arteriële bloeddruk >50% is geassocieerd met ischemisch CVA en overlijden. C Ledingham (1979) C Haas (1983) C Mak (2004)

### 5.2 Intraveneuze middelen: samenvatting literatuur

Een bruikbaar intraveneus antihypertensivum is snelwerkend en heeft een voorspelbaar en titreerbaar bloeddrukverlagend effect. Belangrijk bij het maken van een keuze is de aard van de hypertensieve orgaanschade en het bijwerkingenprofiel. In een recente systematische review wordt geconstateerd dat de beschikbare literatuur over farmacologische interventies bij hypertensieve noodgevallen grotendeels bestaat uit kleine studies met een matige methodologische kwaliteit. Dosering, belangrijkste bijwerkingen en contra-indicaties van de verschillende intraveneuze antihypertensiva staan vermeld in tabel 5. Enalapriilaat, fenoldopam en clevidipine, een ultrakortwerkende calcium-antagonist, zijn in Nederland niet verkrijgbaar. Dihydralazine is alleen nog leverbaar uit het buitenland via bestelling bij de importapotheek. Deze middelen zijn vanwege hun beperkte beschikbaarheid en het bestaan van betere alternatieven in het overzicht weggelaten.

#### Nitroprusside

Nitroprusside is een stikstofmonoxide-(NO-)donor en een zeer effectieve snel- en kortwerkende arteriële en veneuze vaatverwijder. Het bloeddrukverlagend effect treedt op binnen enkele seconden (Palmer 1975). Nitroprusside is effectief bij de behandeling van een

hypertensieve crisis (Ahearn 1974, Tuzel 1974, Immink 2008). In de praktijk wordt de laatste decennia de effectiviteit van nieuwe antihypertensiva in bovengenoemde situatie getoetst aan nitroprusside als gouden standaard. Een nadeel van nitroprusside is dat het de intracraniale druk verhoogt, hetgeen leidt tot afname van de cerebrale bloedstroomsnelheid (Turner 1977, Cottrell 1978). De in veel gevallen door nitroprusside opgewekte reflextachycardie en toename van het slagvolume is nadelig bij de behandeling van een acute dissectie van de aorta. Daarom is in dit geval meestal toevoeging van een (kortwerkende) bètablokker aan de behandeling noodzakelijk (Kitiyakara 1998, Vaughan 2000). Nitroprusside bevat 44 gewichtsprocent cyanide. Dit wordt in de lever gemetaboliseerd tot thiocynaat, hetgeen weer in de nier wordt uitgescheiden. Voor deze reactie is de aanwezigheid van thiosulfaat vereist. Dus de adequate verwijdering van cyanide uit het lichaam is afhankelijk van een adequate lever- en nierfunctie, en voldoende beschikbaarheid van thiosulfaat (Robin 1992). De toegediende dosis nitroprusside heeft een rechtlijnig verband met de cyanideconcentratie in het bloed (Vesey 1976). In het algemeen kan een dosis <2 µg/kg/min langdurig veilig worden gegeven. Bij een dosis van 5 µg/kg/min is na vijf uur een toxische hoeveelheid cyanide aanwezig in het bloed. Bij een dosis van 10 µg/kg/min is dit al na 10 minuten. Om cyanidetoxiciteit te voorkomen is, bij te verwachten langdurige toediening of hoge dosis nitroprusside, toediening van andere antihypertensiva geïndiceerd. Het is aan te bevelen nitroprusside niet langer dan 48-72 uur te gebruiken (Erstad 2000, Nightingale 1991, Cetnarowski 1986). Preventieve toediening van thiosulfaat of hydroxocobalamine zou cyanidetoxiciteit doen verminderen (Cole 1987, Cottrell 1978). Terughoudendheid is geboden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

### Conclusies

Niveau 3	Nitroprusside is effectief bij de behandeling van een hypertensieve crisis. B Immink (2008) C Ahearn (1974), Tuzel (1974)
Niveau 3	Nitroprusside kan leiden tot een verhoging van de intracraniale druk, hetgeen kan leiden tot een afname van de cerebrale bloedstroomsnelheid. C Turner (1977), Cottrell (1978)

#### Labetalol

Labetalol is een niet-selectieve bètablokker met selectieve alfa-1-lytische eigenschappen (MacCarthy 1983, Prichard 1984). Labetalol geeft een snelle daling van de arteriële bloeddruk door middel van een verlaging van de perifere vaatweerstand, in afwezigheid van reflextachycardie en met weinig tot geen effect op het hartminuutvolume. Intraveneus labetalol is effectief gebleken bij de behandeling van hypertensieve noodgevallen (Cumming 1979, Cumming 1982, Papademetriou 1982, Agabiti Rosei 1975, Lebel 1985, Cressman 1984, Wilson 1983). Bij negroïde patiënten lijkt labetalol niet

in alle gevallen de gewenste bloeddrukdaling te geven. In één studie werd het behandelingsdoel niet gehaald bij vijf van de 47 (11%) negroïde patiënten ondanks de maximale toegediende dosis (300 mg) (Wilson 1983). Labetalol heeft geen nadelig effect op de cerebrale en renale doorbloeding (Immink 2008, Larsen 1980, Olsen 1995). Labetalol is veilig toepasbaar bij patiënten met hypertensie in het acute stadium bij een beroerte en bij een acuut myocardinfarct (Patel 1993, Marx 1979). Labetalol kan als continu infuus of herhaalde bolusinjecties worden toegediend. In verband met hypotensie is voorzichtigheid bij het gebruik van bolusinjecties geboden. Intraveneus labetalol is effectief gebleken bij de behandeling van postoperatieve hypertensie (Leslie 1987, Chauvin 1987). Vanwege het optreden van hypertensieve episoden tijdens labetalol toediening is het niet het middel van eerste keuze voor de perioperatieve behandeling van het feochromocytoom (Feek 1980, Briggs 1978, Sheaves 1995). Bij de behandeling van hypertensie bij een acute aortadissectie heeft, vanwege de snellere werking en kortere halfwaardetijd, nitroprusside in combinatie met esmolol de voorkeur boven labetalol (O'Connor 1995). Labetalol wordt beschouwd als het middel van keuze voor de intraveneuze behandeling van pre-eclampsie, hoewel bewijs dat het in vergelijking met andere antihypertensiva beter of veiliger is, ontbreekt (NVOG 2005, Duley 2006). Geadviseerd wordt de dosering <800 mg/24 uur te houden, vooral in de preterme periode, wegens het risico van ernstige neonatale bradycardie. Een relatieve contra-indicatie voor het gebruik van labetalol is COPD. Een absolute contra-indicatie is het tweede- of derdegraads AV-block.

### Conclusie

Niveau 3	Intraveneus labetalol is effectief bij de behandeling van hypertensieve noodgevallen als continu infuus of als (herhaalde) bolusinjectie. C Cumming (1979), Cumming (1982), Papademetriou (1982), Agabiti Rosei (1975), Lebel (1985), Cressman (1984), Wilson (1983)
----------	---

### Nicardipine

Nicardipine is een tweedegeneratiecalciumantagonist met dihydropiridinestructuur. Het bloeddrukverlagend effect wordt bereikt door een verlaging van de perifere vaatweerstand. De hartfrequentie neemt meestal niet toe. In een vergelijkend onderzoek bleek nicardipine even effectief als nitroprusside bij patiënten met ernstige hypertensie en bij postoperatieve hypertensie (Neutel 1994, Halpern 1992, van Wezel 1989, David 1991, Dorman 2001). Bij ernstige hypertensie en hypertensieve noodgevallen wordt de gewenste bloeddrukdaling met nicardipine in vrijwel 100% bereikt (Neutel 1994, Wallin 1989, Clifton 1989). Post-CABG zou nicardipine een betere bloeddrukregulatie geven dan nitroglycerine (Vecht 1989). Intraveneuze calciumblokkers lijken in vergelijking met nitroprusside of nitroglycerine effectiever in het behouden van slagvolume en het voorkomen van coronair ischemie na openhartchirurgie en CABG (Vecht 1989, David 1991, Bertolissi 1998, Apostolidou 1999). Nicardipine verlaagde in een ongecontroleerde studie effectief de bloeddruk bij patiënten met neurologische verschijnselen en hyper-

tensie, zonder nadelig effect op de cerebrale weefseloxygenatie (Narotam 2008). In een retrospectieve analyse van patiënten met een intracerebrale bloeding – behandeld met verschillende antihypertensieve middelen – bleek nitroprusside ten opzichte van nicardipine geassocieerd met een verhoogde ziekenhuismortaliteit (Suri 2009). Nicardipine lijkt een goed alternatief voor behandeling van ernstige pre-eclampsie indien met andere antihypertensiva de bloeddruk niet voldoende kan worden verlaagd (Aya 1999, Elatrous 2002, Hanff 2005). Er zijn geen aanwijzingen voor nadelige effecten bij de foetus of neonaat (Hanff, 2005). De overdracht van nicardipine via de placenta of moedermelk is minimaal (Bartels 2007). Belangrijkste bijwerkingen van nicardipine zijn hoofdpijn, misselijkheid en hypotensie.

### Conclusies

Niveau 1	Intraveneus nicardipine is effectief bij de behandeling van patiënten met ernstige hypertensie, hypertensieve noodgevallen en bij postoperatieve hypertensie. A2 Wallin (1989), van Wezel (1989), Halpern (1992), Neutel (1994) B Clifton (1990), David (1991), Dorman (2001)
Niveau 3	Intraveneus nicardipine is ook effectief bij de behandeling van patiënten met pre-eclampsie en hypertensie na een beroerte. B Elatrous (2002) C Aya (1999), Hanff (2005), Narotam (2008)

### Nitroglycerine

Nitroglycerine is eveneens een NO-donor en veroorzaakt vooral veneuze vaatverwijding en geeft daardoor een verlaging van de preload en vermindering van de myocardiale zuurstofbehoefte. In hogere doses geeft het ook arteriële vaatverwijding (Sorkin 1984). Nitroglycerine is als antihypertensivum minder effectief dan nitroprusside, doch mist de toxische nadelen van laatstgenoemd middel. Nitroglycerine zou de perfusie van ischemische myocardregio's verbeteren, maar kan de cerebrale en renale circulatie compromitteren door verlaging van het hartminuutvolume. Bij de behandeling van acute hypertensie met myocardischemie heeft behandeling met nitroglycerine de voorkeur boven nitroprusside (Chiariello 1976, Mann 1978).

### Conclusie

Niveau 2	Nitroglycerine is een minder effectief antihypertensivum, maar heeft de voorkeur bij de behandeling van acute hypertensie met myocardischemie. B Chiariello (1976), Mann (1978)
----------	--

## Esmolol

Esmolol is een zeer kortwerkende bèta-1-selectieve bètablokker. Het verlaagt de bloeddruk door vooral een daling van het hartminuutvolume en in mindere mate door vasodilatatie (Turlapaty 1987, Volz-Zang 1994). Op grond van het snel optredende effect op hartfrequentie en contractiliteit, en de korte werkingsduur van 30 minuten, is esmolol in combinatie met nitroprusside eerste keuze voor de medicamenteuze behandeling van acute aortadissectie (O'Connor 1995). Ook kan esmolol in combinatie met fentolamine of nitroprusside worden toegediend bij ernstige tachyarritmieën in het kader van een feochromocytoom (Mihm 1990). Op grond van de lagere effectiviteit in bloeddrukdaling is esmolol geen eerste keuze als monotherapie. Relatieve contra-indicatie voor het gebruik van esmolol is COPD. Esmolol is gecontra-indiceerd bij een tweede- of een derdegraads AV-block.

### Conclusie

Niveau 4	Esmolol is in combinatie met nitroprusside eerste keuze voor de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij een acute aortadissectie D O'Connor (1995)
----------	--

## Fentolamine

Fentolamine is een kortwerkende niet-selectieve alfablokker. Het middel verlaagt de bloeddruk door arteriële en veneuze vaatverwijding. Na intraveneuze toediening treedt het bloeddrukverlagend effect vrijwel direct op en is na 10-15 minuten verdwenen. Fentolamine heeft alleen een indicatie bij hypertensieve crises met een overmaat aan catecholamines in de bloedbaan of verhoogde sympathicotonus. Fentolamine wordt al jaren gebruikt bij de (perioperatieve) behandeling van het feochromocytoom. Daarnaast kan het worden gebruikt bij een hypertensieve crisis in het kader van cocaïneabusus en bij clonidineonttrekking (Hansson 1973, Hollander 2008). Bijwerkingen van fentolamine zijn tachycardieën en angina pectoris.

### Conclusie

Niveau 3	Naast behandeling bij het feochromocytoom is fentolamine ook effectief bij een hypertensieve crisis in het kader van cocaïneabusus en bij clonidineonttrekking C Hollander (2008) D Hansson (1973)
----------	--

## Urapidil

Urapidil is een perifere alfa<sub>1</sub>-receptorblokker, met tevens een centraal sympathicolytisch effect, waarschijnlijk via stimulatie van 5-HT<sub>1A</sub>-serotonerge receptoren (Dooley 1998). Het bloeddrukverlagend effect wordt bereikt door vaatverwijding. Urapidil heeft geen

effect op de hartslag, hartfunctie, coronaire bloeddorstrooming of intracraniale druk (Dooley 1998, Schook 1989). In een vergelijkende studie bij hypertensieve noodgevallen bleek urapidil even effectief als nitroprusside, maar het werd beter verdragen (Hirschl 1997). In een groep patiënten met hypertensie en longoedeem gaf urapidil in vergelijking met nitroglycerine een sterkere bloeddrukdaling en verbetering van de arteriële zuurstofspanning (Schreiber 1998). Bij postoperatieve hypertensieve cardiochirurgische patiënten bleek urapidil even veilig en effectief als nitroprusside met minder toename van de hartfrequentie (van der Stroom 1994). Na coronairchirurgie ging urapidil gepaard met betere bloeddrukcontrole dan met ketanserine, en gaf in tegenstelling tot ketanserine geen toename van de hartfrequentie (van der Stroom 1997). De belangrijkste bijwerkingen zijn duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn.

### Conclusie

Niveau 2	Urapidil is effectief bij de behandeling van een hypertensief noodgeval en wordt goed verdragen. B Van der Stroom (1994), Hirschl (1997)
----------	---

## Ketanserine

Ketanserine is een gecombineerde selectieve serotonine-2-antagonist en alfa<sub>1</sub>-receptorblokker (Naslund 1988). Ketanserine verlaagt de bloeddruk door vaatverwijding en veroorzaakt reflex tachycardie. Ketanserine is met name onderzocht bij postoperatieve hypertensie en pre-eclampsie. In een vergelijkende studie met urapidil bij postoperatieve hypertensie bleek ketanserine minder effectief in het verlagen van de bloeddruk (van der Stroom 1997, Hodsman 1989, Vandenbroucke 1994). Ketanserine kan als alternatief worden gebruikt voor de behandeling van ernstige pre-eclampsie (Bolte 1998). Ketanserine is in vergelijking met hydralazine minder effectief met betrekking tot het verlagen van de bloeddruk, maar was in één onderzoek geassocieerd met een lager risico op het HELLP-syndroom (Duley 2006). Hoewel na de bevalling relevante farmacologische concentraties in de neonaat kunnen worden aangetroffen, lijken er geen nadelige effecten bij de neonaat waarneembaar (Hanff 2004).

### Conclusie

Niveau 1	Ketanserine is een goed alternatief voor hydralazine bij de behandeling van ernstige pre-eclampsie. A1 Duley (2006) B Bolte (1998)
----------	--

## Nitroprusside vs. labetalol

In een recente vergelijkende studie tussen nitroprusside en labetalol bij patiënten met een hypertensieve crisis werd in de nitroprussidegroep een sterkere afname gezien van

de bloedstroomsnelheid in de arteria cerebri media voor een gegeven bloeddrukdaling (Immink 2008).

#### Conclusie

Niveau 3	Nitroprusside geeft een sterkere afname van de bloedstroomsnelheid in de arteria cerebri media dan labetalol. B Immink (2008)
----------	--

#### Labetalol vs. nicardipine

Bij perioperatieve hypertensie tijdens hersenoperaties bleek labetalol even effectief de bloeddruk te verlagen als de calciumantagonist nicardipine (Kross 2000), maar bij pre-eclampsie werd met nicardipine gemiddeld genomen een grotere bloeddrukdaling bereikt (Elatrous 2002).

#### Conclusie

Niveau 2	Bij de behandeling van perioperatieve hypertensie tijdens hersenoperaties en bij pre-eclampsie is labetalol even effectief als nicardipine. B Kross (2000), Elatrous (2002)
----------	--

#### Nitroprusside vs. nitroglycerine

In vergelijking met nitroglycerine lijkt nitroprusside een minder gunstig effect te hebben op de myocardiale bloeddorstrooming (*coronary steal*-syndroom) bij patiënten met myocardischemie en na coronaire bypassoperatie (Chiariello 1976, Mann 1978, Flaherty 1982, Fremes 1985).

#### Conclusie

Niveau 2	Bij patiënten met myocardischemie en na een coronaire bypassoperatie heeft nitroprusside een minder gunstig effect op de myocardiale bloeddorstrooming dan nitroglycerine. B Chiariello (1976), Flaherty (1982), Mann (1978), Fremes (1985)
----------	--

#### Nitroprusside vs. nicardipine

In een vergelijkend onderzoek bleek nicardipine even effectief als nitroprusside bij patiënten met ernstige hypertensie en bij postoperatieve hypertensie (Neutel 1994, Halpern 1992, van Wezel 1989, David 1991, Dorman 2001, Yang 2004). Nicardipine is in vergelijking met nitroprusside wel beter in het behouden van slagvolume en het

voorkomen van coronair ischemie na openhartchirurgie en CABG (David 1991, Bertolissi 1998).

#### Conclusie

Niveau 1	Nicardipine is even effectief als nitroprusside bij patiënten met ernstige hypertensie en bij postoperatieve hypertensie. A2 van Wezel (1989), Halpern (1992), Neutel (1994), Yang (2004) B David (1991), Dorman (2001)
----------	---

#### Nitroprusside vs. urapidil

In vergelijkende studies bij hypertensieve noodgevallen en bij postoperatieve hypertensie bleek urapidil even effectief in het verlagen van de bloeddruk als nitroprusside, maar het werd wel beter verdragen (van der Stroom 1994, Hirschl 1997).

#### Conclusie

Niveau 2	Intraveneuze behandeling met urapidil is even effectief als nitroprusside bij de hypertensieve noodgevallen en postoperatieve ernstige hypertensie. B van der Stroom (1994), Hirschl (1997)
----------	--

#### Nitroglycerine vs. urapidil

In een studie bij patiënten met ernstige hypertensie en longoedeem liet urapidil in vergelijking met nitroglycerine een betere bloeddrukdaling en toename van de arteriële zuurstofspanning zien (Schreiber 1998).

#### Conclusie

Niveau 3	Urapidil lijkt effectiever dan nitroglycerine bij een hypertensieve crisis en longoedeem. A2 Schreiber (1998)
----------	--

#### Ketanserine vs. urapidil

Intraveneuze behandeling met urapidil liet na coronairchirurgie en bij postoperatieve hypertensie een betere bloeddrukcontrole en minder toename van de hartfrequentie zien dan met ketanserine (Hodsman 1989, Vandenbroucke 1994, van der Stroom 1997).

## Conclusie

Niveau 3	Bij postoperatieve hypertensie is behandeling met urapidil effectiever dan ketanserine.
	A2 van der Stroom (1997)
	B Vandenbroucke (1994)
	C Hodsman (1989)

### 5.3 Plaatsbepaling, therapie en advies

De voorkeursindicatie van de diverse intraveneuze middelen naar indicatie staat vermeld in de tabellen 7.1 en 7.2. Omdat er vrijwel geen gerandomiseerde onderzoeken zijn waarbij de verschillende middelen met elkaar vergeleken zijn en vergelijkende studies hooguit minimale verschillen laten zien, is de keuze vooral gebaseerd op de onderliggende pathofysiologie van de aandoening en de mening van deskundigen.

Tabel 7.1 Behandeling hypertensieve crisis: intraveneuze middelen

Middel	Mechanisme	Begin	Duur	Bolus	Continu
Esmolol	bètablokker	1-2 min	10-30 min	0,5-1 mg/kg	50-300 µg/kg/min
Fentolamine	alfa <sub>1</sub> -blokker	1-2 min	3-5 min	1-5 mg, evt. herhalen na 5-15 min	0,5-1,0 mg/uur
Ketanserine	5HT <sub>2A</sub> /alfa <sub>1</sub> -antagonist	1-2 min	30-60 min	5 mg, herhalen na 5 min, max. 30 mg	2-6 mg/uur
Labetalol	alfa <sub>1</sub> - + bètablokker	5-10 min	3-6 uur	0,25-0,5 mg/kg	2-4 mg/min, tot bereikte effect, daarna 5-20 mg/uur
Nicardipine	calciumantagonist (dihydropyridine)	5-15 min	30-40 min	nvt	5-15 mg/uur, start met 5 mg/uur en dosering iedere 15-30 min. met 2,5 mg verhogen, als bloeddruk-daling bereikt is, dosering verlagen tot 3 mg/uur
Nitroglycerine	NO-donor	1-5 min	3-5 min	nvt	5-200 µg/min, 5 µg/min verhogen per 5 minuten
Nitroprusside	NO-donor	direct	1-2 min	nvt	0,3-10 µg/kg/min, met 0,5 µg/kg/min verhogen per 5 minuten
Urapidil	alfa <sub>1</sub> - /5HT <sub>2A</sub> - antagonist	3-5 min	4-6 uur	12,5-25mg	5-40 mg/uur

Tabel 7.2 Behandeling hypertensieve crisis: intraveneuze middelen (vervolg)

Middel	Belangrijkste bijwerkingen	Contra-indicatie
Esmolol	negatief inotroop; bradycardie	COPD (relatief); tweede- en derdegraads AV-block; linkerventrikelfalen
Fentolamine	tachyritmie, angina pectoris	
Ketanserine	hoofdpijn, duizeligheid	verlengde QT-tijd, tweedegraads AV-block, bradycardie, hypokaliëmie
Labetalol	bronchoconstrictie, bradycardie	COPD (relatief); tweede- en derdegraads AV-block; linkerventrikelfalen
Nicardipine	hoofdpijn, misselijkheid	ernstig leverfalen
Nitroglycerine	hoofdpijn	
Nitroprusside	cyanide-intoxicatie	lever/nierfalen (relatief)
Urapidil	hypotensie, hoofdpijn	

### 5.4 Monitoring behandeling hypertensief noodgeval

Door intra-arteriële registratie van de bloeddruk kunnen snelle dalingen in de bloeddruk door de ingestelde therapie direct worden onderkend. Bij te sterke bloeddrukdalingen dient de toediening van het gebruikte medicament (tijdelijk) te worden gestaakt. Hieraan kan zo nodig intraveneuze volume-expansie worden toegevoegd. Opgepast dient te worden voor het doorspoelen van nog aanwezige restanten van het medicament in het infuustoedieningssysteem. Behalve bewaking van bloeddruk, hartritme, diurese en zuurstofverzadiging van het bloed dient het optreden en beloop van eventuele neurologische verschijnselen frequent te worden geobjectiveerd, onder meer met behulp van de Glasgow-comascore. Bij verslechtering van de neurologische toestand (verslechtering Glasgow-comascore, neurologische uitvalsverschijnselen) is beeldvormende diagnostiek in de vorm van een CT-scan of MRI van de hersenen aangewezen. Indien de bloeddruk zonder intraveneuze geneesmiddelen is gestabiliseerd (niet noodzakelijkerwijs normaal) en er geen andere indicatie is voor continue hemodynamische bewaking kan de patiënt worden overgeplaatst naar de verpleegafdeling.

### 5.5 Behandeling specifieke aandoeningen

De behandeling van verschillende klinische uitingsvormen van een hypertensieve crisis verschillen in 1) snelheid waarmee met de behandeling moet worden gestart, 2) streefwaarde voor de bloeddruk ten opzichte van het uitgangsniveau en 3) voorkeur van bloeddrukverlagende medicatie. De bewijslast voor verschillen in snelheid van behandeling, bereikte streefwaarden en medicatievoorkeur bij de verschillende ziektebeelden berust meestal op klinische observaties en op parallelgroepstudies met (belangrijke) intermediaire uitkomsten. Er zijn geen grote trials waarin antihypertensiva zijn vergeleken op verschillen in cardiovasculaire eindpunten. De behandeling van een hypertensieve crisis naar klinische uitingsvorm is samengevat in tabel 8.

## Hypertensieve crisis met retinopathie

Voor patiënten met een hypertensieve crisis met of zonder microangiopathische hemolyse en nierfunctiestoornissen kan zowel labetalol als nitroprusside veilig worden gebruikt in de initiële fase (Ahearn 1974, Wilson 1983). Labetalol heeft als voordeel dat zowel de cerebrale als myocardiale bloedstroom voor een bepaalde bloeddrukdaling in vergelijking met nitroprusside behouden blijft (Mann 1978, Immink 2008). Het voordeel van labetalol is bovendien dat de kans op plotselinge ongecontroleerde bloeddrukdalingen kleiner is. Anderzijds zal het staken van labetalol bij te grote bloeddrukdalingen minder snel leiden tot herstel van de bloeddruk. Ongewenste bloeddrukdalingen kunnen meestal worden opgevangen met intraveneuze volume-expansie. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is er een verhoogd risico op thiocynaatotoxiciteit bij langduriger gebruik (>24-48 uur) van nitroprusside. Vanwege de effecten op de cerebrale bloeddorstrooming en de potentiële risico's van nitroprusside heeft labetalol volgens de werkgroep de voorkeur bij de initiële behandeling van een hypertensieve crisis met retinopathie. Uit de samenvatting van de literatuur (paragraaf 5.2) kan worden opgemaakt dat intraveneuze behandeling met urapidil of nicardipine op de bloeddruk even effectief is als het gebruik van nitroprusside. Beide alfa-antagonisten worden echter beter verdragen dan nitroprusside. Er zijn geen direct vergelijkende studies met (een van) beide middelen en labetalol bij een hypertensieve crisis met retinopathie. Daarom geniet volgens de werkgroep labetalol nog de voorkeur boven urapidil of nicardipine in deze situatie.

Voor de initiële behandeling van een *renale crisis bij sclerodermie* kan, evenals bij een hypertensieve crisis met retinopathie, gekozen worden voor labetalol of nitroprusside. Dit kan eventueel worden gecombineerd met een kortwerkende ACE-remmer zoals captopril in oplopende dosering onder afbouwen van parenterale therapie (Thurm 1984). Indien vanwege progressieve nierfunctiestoornissen dialyse noodzakelijk is, lijkt het, ongeacht de oorzaak, verstandig om bij patiënten met een hypertensieve crisis in de eerste weken alleen overtollig vocht te verwijderen teneinde ondervulling met renale hypoperfusie en verdere ischemische schade te voorkomen (Woods 1974).

### Conclusie

Niveau 2	Voor de behandeling van een hypertensieve crisis met retinopathie, microangiopathie of acute nierinsufficiëntie zijn zowel labetalol, nitroprusside, nicardipine en urapidil effectief gebleken.
	<p>B Clifton (1989), Hirschl (1997), Immink (2008)</p> <p>C Ahearn (1974), Tuzel (1974), Cumming (1979), Cumming (1982), Papademetriou (1982), Agabiti Rosei (1975), Lebel (1985), Cressman (1984), Wilson (1983)</p>

## Hypertensieve encefalopathie

Bij patiënten met hypertensieve encefalopathie moet onmiddellijk worden gestart met antihypertensieve therapie met als doel de gemiddelde bloeddruk (*mean arterial*

*pressure* [MAP]) binnen één uur met 20-25% van de uitgangswaarde te verlagen teneinde verdere en mogelijk irreversibele neurologische schade te voorkomen (Ledingham 1979, Chester 1978). Te grote bloeddrukdalingen (>50% van de oorspronkelijke MAP) zijn geassocieerd met ischemisch CVA en overlijden (Ledingham 1979, Haas 1983, Mak, 2004). Voor de behandeling van hypertensieve encefalopathie is labetalol het geneesmiddel van keuze (Wilson 1983, Immink, 2008). Labetalol verhoogt in tegenstelling tot nitroprusside en urapidil de intracraniale druk niet (Olsen 1995, Orłowski 1988) en zorgt ervoor dat, in vergelijking met nitroprusside, de bloedstroom naar de hersenen relatief behouden blijft (Immink 2008). Naast bloeddrukverlaging dienen mogelijk uitlokkende factoren zoals cytotoxische (i.e. cyclosporine, tacrolimus) of anti-angiogene therapie (bevacizumab) te worden weggenomen. Behandeling met anticonvulsieve therapie is geïndiceerd in het geval van een (doorgemaakt) tonisch-clonisch insult en helpt om de bloeddruk verder te verlagen (Delanty 1998). In geval van (verdere) verslechtering van de neurologische toestand tijdens bloeddrukverlaging dient een ischemisch of bloedig CVA te worden overwogen. In dat geval kan verdere verlaging van de bloeddruk de neurologische uitkomst nadelig beïnvloeden (zie aldaar). Andere oorzaken van neurologische verslechtering tijdens bloeddrukverlaging zijn cerebrale hypoperfusie (door excessieve bloeddrukverlaging), nitroprussidetoxiciteit (cyanide-intoxicatie) en obstructiehydrocefalus of hernatie als gevolg van progressief cerebraal oedeem (Verrees 2003, Adamson 2005).

### Conclusie

Niveau 3	Voor de behandeling van hypertensieve encefalopathie is labetalol het geneesmiddel van keuze.
	<p>B Immink (2008)</p> <p>C Wilson (1983)</p>

## Acuut coronarialijden

Bij patiënten die zich presenteren met een hypertensieve crisis en cardiale ischemie of infarcering dient de afterload te worden verlaagd zonder toename van de hartfrequentie, omdat anders zowel de diastolische vullingstijd van de coronairen als het zuurstofgebruik van het myocard negatief wordt beïnvloed. Zowel nitroglycerine als labetalol zijn geschikt om de bloeddruk te verlagen (Marx 1979, Frishman 1981, Chiariello 1976). Indien nitroglycerine wordt gegeven, dient aanvullende behandeling met (orale) bèta-blokkers te worden overwogen. In vergelijking met nitroglycerine geeft nitroprusside bij patiënten met coronarialijden een significante vermindering van de regionale bloeddorstrooming van het myocard en verhoogt het de ischemische schade aan het myocard in de acute fase van het hartinfarct (Chiariello 1976, Mann 1978, Durrer 1982). Er zijn twee studies die suggereren dat behandeling met urapidil kan zorgen voor behoud van linker-ventrikel functie na stentplaatsing bij patiënten met cardiale ischemie of een myocardinfarct (Gregorini 1998, Gregorini 1999).

**Conclusies**

Niveau 2	Zowel nitroglycerine als labetalol zijn geschikt om de bloeddruk bij patiënten met myocardischemie te verlagen. B Chiariello (1976), , Breisblatt (1988) C Marx (1979), Frishman (1981)
Niveau 2	In vergelijking met nitroglycerine vergroot nitroprusside bij patiënten met coronarialijden de ischemische schade aan het myocard in de acute fase van het hartinfarct. A2 Durrer (1982) B Chiariello (1976), Mann (1978), Breisblatt (1988)

**Acuut hartfalen met longoedeem**

Bij patiënten met een hypertensieve crisis en acuut hartfalen gaat de voorkeur uit naar behandeling met nitroprusside vanwege de mogelijkheid om zowel de afterload als preload van de linkerventrikel acuut te verlagen (Vaughan 2000, Ram 2009). Nitroglycerine is een goed alternatief, hoewel meestal een dosis >200 µg/min nodig is om het gewenste bloeddrukverlagende effect te verkrijgen. Bij patiënten met acuut hartfalen en longoedeem geeft urapidil in vergelijking met nitroglycerine een betere bloeddrukverlaging en verbetering van de arteriële zuurstofspanning zonder reflextachycardie (Schreiber 1998). Hoewel ACE-remmers in deze situatie ook een goed alternatief zouden kunnen zijn, is er onvoldoende klinische ervaring in de acute situatie met deze middelen. Gelijktijdige behandeling met lisdiuretica vermindert de overvulling en helpt tevens de bloeddruk verder te verlagen.

**Conclusie**

Niveau 3-4	Bij patiënten met acuut hartfalen en longoedeem geniet het gebruik van nitroprusside de voorkeur en zijn urapidil en nitroglycerine goede alternatieven. A2 Schreiber (1998) D Vaughan (2000), Ram (2009)
------------	---

**Acute fase ischemisch of bloedig CVA**

Teneinde het risico van hypertensieve complicaties in de acute fase van een ischemisch CVA te beperken, is de huidige consensus om pas bij een bloeddruk >220/120 mmHg te starten met behandeling, waarbij wordt gestreefd naar een verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) met 15%, bij voorkeur met labetalol (Adams 2007, NVN 2008). Omdat meestal de cerebrale autoregulatie is gestoord, zou systemische bloeddrukverlaging de cerebrale doorbloeding ongunstig kunnen beïnvloeden en daarmee de

grootte van het herseninfarct. Meestal treedt een spontane verlaging van de bloeddruk op in de eerste 24 tot 48 uur. Indien bij een acuut ischemisch CVA een indicatie bestaat voor trombolysedient de bloeddruk voor toediening van trombolysedient <185/110 mmHg te zijn. De consensus is om bij een bloedig CVA een systolische bloeddruk <180 mmHg en een MAP <130 mmHg na te streven (Broderick 2007). Alternatieven voor de behandeling met labetalol zijn nitroprusside en nicardipine, waarbij de laatste mogelijk enige voorkeur geniet bij een bloedig CVA (Suri 2009). In één gerandomiseerd onderzoek (INTERACT) leek acute intensieve bloeddrukverlaging tot een systolische bloeddruk van 140 mmHg bij patiënten met een bloedig CVA te beschermen tegen progressie van hematoomvolume (Anderson 2008, Anderson 2010). Er werden echter geen voordelen aangetoond met betrekking tot klinische uitkomsten. Vanwege het risico op progressie van neurologische symptomen door onderperfusie van het oedemateuze gebied rondom het hematoom is de werkgroep van mening dat intensieve bloeddrukverlaging in de acute fase van het bloedig CVA voornamelijk niet is aangewezen. Momenteel wordt het eventuele voordeel van intensieve bloeddrukbehandeling op klinische uitkomsten onderzocht in een groot vervolgonderzoek (INTERACT2) dat in 2008 is gestart. Voor de verdere behandeling van het ischemisch of bloedig CVA wordt verwezen naar de richtlijn *Diagnostiek, Behandeling en Zorg voor patiënten met een Beroerte* van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN 2008).

**Conclusies**

Niveau 4	In de acute fase van een ischemisch CVA wordt pas bij een bloeddruk >220/120 mmHg gestart met behandeling, waarbij wordt gestreefd naar een verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk met 15%. D Adams (2007), NVN (2008)
Niveau 4	Bij een bloedig CVA wordt een systolische bloeddruk <180 mmHg en een gemiddelde arteriële druk <130 mmHg nagestreefd. D Broderick (2007), NVN (2008)

**Acute dissectie van de aorta**

Voor patiënten met hypertensie bij een acute aortadissectie is de consensus dat onmiddellijke verlaging van de bloeddruk is geïndiceerd naar de laagst tolereerbare bloeddrukwaarden (RR 100-110 mmHg systolisch) om progressie van de dissectie en aortaruptuur te voorkomen (Kitiyakara 1998). Belangrijk is dat hierbij de hartfrequentie niet toeneemt teneinde een gunstige druk-tijdsverhouding (dp/dt) te handhaven. Esmolol met nitroprusside zijn de geneesmiddelen van keuze vanwege hun snelle werking en korte halfwaardetijd (O'Conner 1995), maar metoprolol is ook een alternatief (Hoshino 1987). Belangrijke variaties in de bloeddruk kunnen op deze manier snel worden opgevangen. Bij een harde contra-indicatie voor bètablokkers kan als alternatief voor esmolol worden gekozen voor verapamil. Een goed alternatief voor de combinatie esmolol en nitroprusside is labetalol

(Ram 2009). Indien labetalol wordt gebruikt, is het aan te bevelen deze toe te dienen als bolusinjectie om sneller de streefwaarde te bereiken. Vanwege toename van de wandspanning dient het toedienen van intraveneuze volume-expansie bij een aortadissectie te worden gereserveerd voor behandeling bij hypovolemische shock.

### Conclusie

Niveau 4	Bij een acute dissectie van de aorta dient instantane behandeling met een bètablokker en nitroprusside te worden gestart om een snelle verlaging van de hartfrequentie en de systolische bloeddruk (<110 mmHg) te bewerkstelligen. D Hoshino (1987), O'Connor (1995), Ram (2009)
----------	---

### Adrenerge crisis

Bij patiënten met een hypertensieve crisis door adrenerge overstimulatie in het kader van een feochromocytoom of door adrenerge overstimulatie (bijvoorbeeld clonidineonttrekking, hoge dwarslaesie) is behandeling met fenoxymetamine, een niet-competitieve alfablokker, of fentolamine, een competitieve alfablokker, de behandeling van keuze. Bètablokkers zijn alleen geïndiceerd indien er sprake is van tachycardie en alfablokkade reeds gegeven is. Voor de perioperatieve behandeling van feochromocytoom zijn naast fentolamine, nitroprusside en urapidil effectief en veilig gebleken (Boutros 1990, Verner 1974, Tauzin-Fin 2004). Labetalol wordt ook geadviseerd, maar lijkt minder geschikt vanwege de associatie met hypertensieve episoden tijdens de perioperatieve behandeling van het feochromocytoom (Briggs 1978, Sheaves 1995). Voor de behandeling van adrenerge overstimulatie in het kader van cocaïne of XTC is een benzodiazepine het middel van keuze vanwege het anxiolytische en bloeddrukverlagende effect. Bij persisterende ernstige hypertensie kan aanvullende behandeling met fentolamine worden overwogen (Hollander 2008). Als er sprake is van coronair ischemie wordt behandeling met nitroglycerine en aspirine aanbevolen. Zowel nitroglycerine als verapamil lijken, in tegenstelling tot labetalol (Boehrer 1993) de cocaïnegeïnduceerde coronaire vasoconstrictie te kunnen verminderen (Brogan 1991, Negus 1994). Nitroprusside en urapidil verhogen de intracraniale druk kort na intraveneuze toediening en zijn voor deze indicatie waarschijnlijk een minder goed alternatief (Cottrell 1978, Singbartl 1990).

### Conclusies

Niveau 3	Alternatieven voor fentolamine bij de perioperatieve behandeling van een feochromocytoom zijn nitroprusside en urapidil. C Boutros (1990), Tauzin-Fin (2004)
Niveau 4	Cocaïne-/XTC-intoxicatie dient bij voorkeur te worden behandeld met een combinatie van fentolamine en een benzodiazepine. D Hollander (2008)

### Hypertensieve crisis na operatie

Hypertensie is een veelvoorkomend probleem in de postoperatieve periode als gevolg van sympathische activatie (i.e. door pijn of ischemie of door preoperatief staken van bètablokkers), vasoconstrictieve medicatie en intraoperatieve volumesuppletie. Snelle behandeling is noodzakelijk in situaties met een verhoogd bleedingsrisico (bijvoorbeeld naadlekkage na CABG, vermijden van intracraniale drukverhoging na hersenchirurgie). De keuze van het soort antihypertensivum is afhankelijk van de operatie en de daarbij horende gewenste effecten op de hemodynamiek (myocardperfusie, intracraniale druk). Voor de behandeling van postoperatieve hypertensie en myocardischemie na CABG kunnen nitroprusside, nitroglycerine en intraveneuze calciumblokkade worden gebruikt (Leslie 1994, Fremes 1985, Flaherty 1982). Nicardipine is even effectief als nitroprusside (Neutel 1994, Halpern 1992, van Wezel 1989, David 1991, Dorman 2001, Yang 2004), maar nicardipine lijkt in vergelijking met nitroprusside of nitroglycerine effectiever in het behouden van slagvolume en het voorkomen van coronair ischemie na openhartchirurgie en CABG (David 1991, Bertolissi 1998). In vergelijking met nitroglycerine lijkt nitroprusside een minder gunstig effect te hebben op de myocardiale bloeddoodstroming na CABG (Flaherty 1982, Fremes 1985a, Fremes 1985b). Bij de perioperatieve behandeling van hypertensie na CABG kan bij patiënten met een goede linkerventrikelfunctie als alternatief labetalol worden gebruikt (Sladen 1990, Cruise 1989). Bij patiënten die een cardiale bypassoperatie ondergaan, hebben urapidil en nitroprusside (van der Stroom 1997) en urapidil en nicardipine (de Hert 1999) een vergelijkbaar effect op de myocardiale functie. Er zijn geen vergelijkende studies tussen urapidil en nicardipine op de bloeddruk peri- en postoperatief. Bij verdenking op bètablokkeronttrekking kunnen intraveneuze bètablokkers worden overwogen. Voor het bestrijden van intracraniale drukverhoging na craniotomie lijken labetalol en nicardipine even effectief in het verlagen van de bloeddruk zonder dat hierbij de intracraniale druk toeneemt (Kross 2000). Nitroprusside en urapidil verhogen de intracraniale druk kort na intraveneuze toediening en zijn voor deze indicatie waarschijnlijk een minder goed alternatief (Cottrell 1978, Singbartl 1990).

### Conclusie

Niveau 1	Nicardipine en urapidil genieten lichte voorkeur, maar zijn even effectief in vergelijking met nitroprusside in het verlagen van de bloeddruk bij peri- en postoperatieve hypertensieve crisis. A2 van Wezel (1989), Halpern (1992), Neutel (1994), de Hert (1999), Yang (2004) B David (1991), van der Stroom (1994), Hirschl (1997), Dorman (2001)
----------	--

### Hypertensieve crisis in de zwangerschap/pre-eclampsie

Bij patiënten met eclampsie of ernstige pre-eclampsie (RR  $\geq 160/\geq 110$  mmHg of het hebben van pre-eclamptische klachten – hoofdpijn, pijn in de bovenbuik, misselijkheid of braken) is de primaire behandeling magnesiumsulfaat en bloeddrukverlaging (Altman

2002). Na stabilisatie kan de bevalling worden nagestreefd. Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn *Hypertensie in de zwangerschap* van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie (NVOG 2005). Er zijn geen placebogecontroleerde onderzoeken die de behandeling met antihypertensiva bij eclampsie hebben onderzocht. In navolging van andere richtlijnen is het aan te bevelen de bloeddruk bij patiënten met eclampsie te verlagen tot <160 mmHg systolisch en <105 mmHg diastolisch om acute hypertensieve complicaties bij de moeder te voorkomen (NVOG 2005). Van de studies die het effect van verschillende antihypertensiva op bloeddruk en perinatale uitkomsten hebben onderzocht, is in de meeste gevallen hydralazine als controlearm gebruikt. Hydralazine lijkt in vergelijking met nifedipine of labetalol geassocieerd met meer maternale bijwerkingen en een hoger risico op een slechtere perinatale uitkomst voor moeder en kind (Magee 2003). Dit middel wordt in Nederland niet meer gebruikt. Labetalol is het middel van keuze als intraveneuze behandeling noodzakelijk is (NVOG 2005, Duley 2006). Geadviseerd wordt de dosering <800 mg/24 uur te houden, vooral in de preterm periode, wegens het risico van ernstige neonatale bradycardie. Het is daarom aan te bevelen om naast labetalol tijdig te starten met orale bloeddrukverlagende therapie of deze uit te breiden. De orale antihypertensiva van keuze zijn in dat geval nifedipine retard en alfa-methyl-dopa (NVOG 2005). Indien labetalol gecontra-indiceerd is of onvoldoende werkzaam kan nicardipine worden overwogen. Nicardipine is effectief en veilig gebleken voor de behandeling van ernstige pre-eclampsie indien met andere antihypertensiva de bloeddruk niet voldoende kan worden verlaagd zonder nadelige effecten op de foetus of neonaat (Aya 1999, Elatrous 2002, Hanff 2005). Ketanserin is in vergelijking met hydralazine (inmiddels obsoleet) minder effectief met betrekking tot het verlagen van de bloeddruk (Bolte 1999), maar was in één onderzoek geassocieerd met een lager risico op het HELLP-syndroom (Duley 2006). Behandeling met nitroprusside is in de zwangerschap gecontra-indiceerd vanwege het risico van cyanidotoxiciteit bij de foetus.

## Conclusie

Niveau I	Naast de primaire behandeling van eclampsie of ernstige pre-eclampsie is labetalol het middel van keuze als er intraveneus moet worden behandeld. A1 Duley (2006) D NVOG (2005)
----------	---

Tabel 8. Behandeling specifieke aandoeningen

	Termijn en streefwaarde bloeddruk	Eerstekeuzetherapie	Alternatieven	Afdeling*
Hypertensieve crisis met retinopathie, microangiopathie of acute nierinsufficiëntie	Enkele uren, MAP -20 tot 25%	Labetalol	Nitroprusside Nicardipine Urapidil	Medium care/ICU/ CCU
Hypertensieve encefalopathie	Onmiddellijk, MAP -20 tot 25%	Labetalol	Nicardipine Nitroprusside	ICU/Medium care/ Stroke unit
Aortadissectie	Onmiddellijk, daling <110 mmHg systolisch	Nitroprusside en esmolol	Labetalol	ICU
Acuut hartfalen met longoedeem	Onmiddellijk, MAP 60-100 mmHg	Nitroprusside (met lisdiureticum)	Nitroglycerine Urapidil (met lisdiureticum)	CCU/ICU
Coronair ischemie	Onmiddellijk, MAP 60-100 mmHg	Nitroglycerine	Labetalol	CCU
Ischemisch CVA met RR >220/120 mmHg†	1 uur, MAP -15%	Labetalol	Nicardipine Nitroprusside	Stroke unit/ICU
Bloedig CVA met RR>180 systolisch of MAP >130 mmHg	1 uur, systole <180 mmHg en MAP<130 mmHg	Labetalol	Nicardipine Nitroprusside	Stroke unit/ICU
Herseninfarct behandeld met trombolytische therapie en RR >185/110 mmHg‡	1 uur, MAP -15%	Labetalol	Nicardipine Nitroprusside	Stroke unit/ICU
Cocaine/XTC intoxicatie	Enkele uren	Fentolamine (naast benzodiazepinen)	Nitroprusside	Medium care/ICU
Crisis in kader van feochromocytoom of autonome hyperreactiviteit	Onmiddellijk	Fentolamine	Nitroprusside Urapidil	Medium care/ICU
Peri- en postoperatief (voorkeur bij CABG <sup>1</sup> / voorkeur bij craniotomie <sup>2</sup> )¶	Onmiddellijk	Nicardipine <sup>12</sup> Urapidil	Nitroglycerine <sup>1</sup> Labetalol <sup>2</sup> Nitroprusside	Recovery of IC
Ernstige pre-eclampsie/ eclampsie <sup>3</sup>	Onmiddellijk, RR<160/105 mmHg	Labetalol (naast magnesiumsulfaat en orale anti-hypertensiva)	Ketanserin Nicardipine	Medium Care/ ICU

MAP = mean arterial pressure; \*Van de intraveneuze antihypertensieve middelen kan labetalol ook op verpleegafdeling of mediumcareafdeling worden gegeven; †Voor de verdere behandeling van patiënten met een beroerte, zie ook de CBO-richtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte, 2008; ‡Voor de verdere behandeling van patiënten met ernstige pre-eclampsie/eclampsie wordt verwezen naar de richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie; ¶Autonome hyperreactiviteit verwijst naar situaties waarbij er sprake is van hypertensie door een overmaat aan catecholaminen. Autonome hyperreactiviteit wordt gezien bij clonidineonttrekking, voedsel of medicijn interacties met MAO-remmers, het syndroom van Guillain-Barré, na een hoge dwarslaesie en bij commotio cerebri.

## Referenties

- Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
- Adamson DC, Dimitrov DF, Bronec PR. Upward transtentorial herniation, hydrocephalus, and cerebellar edema in hypertensive encephalopathy. *Neurologist*. 2005;11:171-5.
- Agabiti Rosei E, Trust PM, Brown JJ, Lever AF, Robertson JL. Letter: Intravenous labetalol in severe hypertension. *Lancet*. 1975;2:1093-4.
- Ahearn DJ, Grim CE. Treatment of malignant hypertension with sodium nitroprusside. *Arch Intern Med*. 1974;133:187-91.
- Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1877-90.
- Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematoma edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke*. 2010;41:307-12.
- Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:391-9.
- Apostolidou IA, Despotis GJ, Hogue CW, Jr., et al. Antiischemic effects of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:417-22.
- Aya AG, Mangin R, Hoffet M, Eledjam JJ. Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia--effects of an acute treatment on mother and foetus. *Intensive Care Med*. 1999;25:1277-81.
- Bartels PA, Hanff LM, Mathot RA, Steegers EA, Vulto AG, Visser W. Nicardipine in pre-eclamptic patients: placental transfer and disposition in breast milk. *BJOG*. 2007;114:230-3.
- Bertolissi M, De Monte A, Giordano F. Comparison of intravenous nifedipine and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension after cardiac surgery. *Minerva Anestesiol*. 1998;64:321-8.
- Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med*. 1993;94:608-10.
- Bolte AC, van Eyck J, Kanhai HH, Bruinse HW, van Geijn HP, Dekker GA. Ketanserin versus dihydralazine in the management of severe early-onset preeclampsia: maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:371-7.
- Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med*. 1990; 57:613-7.
- Breisblatt WM, Navratil DL, Burns MJ, Spaccavento LJ. Comparable effects of intravenous nitroglycerin and intravenous nitroprusside in acute ischemia. *Am Heart J*. 1988;116:465-72.
- Briggs RS, Birtwell AJ, Pohl JE. Hypertensive response to labetalol in phaeochromocytoma. *Lancet*. 1978;1:1045-6.
- Brogan WC, III, Lange RA, Kim AS, Moliterno DJ, Hillis LD. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:581-6.
- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:e391-e413.
- Cetnarowski AB, Conti DR. Nitroprusside toxicity and low-dose infusion. *Ann Intern Med*. 1986;104:895-6.
- Chauvin M, Deriaz H, Viars P. Continuous i.v. infusion of labetalol for postoperative hypertension. Haemodynamic effects and plasma kinetics. *Br J Anaesth*. 1987;59:1250-6.
- Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*. 1978;28:928-39.
- Chiariello M, Gold HK, Leinbach RC, Davis MA, Maroko PR. Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation*. 1976;54:766-73.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
- Clifton GG, Cook ME, Bienvenu GS, Wallin JD. Intravenous nicardipine in severe systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1989;64:16H-18H.
- Cole PV, Vesey CJ. Sodium thiosulphate decreases blood cyanide concentrations after the infusion of sodium nitroprusside. *Br J Anaesth*. 1987;59:531-5.
- Cottrell JE, Casthely P, Brodie JD, Patel K, Klein A, Turndorf H. Prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity with hydroxocobalamin. *N Engl J Med*. 1978;298:809-11.
- Cressman MD, Vidt DG, Gifford RW, Jr., Moore WS, Wilson DJ. Intravenous labetalol in the management of severe hypertension and hypertensive emergencies. *Am Heart J*. 1984;107:980-5.
- Cruise CJ, Skrobik Y, Webster RE, Marquez-Julio A, David TE. Intravenous labetalol versus sodium nitroprusside for treatment of hypertension postcoronary bypass surgery. *Anesthesiology*. 1989;71:835-9.
- Cumming AM, Brown JJ, Lever AF, Robertson JL. Intravenous labetalol in the treatment of severe hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13:93S.
- Cumming AM, Davies DL. Intravenous labetalol in hypertensive emergency. *Lancet*. 1979;1:929.
- David D, Dubois C, Loria Y. Comparison of nicardipine and sodium nitroprusside in the treatment of paroxysmal hypertension following aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991;5:357.
- De Hert SG, van der Linden PJ, ten Broecke PW, Sermeus LA, Gillebert TC. Effects of nicardipine and urapidil on length-dependent regulation of myocardial function in coronary artery surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;13:667-83.
- Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet*. 1998;352:383.
- Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 1998;56:929.
- Dorman T, Thompson DA, Breslow MJ, Lipsett PA, Rosenfeld BA. Nicardipine versus nitroprusside for breakthrough hypertension following carotid endarterectomy. *J Clin Anesth*. 2001;13:16.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD001449.
- Durrer JD, Lie KI, van Capelle FJ, Durrer D. Effect of sodium nitroprusside on mortality in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1982;306:1121.
- Elatrous S, Nouira S, Ouannes BL, et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. *Intensive Care Med*. 2002;28:1281-6.
- Erstad BL, Barletta JF. Treatment of hypertension in the perioperative patient. *Ann Pharmacother*. 2000;34:66-79.
- Feek CM, Earnshaw PM. Hypertensive response to labetalol in phaeochromocytoma. *Br Med J*. 1980;281:387.
- Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL, Potter A, MacAllister NP. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1982;65:1072-7.
- Fremes SE, Weisel RD, Mickle DA, et al. A comparison of nitroglycerin and nitroprusside: I. Treatment of postoperative hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1985;39:53-60.

- Fremes SE, Weisel RD, Mickle DA, et al. A comparison of nitroglycerin and nitroprusside: II. The effects of volume loading. *Ann Thorac Surg.* 1985;39:61-7.
- Frishman WH, Strom JA, Kirschner M, et al. Labetalol therapy in patients with systemic hypertension and angina pectoris: effects of combined alpha and beta adrenoceptor blockade. *Am J Cardiol.* 1981;48:917-28.
- Gregorini L, Marco J, Palombo C, et al. Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adrenergic blocking agents. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:992-1001.
- Gregorini L, Marco J, Kozakova M, et al. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99:482-90.
- Haas DC, Streeten DH, Kim RC, Naalbandian AN, Obeid AI. Death from cerebral hypoperfusion during nitroprusside treatment of acute angiotensin-dependent hypertension. *Am J Med.* 1983;75:1071-6.
- Halpern NA, Goldberg M, Neely C, et al. Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med.* 1992;20:1637-43.
- Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. *J Hypertens.* 2005;23:2319-26.
- Hansson L, Hunyor SN, Julius S, Hoobler SW. Blood pressure crisis following withdrawal of clonidine (Catapres, Catapresan), with special reference to arterial and urinary catecholamine levels, and suggestions for acute management. *Am Heart J.* 1973;85:605.
- Hirschl MM, Binder M, Bur A, et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intensive Care Med.* 1997;23:885.
- Hodsmen NB, Colvin JR, Kenny GN. Effect of ketanserin on sodium nitroprusside requirements, arterial pressure control and heart rate following coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth.* 1989;62:527.
- Hollander JE. Cocaine intoxication and hypertension. *Ann Emerg Med.* 2008;51(3 suppl):S18-S20.
- Hoshino T, Ohmae M, Sakai A. Spontaneous resolution of a dissection of the descending aorta after medical treatment with a beta-blocker and a calcium antagonist. *Br Heart J.* 1987;58:82-4.
- Kross RA, Ferri E, Leung D, et al. A comparative study between a calcium channel blocker (Nicardipine) and a combined alpha-beta-blocker (Labetalol) for the control of emergence hypertension during craniotomy for tumor surgery. *Anesth Analg.* 2000;91:904-9.
- Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, Kim Y-S, Hollmann MW, van Lieshout JJ. Cerebral and systemic hemodynamics during treatment with sodium nitroprusside and labetalol in malignant hypertension. *Hypertension.* 2008;52:236-40.
- Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:133-42.
- Larsen JS, Pedersen EB. Comparison of the effects of propranolol and labetalol on renal haemodynamics at rest and during exercise in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980;18:135-9.
- Lebel M, Langlois S, Belleau LJ, Grose JH. Labetalol infusion in hypertensive emergencies. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37:615-8.
- Ledingham JG, Rajagopalan B. Cerebral complications in the treatment of accelerated hypertension. *Q J Med.* 1979;48:25-41.
- Leslie JB, Kalayjian RW, Sirgo MA, Plachetka JR, Watkins WD. Intravenous labetalol for treatment of postoperative hypertension. *Anesthesiology.* 1987;67:413-6.
- MacCarthy EP, Bloomfield SS. Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacotherapy.* 1983;3:193-219.
- Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:955-60.
- Mak W, Chan KH, Cheung RT, Ho SL. Hypertensive encephalopathy: BP lowering complicated by posterior circulation ischemic stroke. *Neurology.* 2004;63:1131-2.
- Mann T, Cohn PF, Holman LB, Green LH, Markis JE, Phillips DA. Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. Results in 25 patients and comparison with nitroglycerin. *Circulation.* 1978;57:732-8.
- Marx PG, Reid DS. Labetalol infusion in acute myocardial infarction with systemic hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;8:233S-8.
- Mihm FG, Sandhu JS, Brown MD, Rosenthal MH. Short-acting beta-adrenergic blockade as initial drug therapy in pheochromocytoma. *Crit Care Med.* 1990;18:673-4.
- Narotam PK, Puri V, Roberts JM, TAYLOR C, Vora Y, Nathoo N. Management of hypertensive emergencies in acute brain disease: evaluation of the treatment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *J Neurosurg.* 2008;109:1065-74.
- Naslund TC, Merrell WJ, Nadeau JH, Wood AJ. Alpha-adrenergic blockade makes minimal contribution to ketanserin's hypotensive effect. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44:699-703.
- Negus BH, Willard JE, Hillis LD, et al. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction with intravenous verapamil. *Am J Cardiol.* 1994;73:510-3.
- Neutel JM, Smith DH, Wallin D, et al. A comparison of intravenous nicardipine and sodium nitroprusside in the immediate treatment of severe hypertension. *Am J Hypertens.* 1994;7:623-8.
- Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA.* 1991;265:847.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Diagnostiek, Behandeling en Zorg voor patiënten met een Beroerte. 2008. [www.nvn.nl](http://www.nvn.nl).
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn chronische hypertensie in de zwangerschap. 2005. [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl).
- O'Connor B, Luntley JB. Acute dissection of the thoracic aorta. Esmolol is safer than and as effective as labetalol. *BMJ.* 1995;310:875.
- Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS, Paulson OB. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth.* 1995;75:51-4.
- Orłowski JP, Shiesley D, Vidt DG, Barnett GH, Little JR. Labetalol to control blood pressure after cerebrovascular surgery. *Crit Care Med.* 1988;16:765-8.
- Palmer RF, Lasseter KC. Drug therapy. Sodium nitroprusside. *N Engl J Med.* 1975;292:294-7.
- Papademetriou V, Notargiacomo AV, Khatri IM, Freis ED. Treatment of severe hypertension with intravenous labetalol. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;32:431-5.
- Patel RV, Kertland HR, Jahns BE, Zarowitz BJ, Mlynarek ME, Fagan SC. Labetalol: response and safety in critically ill hemorrhagic stroke patients. *Ann Pharmacother.* 1993;27:180-1.
- Prichard BN. Combined alpha and beta-receptor inhibition in the treatment of hypertension. *Drugs.* 1984;28 Suppl 2:51-68.
- Ram CVS, Silverstein RL. Treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11:307-14.
- Robin ED, McCauley R. Nitroprusside-related cyanide poisoning. Time (long past due) for urgent, effective interventions. *Chest.* 1992;102:1842-5.
- Schook CE, Radtke H, Wurst W, Thieme G. Overview of clinical trials with urapidil. *Am J Cardiol.* 1989;64:30D-7.
- Schreiber W, Woisetschlager C, Binder M, Kaff A, Raab H, Hirschl MM. The nitura study--effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 1998;24:557-63.

- Sheaves R, Chew SL, Grossman AB. The dangers of unopposed beta-adrenergic blockade in pheochromocytoma. *Postgrad Med J.* 1995;71:58-9.
- Singbartl G, Metzger G. Urapidil-induced increase of the intracranial pressure in head-trauma patients. *Intensive Care Med.* 1990;16:272-4.
- Sladen RN, Klamerus KJ, Swafford MW, et al. Labetalol for the control of elevated blood pressure following coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Anesth.* 1990;4:210-21.
- Sorkin EM, Brogden RN, Romankiewicz JA. Intravenous glyceryl trinitrate (nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1984;27:45-80.
- Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J.* 1973;1:507-10.
- Suri MF, Vazquez G, Ezzeddine MA, Qureshi AI. A multicenter comparison of outcomes associated with intravenous nitroprusside and nicardipine treatment among patients with intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2009;11:50-5.
- Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Br J Anaesth.* 2004;92:512-7.
- Thurm RH, Alexander JC. Captopril in the treatment of scleroderma renal crisis. *Arch Intern Med.* 1984;144:733-5.
- Turlapaty P, Laddu A, Murthy VS, Singh B, Lee R. Esmolol: a titratable short-acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *Am Heart J.* 1987;114:866-85.
- Turner JM, Powell D, Gibson RM, McDowall DG. Intracranial pressure changes in neurosurgical patients during hypotension induced with sodium nitroprusside or trimetaphan. *Br J Anaesth.* 1977;49:419-25.
- Tuzel IH. Sodium nitroprusside: a review of its clinical effectiveness as a hypotensive agent. *J Clin Pharmacol.* 1974;14:494-503.
- van den Meiracker AH, Dees A. Hypertensive crisis: definition, pathophysiology and treatment. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1999;143:2185-90.
- van der Stroom JG, van Wezel HB, Koolen JJ, Visser CA, van Zwieten PA. Comparison of the effects of urapidil and nitroprusside on hemodynamics and myocardial function in hypertension following cardiac surgery. *Blood Press Suppl.* 1994;4:31-8.
- van der Stroom JG, van Wezel HB, Langemeijer JJ, et al. A randomized multicenter double-blind comparison of urapidil and ketanserin in hypertensive patients after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11:729-36.
- van Wezel HB, Koolen JJ, Visser CA, et al. Antihypertensive and anti-ischemic effects of nicardipine and nitroprusside in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1989;64:22H-7.
- Vandembroucke G, Foubert L, Coddens J, DeLoof T, Evenepoel MC. Use of ketanserin in the treatment of hypertension following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1994;8:324-9.
- Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000;356:411-7.
- Vecht RJ, Swanson KT, Nicolaides EP, Lennox SC, Gibson DG. Comparison of intravenous nicardipine and nitroglycerin to control systemic hypertension after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1989;64:19H-21.
- Verner IR. Sodium nitroprusside: theory and practice. *Postgrad Med J.* 1974;50:576-81
- Verrees M, Fernandes Filho JA, Suarez JI, Ratcheson RA. Primary hypertension-induced cerebellar encephalopathy causing obstructive hydrocephalus. Case report. *J Neurosurg.* 2003;98:1307-11.
- Vesey CJ, Cole PV, Simpson PJ. Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth.* 1976;48:651-60.
- Volz-Zang C, Eckrich B, Jahn P, Schneidrowski B, Schulte B, Palm D. Esmolol, an ultrashort-acting, selective beta 1-adrenoceptor antagonist: pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:399-404.
- Wallin JD, Fletcher E, Ram CV, et al. Intravenous nicardipine for the treatment of severe hypertension. A double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Arch Intern Med.* 1989;149:2662-9.
- Wilson DJ, Wallin JD, Vlachakis ND, et al. Intravenous labetalol in the treatment of severe hypertension and hypertensive emergencies. *Am J Med.* 1983;75:95-102.
- Yang HJ, Kim JG, Lim YS, Ryoo E, Hyun SY, Lee G. Nicardipine versus nitroprusside infusion as antihypertensive therapy in hypertensive emergencies. *J Int Med Res* 2004;32:118-23.

## 6. Implementatie

### **Uitgangsvraag**

Welke richtlijnen kunnen worden aangegeven ten aanzien van implementatie?

De werkgroep heeft niet primair de opdracht gekregen weer te geven hoe de Richtlijn ‘Hypertensieve crisis’ in de praktijk moet worden geïmplementeerd. Wel wil zij een aantal voorstellen geven die een brede implementatie onder de gebruikers mogelijk moet maken.

De volgende activiteiten zijn of zullen worden ondernomen ter bevordering van de implementatie van de Richtlijn ‘Hypertensieve crisis’ onder de gebruikers:

- De leden van de NIV kregen de gelegenheid voor opmerkingen en aanvullingen ten aanzien van de inhoud in de conceptfase van de richtlijn.
- De NIV zal de definitieve richtlijn onder haar leden verspreiden.
- De richtlijn en de motivatie voor de herzieningen binnen de richtlijn zullen worden aangeboden voor publicatie in het *Netherlands Journal of Medicine*.
- De richtlijn wordt gepubliceerd op de websites van de betrokken wetenschappelijke verenigingen.
- De richtlijn zal worden aangeboden aan de protocollencommissie van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC).

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de Richtlijn ‘Hypertensieve crisis’:

- Presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties.
- Op eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen de bespreking van de richtlijn agenderen om ‘startproblemen’ met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken.

Ontwikkeling en gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, zoals de REP-online die voor deze richtlijn werd ontwikkeld. Dit is een online Richtlijn Educatie Programma voor zorgverleners, waarbij de kennis van deze richtlijn naar de praktijk is vertaald. De nascholingen in REP-Online zijn geaccrediteerd en gefinancierd door de betrokken wetenschappelijke verenigingen en zijn kosteloos beschikbaar voor de leden van deze verenigingen.

- Richtlijntekst opnemen in (herziene versies van) beschikbare literatuur voor de diagnostiek en behandeling van aandoeningen op het gebied van inwendige specialistische zorg zoals het ‘Acute Boekje’.
- Toetsing van de richtlijn onder gebruikers in de opleiding en bij nascholingen (zie REP-online hierboven).

- Evaluatie van de implementatie van de richtlijn in lokale protocollen bij visitaties voor kwaliteit van zorg en opleiding.
- Bijzondere aandacht besteden aan de belemmerende factoren (zie hieronder).

Wat zijn mogelijke organisatorische belemmeringen?

- **Organisatie van de diagnostiek**  
Een hypertensieve crisis is een aandoening waarbij acute behandeling vereist *kan* zijn. Om uit te maken of acute behandeling noodzakelijk is, dient de evaluatie van acute orgaanschade op korte termijn te kunnen worden geëvalueerd. Dit vereist de nabijheid van gekwalificeerd medisch personeel die deze beoordeling kan uitvoeren en aanwezigheid van mogelijkheden om de acute orgaanschade, die met een hypertensieve crisis gepaard kan gaan, uit te voeren. De afdelingen Spoedeisende Zorg in Nederland dienen geoutilleerd te zijn om de acute zorg te kunnen bieden aan patiënten met een hypertensieve crisis en de nabijheid van kundig medisch gekwalificeerd personeel te garanderen, alsmede de mogelijkheden voor aanvullend onderzoek te kunnen bieden. Gezien de frequentie van een hypertensieve crisis dient de diagnostiek in elk ziekenhuis in Nederland plaats te kunnen vinden. De aanvullende diagnostiek, waarbij voor het vaststellen van acute orgaanschade bij een hypertensieve crisis gebruik wordt gemaakt, betreft vrijwel uitsluitend onderzoek dat beschikbaar is – of dient te zijn – in alle ziekenhuizen in Nederland.
- **Organisatie van de behandeling**  
Patiënten met een hypertensieve crisis dienen gemonitord en, indien nodig, onmiddellijk behandeld te kunnen worden. In het geval van een hypertensieve urgentie kan monitoren geschieden door middel van automatische bloeddrukmeting. Afhankelijk van het klachtenpatroon dient de mogelijkheid te bestaan om de bewaking van de patiënt uit te breiden met continue bewaking met ECG-elektroden en een arteriële lijn voor continue slag-op-slagregistratie van de bloeddruk. Ten aanzien van de behandeling dienen de middelen van eerste of tweede keuze voor de acute behandeling van een hypertensieve crisis beschikbaar te zijn, bij voorkeur op de afdeling Spoedeisende Zorg. Voor een hypertensieve urgentie is dit nifedipine retard. Voor een hypertensief spoedgeval zijn dit labetalol en nitroprusside. De beschikbaarheid en houdbaarheid van deze middelen dient te worden gecontroleerd. De kennis ten aanzien van de wijze van toediening, bij voorkeur vastgelegd in een protocol, dient naar de mening van de werkgroep aanwezig te zijn.
- **Organisatie van de opname**  
Patiënten met een hypertensief noodgeval worden opgenomen op een afdeling waar continue bewaking van bloeddruk en hartslag kan plaatsvinden zoals een medium-careafdeling, hartbewaking of intensivecareafdeling. Patiënten met een hypertensieve urgentie kunnen meestal naar huis na een periode van observatie op de afdeling Spoedeisende Zorg.

## 7. Hiaten

### Uitgangsvraag

Wat zijn de belangrijkste hiaten in kennis bij de diagnostiek en behandeling van een hypertensieve crisis?

Door de verbeterde controle en behandeling van hoge bloeddruk komt een hypertensieve crisis minder vaak voor. Daarnaast is een hypertensieve crisis een heterogeen ziektebeeld zowel in klinische presentatie als in de aanwezigheid van orgaanschade. Vanwege de zeldzaamheid en klinische heterogeniteit ontbreken grootschalige gerandomiseerde studies waarin de optimale behandeling van patiënten met een hypertensieve crisis naar ernst van de orgaanschade goed is uitgezocht. De belangrijkste algemene vragen die bij beantwoording de zorg voor patiënten met een hypertensieve crisis zou kunnen verbeteren, betreffen, naar mening van de werkgroep:

- Hoe vaak komt een hypertensieve crisis voor bij patiënten die zich op afdeling Spoedeisende Zorg presenteren?
- Wat is de morbiditeit en mortaliteit van patiënten die zich presenteren met een hypertensieve crisis (op de afdeling Spoedeisende Zorg) in Nederland? Welke parameters zijn met dit risico geassocieerd?
- Bij welk deel van de patiënten met een hypertensieve crisis is er sprake van een hypertensief noodgeval? Welk deel heeft een hypertensieve urgentie?
- Hoe betrouwbaar kan hypertensieve retinopathie met behulp van directe (of indirecte) funduscopie door getrainde waarnemers worden vastgesteld?
- Wat is de optimale behandeling van een hypertensieve urgentie? Welk geneesmiddel geeft de meest voorspelbare en veilige bloeddrukdaling?
- Is de cerebrale autoregulatie bij patiënten met een hypertensieve crisis zonder retinale afwijkingen gestoord?
- Binnen welke termijn kan de bloeddruk bij patiënten die zijn opgenomen met een hypertensieve crisis met retinopathie veilig naar normale waarden worden verlaagd?
- Wat is de langetermijnprognose van patiënten die zijn opgenomen wegens een hypertensieve crisis?
- Wat zijn voorspellers voor verder nierfunctieverlies of herstel bij patiënten die zich met een hypertensieve crisis en nierfunctiestoornissen presenteren?

