

Secundaire hypertensie

Dr. Wilko Spiering

Afd. Vasculaire Geneeskunde

W.Spiering@umcutrecht.nl



UMC Utrecht



Vraag 1

Het zoeken naar secundaire oorzaken van hypertensie is over het algemeen weinig zinvol

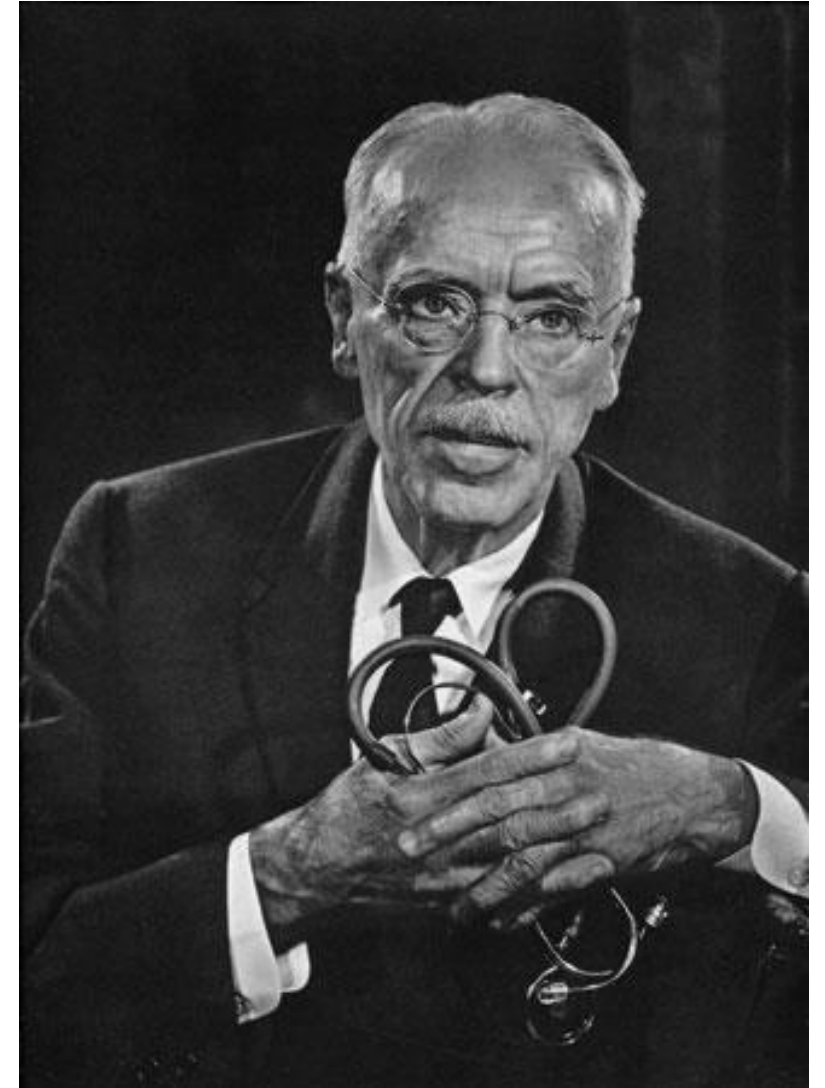
- A. Eens
- B. Oneens

Agenda Secundaire hypertensie

- **Wat is het?**
- Is het belangrijk er naar te zoeken?
- Wat is de prevalentie?
- Wat zijn de oorzaken?
- Diagnostisch traject
- Een kijkje in de toekomst
- Conclusies

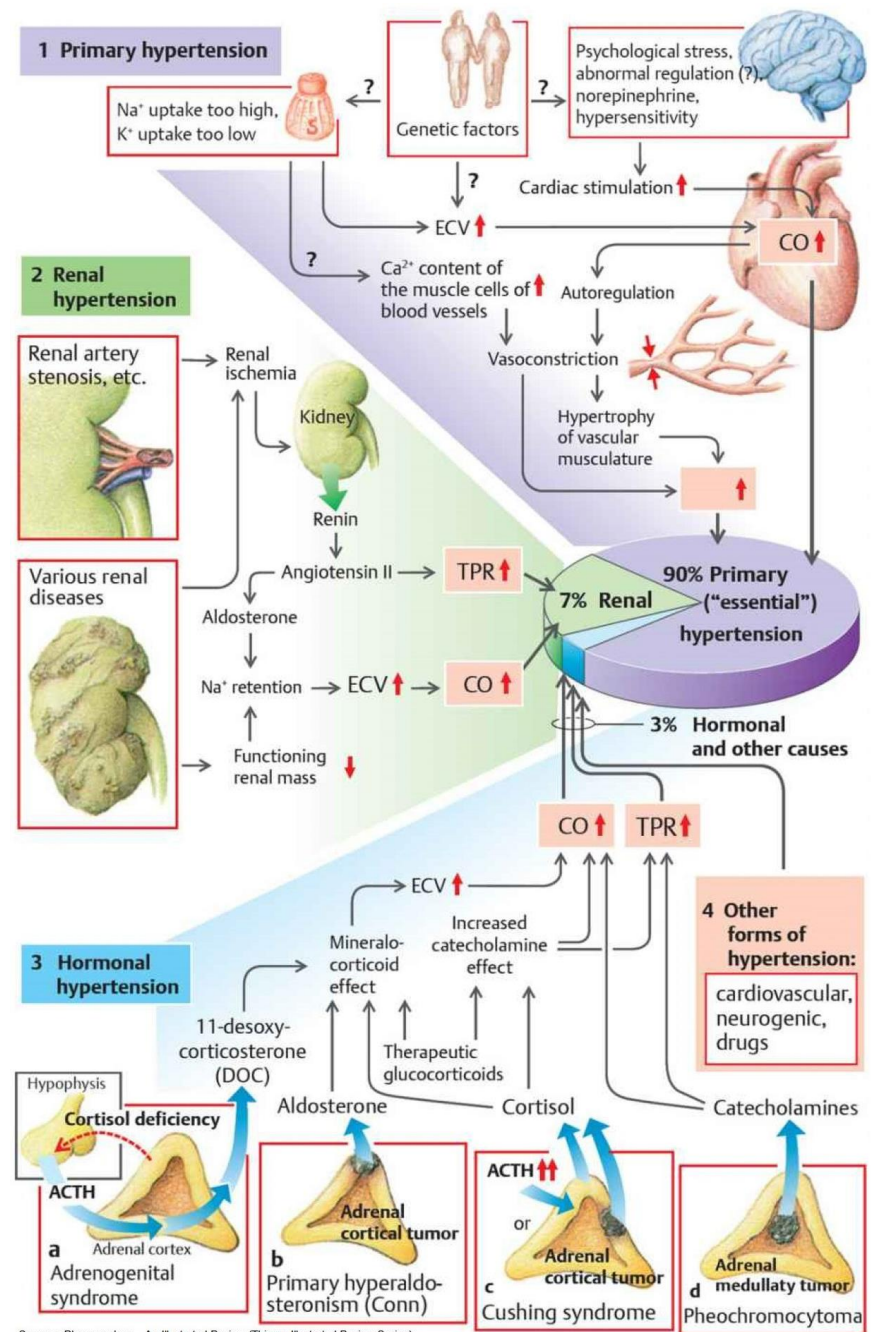
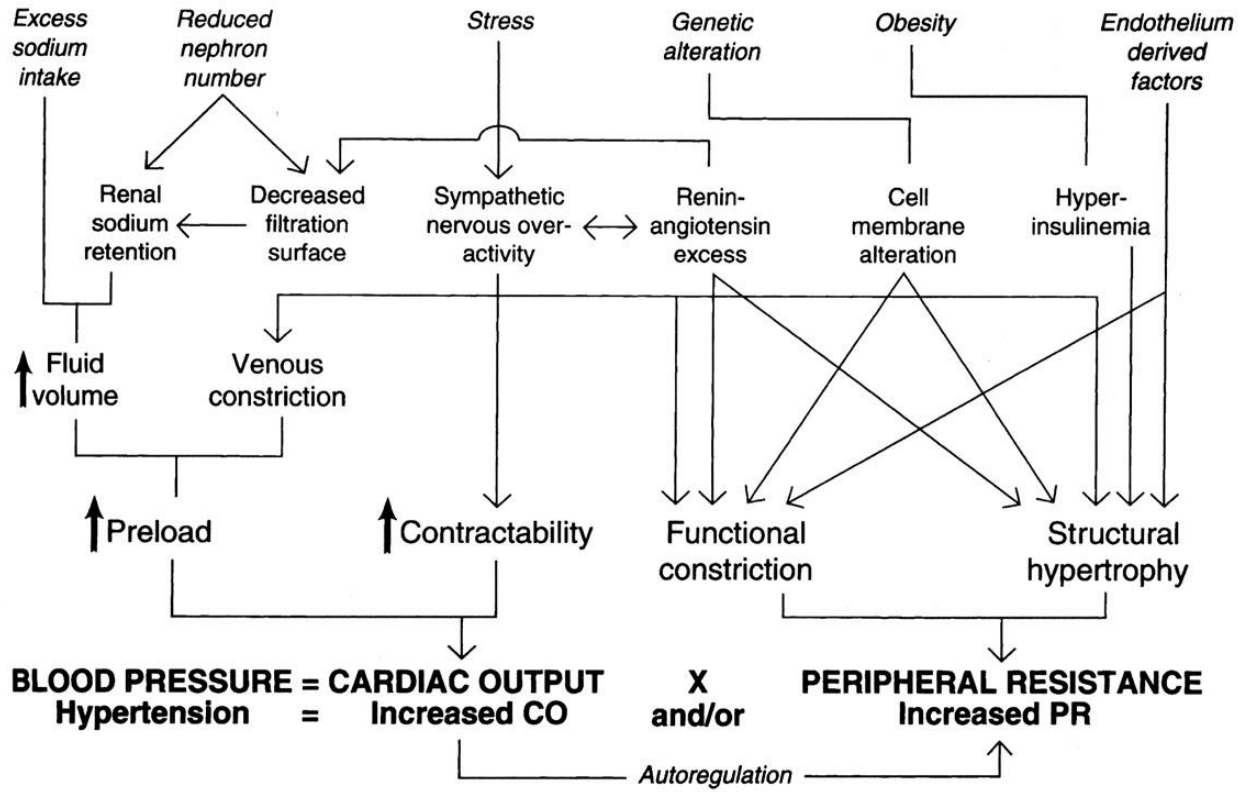
Essentiële hypertensie

*The treatment of the hypertension itself is a difficult and almost hopeless task in the present state of our knowledge and in fact, for ought we know, the hypertension may be an important **compensatory mechanism** which should not be tampered with, even if it were certain that we could control it*



Definities

- Secundaire hypertensie:
 - Hypertensie door een identificeerbare oorzaak, die behandelbaar is met een gerichte behandeling van de oorzaak
- Therapieresistente hypertensie:
 - Spreekkamer SBP >140 mmHg en/of DBP >90 mmHg
 - Pseudo-resistentie uitgesloten
 - Adequate leefstijlmaatregelen
 - 3 of meer bloeddrukverlagers, in optimale dosering
 - Diureticum en bij voorkeur ACE/ARB en CCB



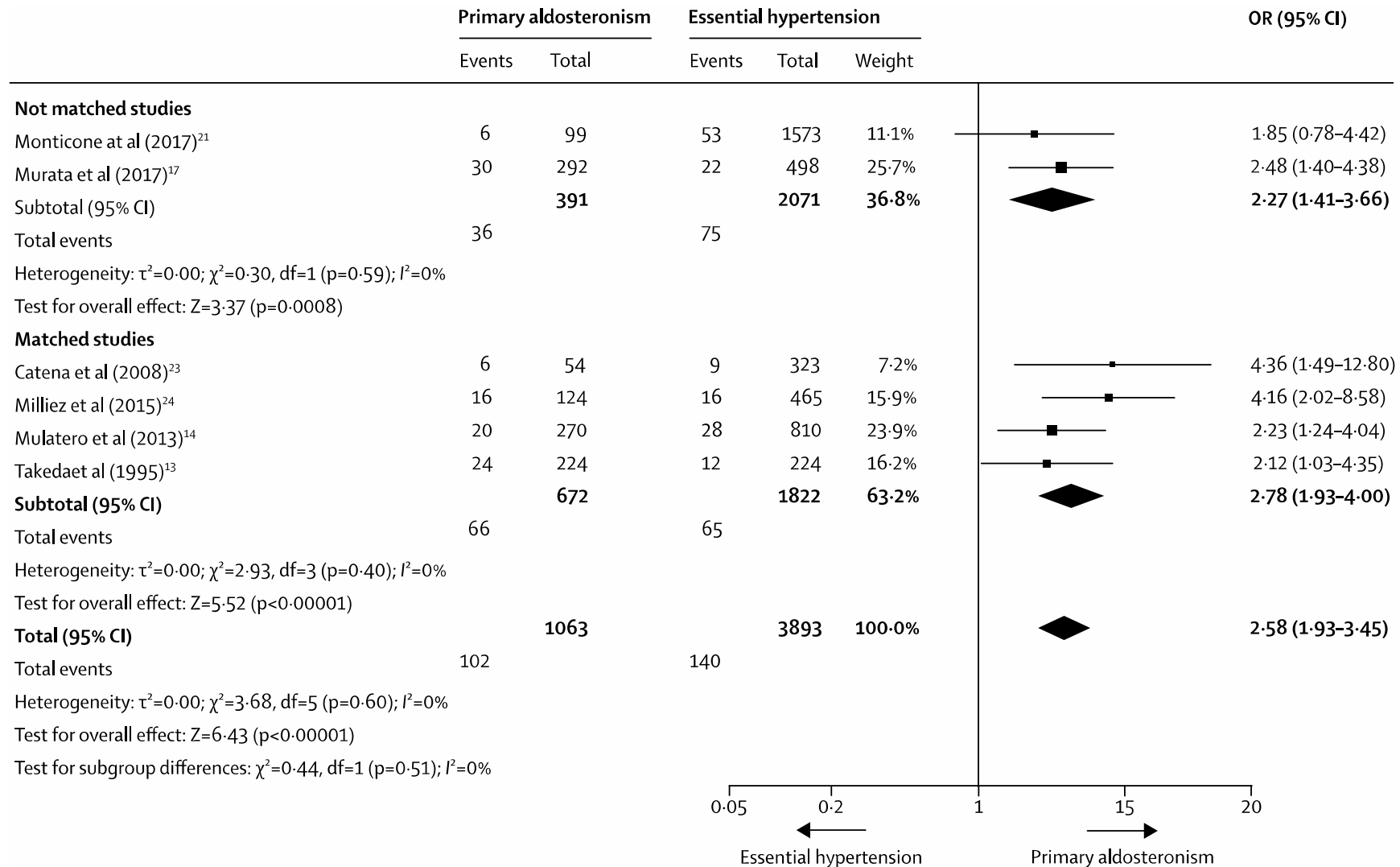
Agenda Secundaire hypertensie

- Wat is het?
- **Is het belangrijk er naar te zoeken?**
- Wat is de prevalentie?
- Wat zijn de oorzaken?
- Diagnostisch traject
- Een kijkje in de toekomst
- Conclusies

Cardiovasculair risico bij primair hyperaldo

- 31 studies met 3838 primair hyperaldo vs. 9284 essentiële hypertensie
- Mediane follow-up 8.8 jaar (IQR 6.2–10.7)
- Risico:
 - Beroerte: OR 2.58, 95%CI 1.93–3.45
 - Coronaire hartziekte: OR 1.77, 95%CI 1.10–2.83
 - Boezemfibrilleren: OR 3.52, 95%CI 2.06–5.99
 - Hartfalen: OR 2.05, 95%CI 1.11–3.78
 - Diabetes mellitus: OR 1.33, 95%CI 1.01–1.74
 - Metabool syndroom: OR 1.53, 95%CI 1.22–1.91
 - Linker ventrikelhypertrofie: OR 2.29, 95%CI 1.65–3.17

Risico op beroerte bij primair hyperaldo



Agenda Secundaire hypertensie

- Wat is het?
- Is het belangrijk er naar te zoeken?
- **Wat is de prevalentie?**
- Wat zijn de oorzaken?
- Diagnostisch traject
- Een kijkje in de toekomst
- Conclusies

Vraag 2

Het gemiddeld aantal patiënten met secundaire hypertensie per huisartspraktijk is:

- A. 5-10
- B. 10-25
- C. 25-50
- D. 50-100

Prevalentie secundaire hypertensie in NL

- Aantal inwoners: 17.844.615 (27-03-2023)
- Aantal volwassenen >20 jaar: 79% = 14.097.246
- Prevalentie hypertensie: ~25% = 3.524.312
- Prevalentie secundaire oorzaken: ~10% = 352.431
- Aantal huisartspraktijken: 4874
- Prevalentie secundaire hypertensie per huisartspraktijk: ~72



Prevalentie secundaire hypertensie

| Secondary cause | Prevalence ^a | Prevalence ^b | History | Screening | Clinical findings | Laboratory findings |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--|--|---|---|
| Obstructive sleep apnoea | >5–15% | >30% | Snoring, daytime sleepiness, morning headache, irritability | Screening questionnaire; polysomnography | ↑ neck circumference; obesity; peripheral oedema | Not specific |
| Renal parenchymal disease | 1.6–8.0% | 2–10% | Loss of good BP-control; diabetes; smoking; generalized atherosclerosis; previous renal failure; nocturia | Creatinine, ultrasound of the kidney | Peripheral oedema; pallor; loss of muscle mass | ↑ Creatinine, proteinuria; ↓ Ca ²⁺ , ↑ K ⁺ , ↑ PO ₄ |
| Renal artery stenosis | 1.0–8.0% | 2.5–20% | Generalized atherosclerosis; diabetes; smoking; recurrent flush pulmonary oedema | Duplex, or CT, or MRI, or angiography (drive by) | Abdominal bruits; peripheral vascular disease; | Secondary aldosteronism: ARR →; ↓ K ⁺ ; ↓ Na ⁺ |
| Primary aldosteronism | 1.4–10% | 6–23% | Fatigue; constipation; polyuria, polydipsia | Aldosterone–renin ratio (ARR) | Muscle weakness | ↓ K ⁺ ; ARR ↑ |
| Thyroid disease | 1–2% | 1–3% | <i>Hyperthyroidism</i> : palpitations, weight loss, anxiety, heat intolerance; <i>Hypothyroidism</i> : weight gain, fatigue, obstipation | TSH | <i>Hyperthyroidism</i> : tachycardia, AF; accentuated heart sounds; exophthalmus; <i>Hypothyroidism</i> : Bradycardia; muscle weakness; myxoedema | <i>Hyperthyroidism</i> : TSH ↓; fT4 and/or fT3 ↑; <i>Hypothyroidism</i> : TSH ↑; fT4 ↓; cholesterol ↑ |
| Cushing's Syndrome | 0.5% | <1.0% | Weight gain; impotence; fatigue; psychological changes; polydipsia and polyuria | 24 h urinary cortisol; dexamethasone testing | Obesity, hirsutism, skin atrophy, Striae rubrae, muscle weakness, osteopenia | 24 h urinary; cortisol ↑; Glucose ↑; Cholesterol ↑; K ⁺ ↓ |
| Phaeochromocytoma | 0.2–0.5% | <1% | Headache; palpitations; flushing; anxiety | Plasma-metanephrines; 24 h urinary catecholamine | The 5 'Ps' ^c : paroxysmal hypertension; pounding headache; perspiration; palpitations; pallor | metanephrines ↑ |
| Coarctation of the aorta | <1% | <1% | Headache; nose bleeding; leg weakness or claudicatio | Cardiac ultrasound | Different BP (≥20/10 mmHg) between upper–lower extremities and/or between right–left arm; ↓ and delayed femoral pulsations; interscapular ejection murmur; rib notching on chest Rx | Not specific |

Agenda Secundaire hypertensie

- Wat is het?
- Is het belangrijk er naar te zoeken?
- Wat is de prevalentie?
- **Wat zijn de oorzaken?**
- Diagnostisch traject
- Een kijkje in de toekomst
- Conclusies

Op zoek naar de oorzaak

Het vinden van de oorzaak van hypertensie is de sleutel tot de oplossing van het probleem



Oorzaken secundaire hypertensie

- Renaal
- Endocrien
- Medicatie
- Obstructief slaapapnoesyndroom
- Neurologisch
- Acuut stress-gerelateerd
- Aortaziekten
- Zwangerschap-geïnduceerd
- Geïsoleerde systolische hypertensie door toegenomen cardiac output

Secundaire hypertensie - *renaal*

- Primaire nierziekte
- Renovasculair:
 - Nierarteriestenose
 - Intrarenale vasculitis
- Renine-producerende tumor
- Primaire natriumretentie (syndroom van Liddle)

Secundaire hypertensie - *endocrien*

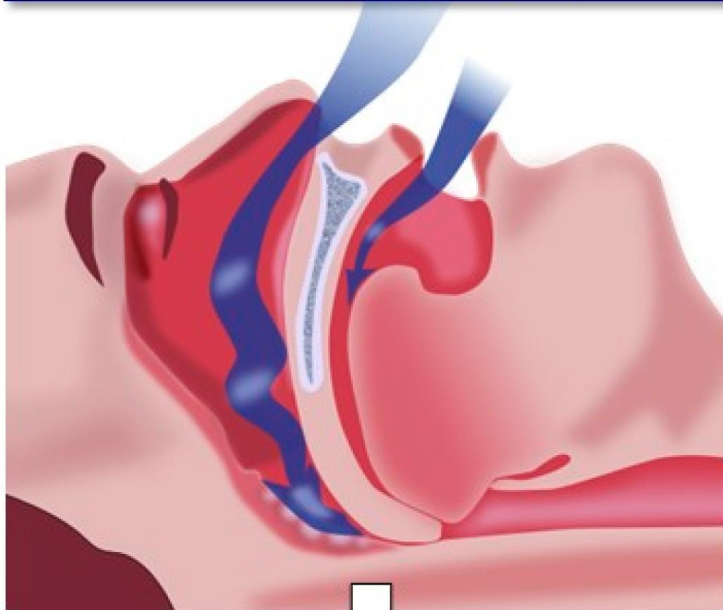
- Acromegalie
- Hypothyreoïdie
- Hyperthyreoïdie
- Hyperparathyreoïdie
- Bijnier corticaal:
 - Syndroom van Cushing
 - Primair hyperaldosteronisme
 - Apparent mineralocorticoid excess
- Bijnier medullair:
 - Feochromocytoom
 - Carcinoid syndroom

Secundaire hypertensie - *medicatie*

- Pijnstillers (NSAID's, selectieve COX-2 remmers)
- Sympathomimetica (neusdruppels, 'dieetpillen', cocaine)
- Stimulantia (methylfenidaat, amfetamines, modafinil)
- Antidepressiva (venlafaxine, MAO-remmers)
- Anticonceptiepill
- Glucocorticoiden
- Immunosuppressiva (ciclosporine, tacrolimus)
- Erythropoietine
- VEGF-remmers
- 'Natuurlijke middelen' (efedra)

Secundaire hypertensie - OSAS

Obstructive sleep apnea



↑ Chemoreceptor stimulation

Microarousal

Hypoxia

↑ Oxidative stress

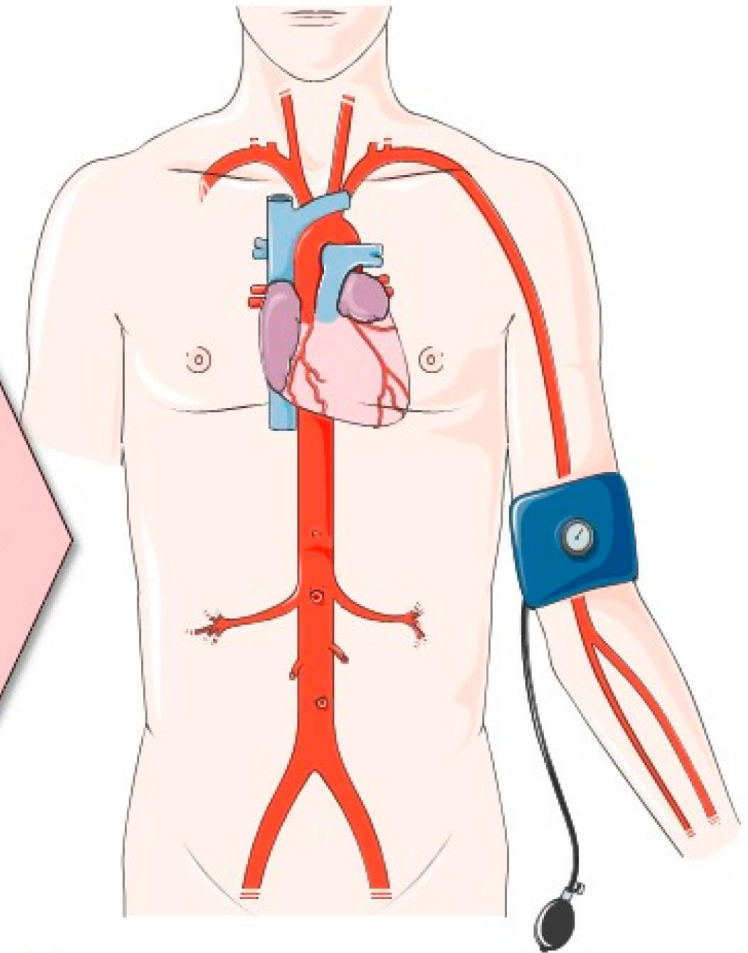
↑ Inflammation

↑ Sympathetic nerve activity

↑ Insulin resistance

↑ RAAS

↓ NO



Hypertension




Agenda Secundaire hypertensie

- Wat is het?
- Is het belangrijk er naar te zoeken?
- Wat is de prevalentie?
- Wat zijn de oorzaken?
- **Diagnostisch traject**
- Een kijkje in de toekomst
- Conclusies

Kenmerken secundaire hypertensie

- Hypertensie jonge leeftijd (<30 jaar) zonder risicofactoren (familiaal voorkomen, obesitas, etc.)
- Therapieresistente hypertensie
- Ernstige hypertensie (>180/110 mmHg) of hypertensief spoedgeval
- Plotselinge stijging bloeddruk bij voorheen stabiele patiënt
- Non-dipping of reverse dipping bij ABPM
- Hypertensieve eindorgaanschade



```
graph TD; A[Hypertensie ambulant (ABPM of HBPM) bevestigd] --> B[Standaard evaluatie (anamnese, lichamelijk onderzoek, labonderzoek)]; B --> C[Uitsluiten dieet- en medicatiegerelateerde oorzaken];
```

Hypertensie ambulant (ABPM of HBPM) bevestigd

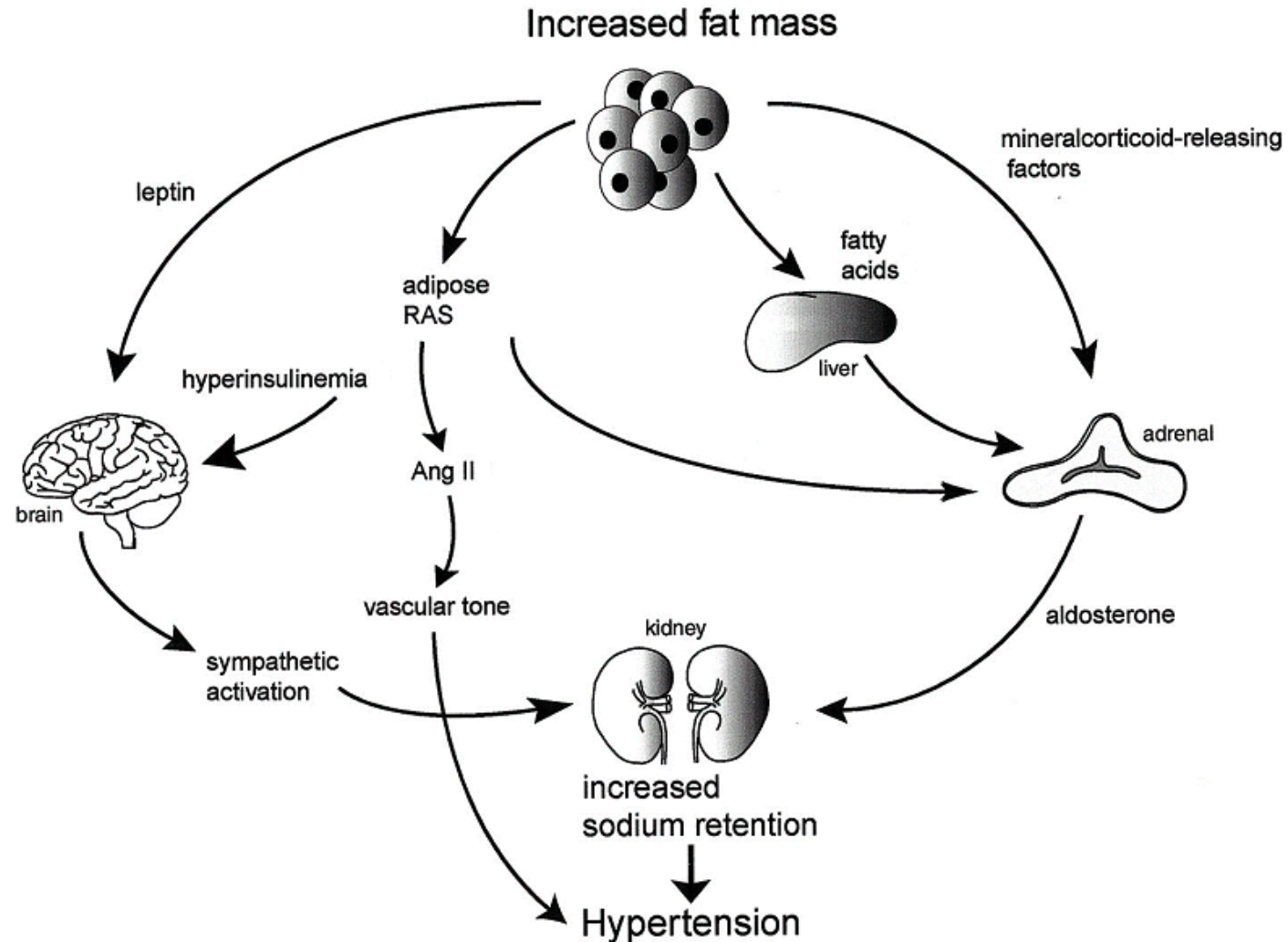
Standaard evaluatie
(anamnese, lichamelijk
onderzoek, labonderzoek)

Uitsluiten dieet- en medicatie-
gerelateerde oorzaken

Dieet-gerelateerde oorzaken

- Zout (≥ 5 g/dag (≥ 2 g natrium/dag))
- Drop (≥ 100 mg glycyrrhizinezuur/dag)
- Alcohol (mannen: ≥ 14 E/week (vrouwen: ≥ 8 E/week))
- Obesitas

Obesitas-gerelateerde hypertensie

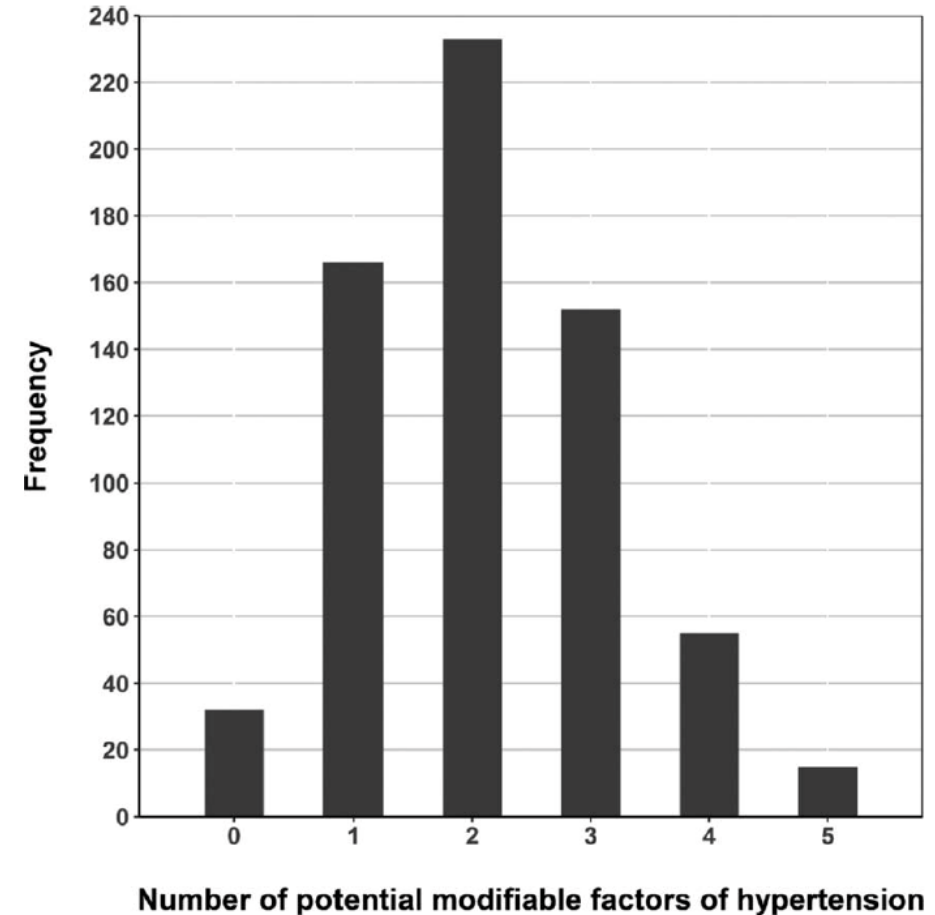


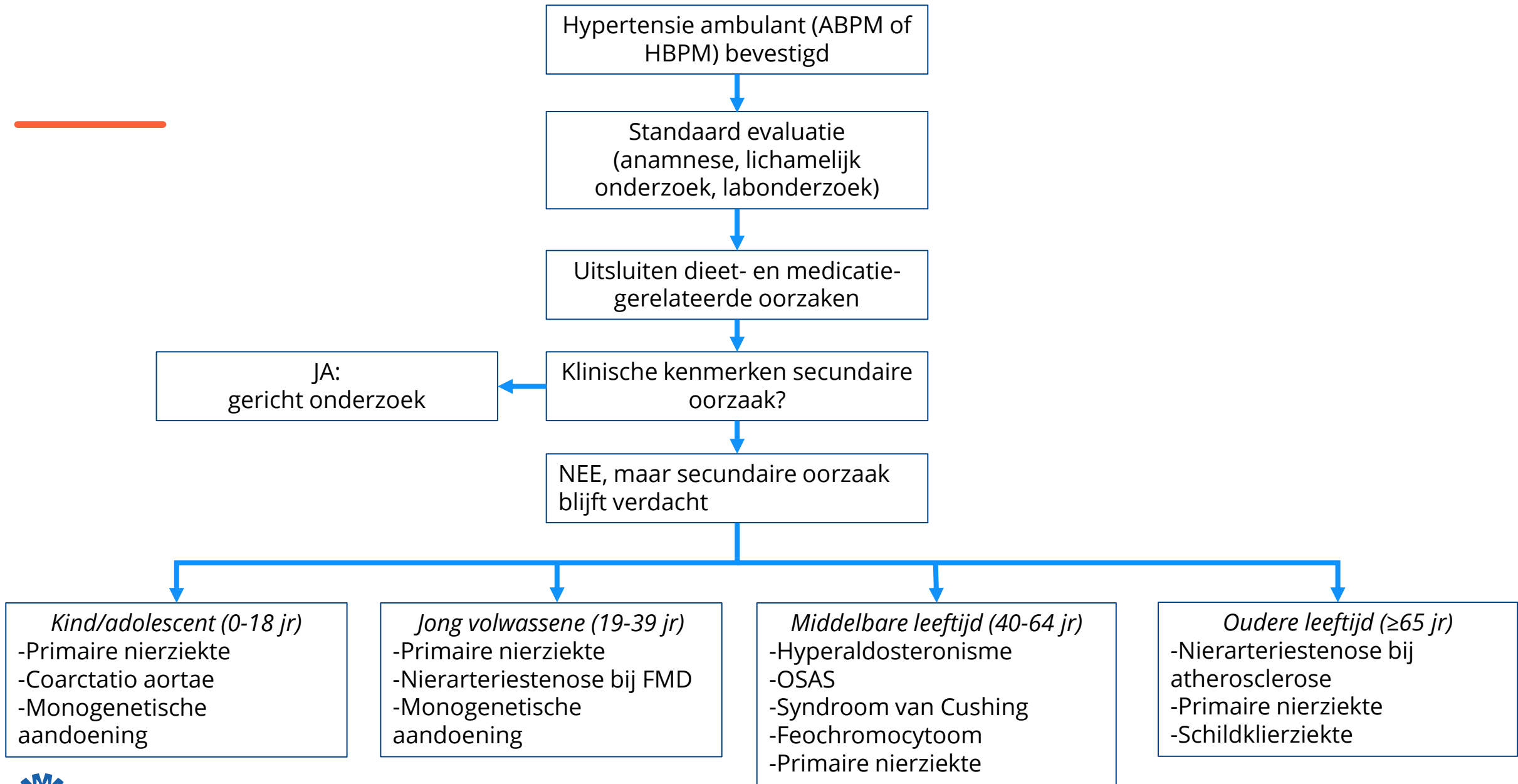
Medicatie-gerelateerde oorzaken

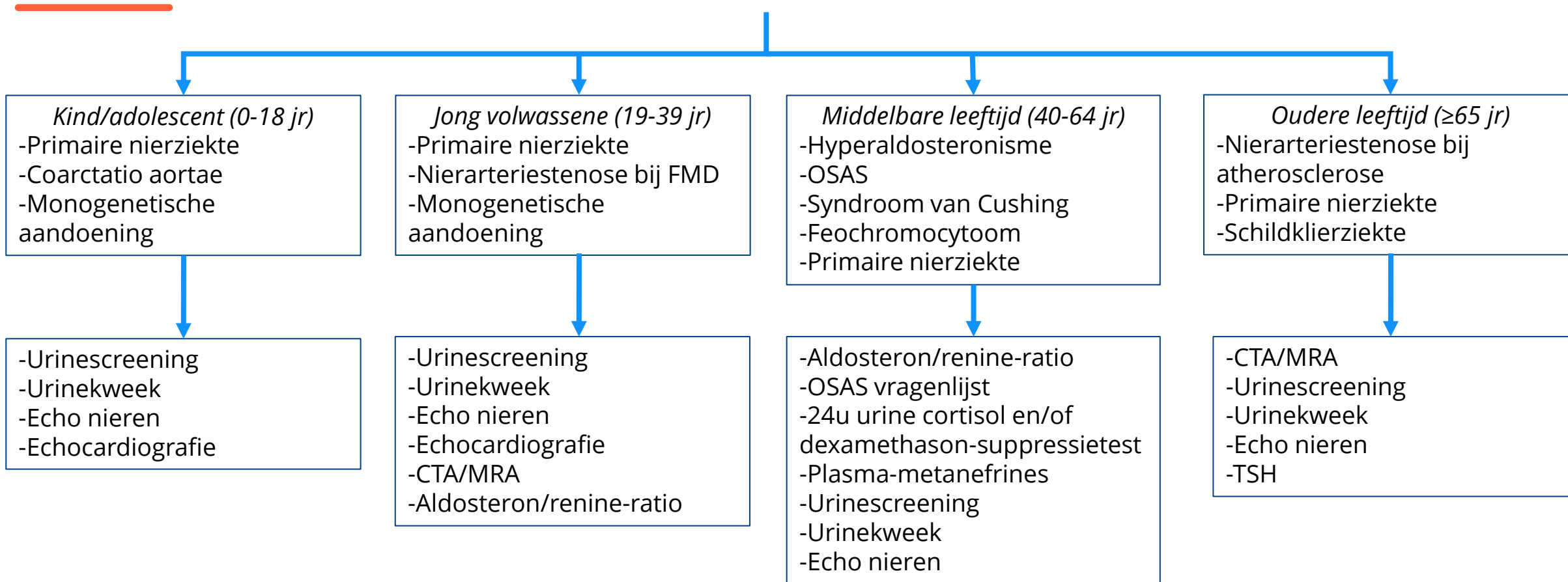


Modificeerbare factoren hypertensie

| | All patients, n = 653 |
|---|--------------------------|
| Underlying medical condition | |
| Obesity-related insulin resistance | 130 (20%) |
| Obstructive sleep apnea | 17 (3%) |
| Primary aldosteronism | 40 (6%) |
| Pseudoaldosteronism | 6 (1%) |
| Primary renal disease | 0 (0%) |
| Pheochromocytoma | 2 (0.3%) |
| Hyperparathyroidism | 4 (1%) |
| Hypocortisolism | 1 (0.2%) |
| Hypothyroidism | 0 (0%) |
| Lifestyle factors | |
| Sodium excretion (>6 g/day) | 433 (66%) |
| Sodium excretion 6–10 | 253 (39%) |
| Sodium excretion 10–15 | 139 (21%) |
| Sodium excretion ≥15 | 41 (6%) |
| Potassium excretion (<3.5 g/day) | 349 (53%) |
| Alcohol intake >2 (women) or >3 (men) U/day | 49 (8%) |
| Physical inactivity (<30 min/day, 5 days/week) | 283 (43%) |
| Medication-related | |
| Oral contraceptives-related ^a | 10 (3%) ^b |
| Concomitant use of blood pressure increasing drugs ^c | 59 (9%) |





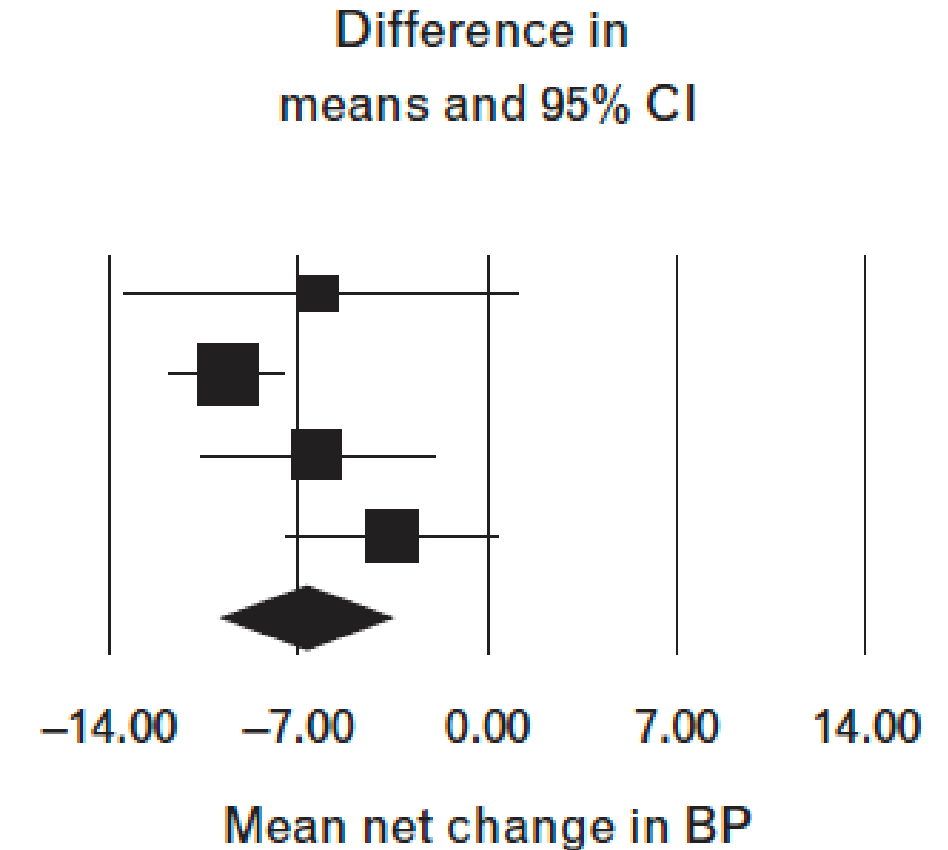


Obstructief slaapapnoesyndroom

- Prevalentie: hypertensie >5-15%, therapieresistente hypertensie >30%
- Anamnese: snurken, apnoes, slaperigheid overdag, ochtendhoofdpijn, geïrriteerdheid
- LO: ↑halsomtrek, obesitas, perifeer oedeem
- Screening: vragenlijst, polysomnografie
- Lab: niet specifiek

Effect van CPAP op bloeddruk bij OSAS

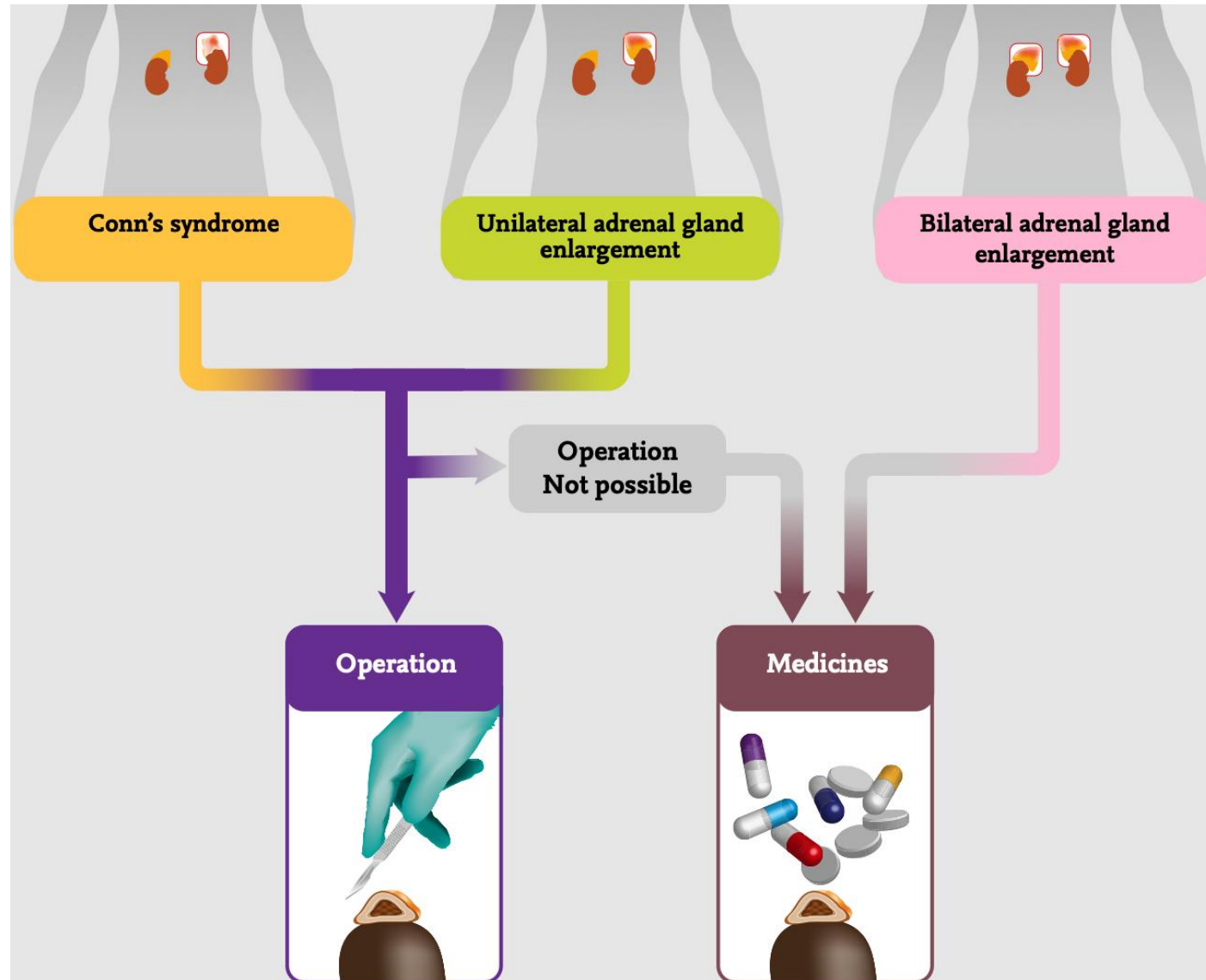
| <u>Study name</u> | <u>Statistics for each study</u> | | | |
|-------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| | Difference in means | Lower limit | Upper limit | <i>P</i> -value |
| Lozano 2010 | -6.200 | -13.538 | 1.138 | 0.098 |
| Pedrosa 2013 | -9.600 | -11.795 | -7.405 | 0.000 |
| Litvin 2013 | -6.300 | -10.677 | -1.923 | 0.005 |
| Garcia 2013 | -3.500 | -7.457 | 0.457 | 0.083 |
| | -6.741 | -9.983 | -3.498 | 0.000 |



Primair hyperaldosteronisme

- Prevalentie: hypertensie 5-10%, therapieresistente hypertensie 6-23%
- Anamnese: vermoeidheid, obstipatie, polyurie, polydipsie, nycturie
- LO: spierzwakte
- Screening: \uparrow aldosteron/renine-ratio (ARR)
- Lab: \downarrow K⁺, (\uparrow Na⁺), \uparrow ARR

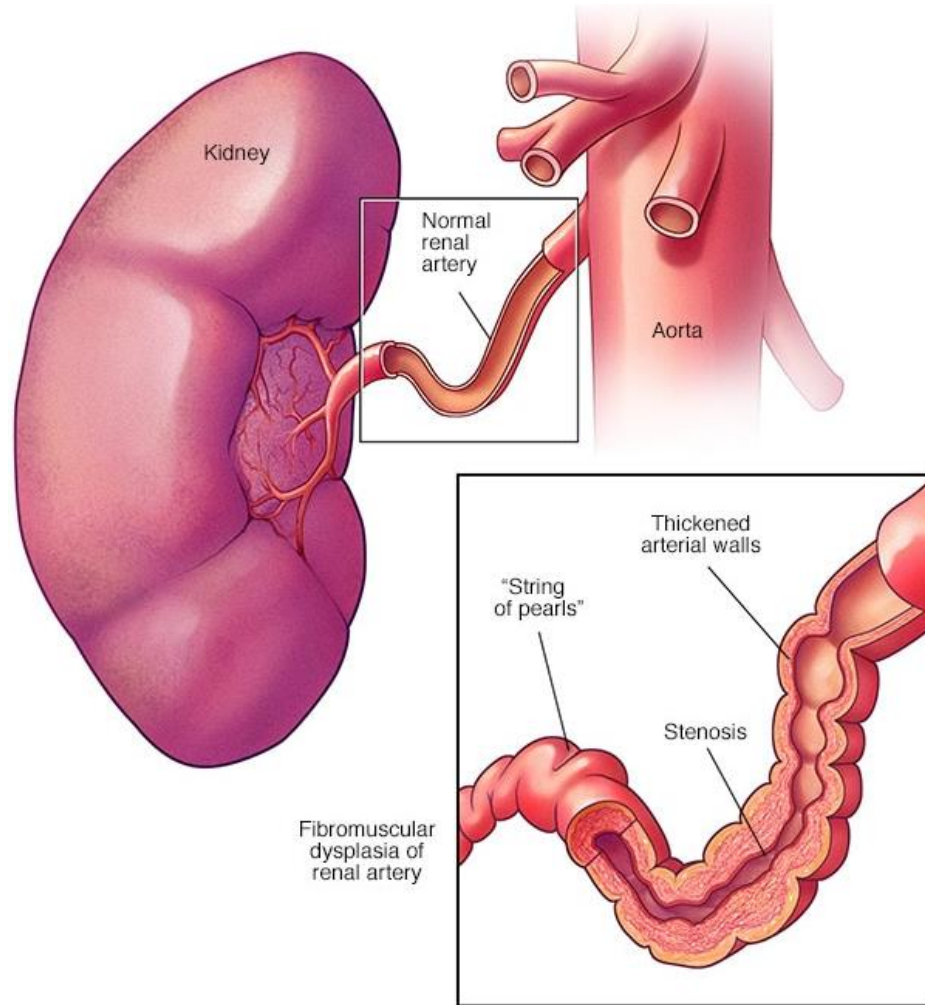
Behandeling primair hyperaldo



Nierarteriestenose

- Prevalentie: hypertensie 1-8%, therapieresistente hypertensie 3-20%
- Anamnese: gegeneraliseerd atherosclerose, diabetes, roken, flash oedeem, FMD/SCeAD/SCAD
- LO: souffle abdominaal, perifeer vaatlijden
- Screening: CTA(MRA), angiografie
- Lab: \uparrow renine, \uparrow aldosteron, \downarrow K⁺

FMD nierarterie

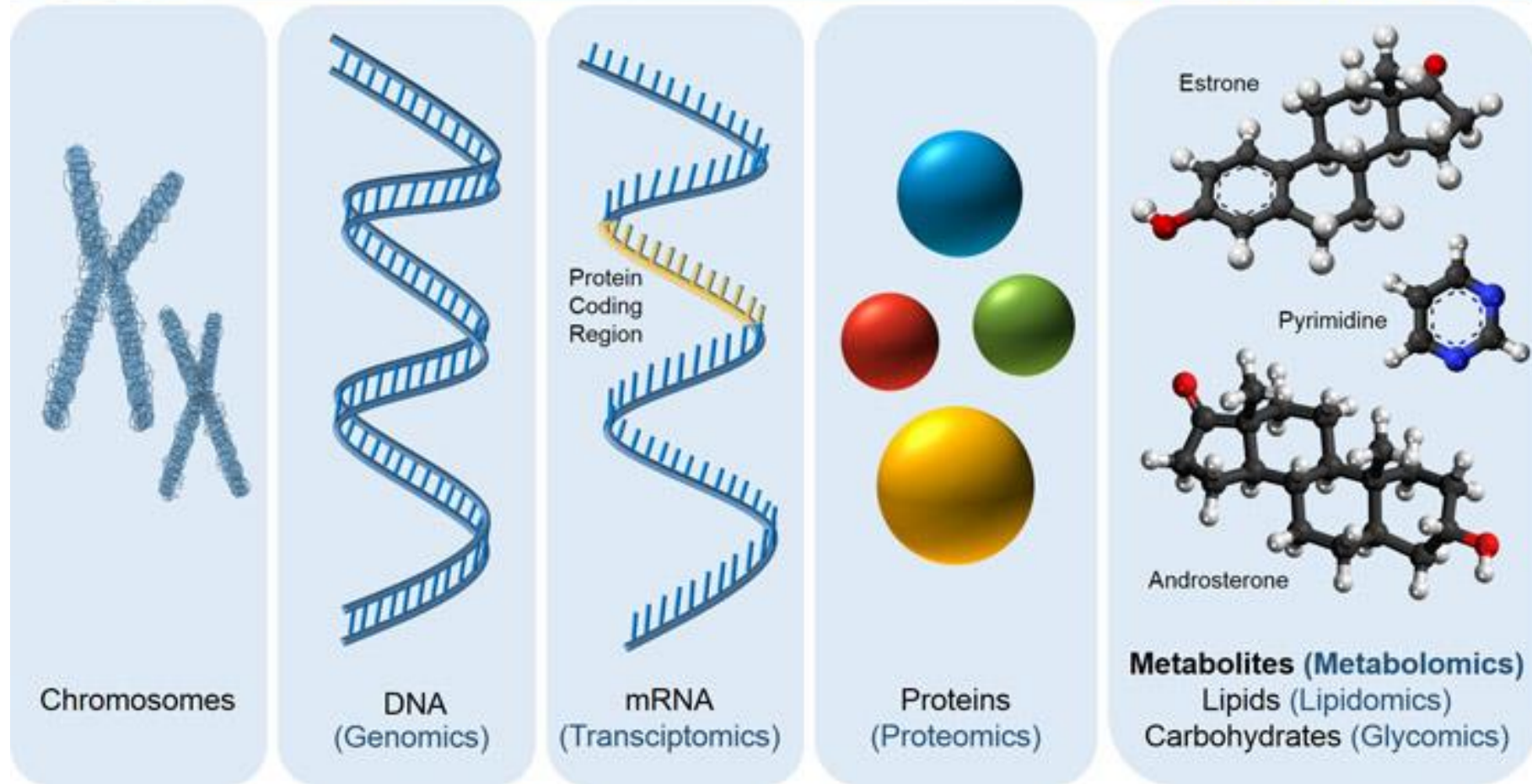


Agenda Secundaire hypertensie

- Wat is het?
- Is het belangrijk er naar te zoeken?
- Wat is de prevalentie?
- Wat zijn de oorzaken?
- Diagnostisch traject
- **Een kijkje in de toekomst**
- Conclusies

Metabolomics

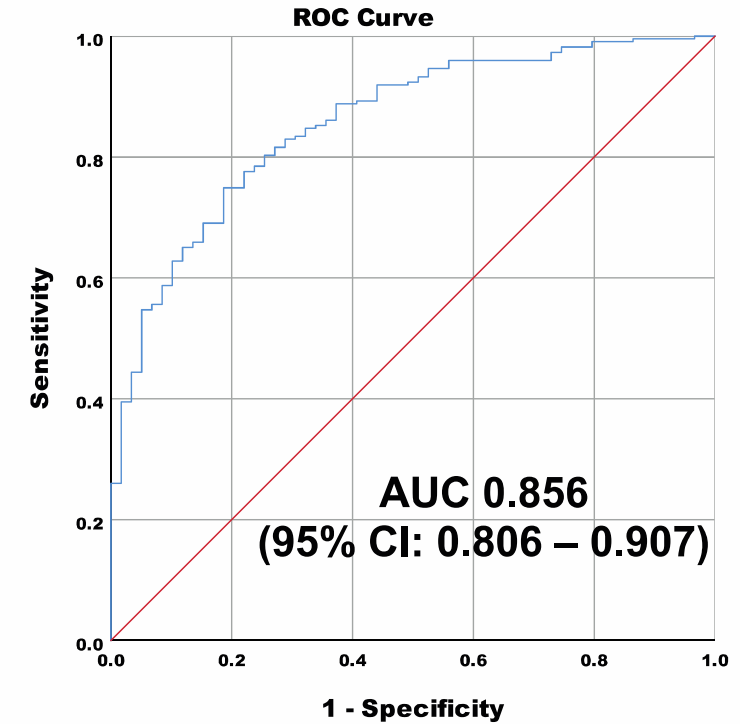
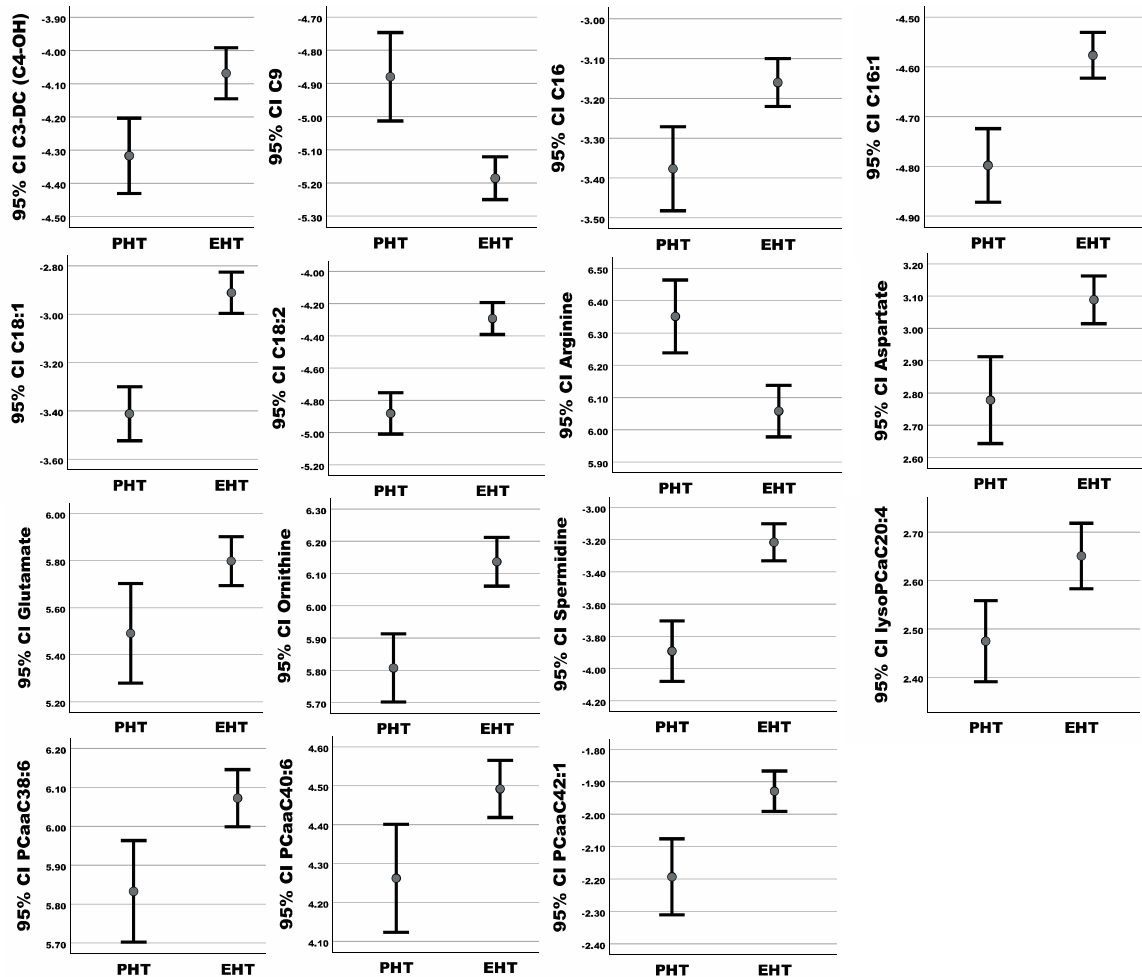
CHEMICAL DIVERSITY



Metabolieten endocriene hypertensie

| Metabolite | PHT vs | | | Metabolite | PHT vs | | | Metabolite | PHT vs | | | Metabolite | PHT vs | | | |
|--------------------|--------|----|------|----------------------|--------|----|------|------------------------------|--------|----|------|---------------|------------------------|----|------|----|
| | CS | PA | PPGL | | CS | PA | PPGL | | CS | PA | PPGL | | CS | PA | PPGL | |
| Acylcarnitines | | | | Amino acids | | | | Glycerophospholipids (cont.) | | | | Sphingolipids | | | | |
| C3:1 | x | | | Serine | | x | | PC aa C40:2 | | | x | | SM C16:1 | | x* | |
| C3-DC C4-OH | | x | x | Threonine | | x* | | PC aa C40:6 | | x | x* | | SM C18:0 | | x | x* |
| C7-DC | | x* | | Biogenic amines | | | | PC aa C42:0 | | x* | | | SM C18:1 | | x* | x* |
| C9 | x* | x* | | Spermidine* | x | x* | x* | PC aa C42:1 | | x* | | | SM C20:2 | | x* | |
| C12:1 | | | x | Glycerophospholipids | | | | PC aa C42:2 | | x | | | SM C24:1 | | | x* |
| C14:1 | | | x* | lysoPC a C14:0 | x | | | PC aa C42:4 | | x* | | | Metabolite ratio | | | |
| C14:2 | | x | x* | lysoPC a C16:0 | x* | x* | | PC aa C42:5 | | | x | | Citrulline/Ornithine | x* | x* | x* |
| C16 | | x* | | lysoPC a C16:1 | x* | | | PC ae C34:2 | | | x* | | Citrulline/Arginine | | x* | x* |
| C16:1 | | x* | x* | lysoPC a C17:0 | x | | | PC ae C36:1 | | x* | | | CPT-I ratio | | x* | |
| C18:1 | x* | x* | x* | lysoPC a C18:0 | | x | | PC ae C36:3 | | | x | | Met-SO/Methionine | | | x* |
| C18:2 | x* | x* | x* | lysoPC a C18:2 | | | x* | PC ae C42:0 | | | x | x* | Ornithine/Arginine | x* | x* | x* |
| <i>Amino Acids</i> | | | | lysoPC a C20:4 | x* | | | PC ae C42:1 | | | x | | Putrescine/Ornithine | | x* | x* |
| Alanine | x* | | | lysoPC a C24:0 | | | x* | PC ae C42:2 | | x | x | | Spermidine/Putrescine | x* | x* | x* |
| Arginine | | x* | x* | PC aa C30:0 | | | x | PC ae C42:3 | | | x | | Total DMA/Arginine | | x* | x* |
| Aspartate | x* | x* | | PC aa C32:2 | | x | x* | PC ae C42:5 | | | x | | Tyrosine/Phenylalanine | x* | | x* |
| Glutamate | x | x | | PC aa C36:2 | | | x* | PC ae C44:3 | | x | x* | | | | | |
| Ornithine | x* | x* | x* | PC aa C38:4 | | | x | PC ae C44:4 | | x* | x | | | | | |
| Phenylalanine | x | x | | PC aa C38:6 | | | x* | PC ae C44:5 | | | x | | | | | |
| Proline | x | | | PC aa C40:1 | | x* | | PC ae C44:6 | | | x | | | | | |

Targeted metabolomics endocriene hypertensie



Conclusies

- Secundaire hypertensie is niet zeldzaam en belangrijk om uit te sluiten
- 'Ongewone hypertensie': denk aan mogelijk secundaire oorzaak
- Gebruik een leeftijd-gebaseerd diagnostisch algoritme
- Meest voorkomende oorzaken: OSAS, primair hyperaldosteronisme en nierarteriestenose
- Nieuw gereedschap in ontwikkeling: targeted metabolomics

