

Onderwerp:	<b>Renale denervatie bij therapieresistente hypertensie</b>
Samenvatting:	Hypertensie (verhoogd bloeddruk) wordt meestal behandeld met medicijnen en leefregels. Deze therapie is lang niet altijd effectief. Voor zgn. therapieresistente hypertensie is een nieuwe behandeling ontwikkeld, de percutane endovasculaire renale denervatie. Via de liesslagader wordt een catheter opgevoerd tot in de nierslagaders. Door middel van radiofrequente ablatie (RFA) worden de sympathische zenuwen van en naar de nier uitgeschakeld. Hiermee zou de hypertensie beter behandelbaar worden. Het CVZ is van mening dat de effectiviteit van deze nieuwe therapie nog onvoldoende is bewezen. Bovendien zijn er geen lange termijns gegevens bekend. Deze therapie voldoet niet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' en maakt geen deel uit van het verzekerde pakket.
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zvw
Datum:	24 juni 2011
Uitgebracht aan:	Zorgverzekeraar Zorgaanbieder
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg

Onderstaand de volledige tekst.

<b>Standpunt</b>	<b>Renale denervatie voor therapieresistente hypertensie</b>
<b>Uitgave</b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b>Volgnummer</b>	2011060377
<b>Afdeling</b>	ZORG-ZA
<b>Auteurs</b>	Mw. dr. G. Ligtenberg en mw. mr. P.C. Staal
<b>Doorkiesnummer</b>	Tel. (020) 797 8795/8733

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Achtergrondinformatie renale denervatie voor therapieresistente hypertensie
5	3. Wet- en regelgeving
5	3.a. Relevante bepalingen
5	3.b. Werkwijze toetsing 'plegen te bieden'
6	3.c. Werkwijze toetsing 'stand van de wetenschap en praktijk'
7	4. Literatuuronderzoek (t.b.v. beoordeling stand wetenschap en praktijk)
7	4.a. Vraagstelling
8	4.b. Zoekstrategie en selectie van geschikte studies
8	4.c. Resultaten
8	4.c.1. Resultaten literatuursearch
8	4.c.2. Beschrijving van de klinische studies
10	4.c.3. Standpunten en richtlijnen
10	4.c.4. Effectiviteit/stand wetenschap en praktijk
11	5. Toetsing renale denervatie voor therapieresistente hypertensie aan wettelijke bepalingen
11	5.a. Criterium 'plegen te bieden' en 'stand wetenschap en praktijk'
11	5.b. Standpunt
12	6. Inhoudelijke consultatie
13	7. Vaststelling standpunt

### ***Bijlage(n)***

1. Reactie NIV
2. Reactie NVVC

## Samenvatting

- Hypertensie** De standaardbehandeling van hypertensie (verhoogde bloeddruk) bestaat uit leefregels en medicamenteuze behandeling. De effectiviteit hiervan is beperkt, vooral door onvoldoende therapietrouw.
- Nieuwe behandeling** Er is een nieuwe behandelmogelijkheid geïntroduceerd voor hypertensie die met de standaardbehandeling niet goed te reguleren is, de percutane endovasculaire renale denervatie. Deze ingreep, waarbij de sympathische zenuwen van en naar de nier worden uitgeschakeld, is éénmalig en relatief eenvoudig. Via de slagader in de lies wordt een catheter opgevoerd tot in de nierslagaders. Via deze catheter wordt radiofrequente ablatie uitgevoerd in de wand van de nierslagaders, waar zich de sympathische zenuwen bevinden. Door uitschakeling van deze sympathische zenuwen zou de hypertensie beter behandelbaar worden.
- Geen te verzekeren prestatie Zvw** Percutane endovasculaire renale denervatie behoort naar het oordeel van het CVZ niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. De interventie is namelijk nog niet te beschouwen als zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

## 1. Inleiding

### ***Nieuwe behandel- mogelijkheid***

Percutane endovasculaire renale denervatie is een nieuwe behandelingsmogelijkheid voor hypertensie (verhoogde bloeddruk) die op andere wijze niet goed te reguleren is. Een zorgaanbieder heeft aan het CVZ de vraag voorgelegd of deze behandeling behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Het CVZ beantwoordt in dit rapport deze vraag.

### ***Opbouw rapport***

De opbouw van het rapport is als volgt. Hoofdstuk 2 geeft achtergrondinformatie over de te beoordelen interventie en de aandoening waarvoor deze wordt ingezet. In hoofdstuk 3 komt de relevante wet- en regelgeving aan bod. In hoofdstuk 4 gaan we in op het literatuuronderzoek dat ten behoeve van de toetsing aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' is gedaan. De beoordeling van de interventie geven wij weer in hoofdstuk 5. In hoofdstuk 6 komt de inhoudelijke consultatie aan bod en hoofdstuk 7 sluit af met de datum van vaststelling van het rapport.

## 2. Achtergrondinformatie renale denervatie voor therapieresistente hypertensie

<b>Hypertensie</b>	<p>Hypertensie is een veel voorkomende aandoening die gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. In de meerderheid van de gevallen is geen specifieke oorzaak bekend: men spreekt dan van essentiële hypertensie. Soms wordt wel een specifieke oorzaak gevonden, zoals bijvoorbeeld een vernauwing van de nierslagader, of een hormonale afwijking. Men spreekt dan van secundaire hypertensie. In het geval van essentiële hypertensie vindt behandeling plaats m.b.t. leefregels (dieet, minder alcoholgebruik, gewichtsreductie) en medicijnen. In het geval van secundaire hypertensie is het soms mogelijk om de hypertensie oorzakelijk te behandelen (bijvoorbeeld met behulp van een dotterprocedure van de nierslagader, of door middel van het wegnemen van een hormoonproducerende tumor).</p>
<b>Therapieresistentie</b>	<p>Therapieresistente hypertensie is gedefinieerd als het herhaaldelijk meten van te hoge bloeddrukwaarden ondanks gebruik van drie of meer bloeddrukverlagende geneesmiddelen (waaronder in ieder geval een diureticum).<sup>1</sup> In de VS zou dit opgaan voor 20 tot 30% van de hypertensiepatiënten.<sup>2</sup> Ook voor Nederland zijn er aanwijzingen dat een goede regulatie van de bloeddruk veel te wensen overlaat (zie later).</p>
<b>Streefwaarden</b>	<p>De streefwaarden voor bloeddrukbehandeling hangen af van onderliggend lijden of comorbiditeit: zij zijn lager voor mensen met diabetes of mensen met een chronische nierinsufficiëntie. Wij verwijzen voor de huidige streefwaarden naar de richtlijnen voor hypertensiebehandeling en de richtlijnen voor cardiovasculaire risicofactor management.</p>
<b>Therapietrouw</b>	<p>Therapieresistentie is vaak een gevolg van een gebrekkige therapietrouw. Bijvoorbeeld omdat het niet lukt om een leefstijlverandering te bewerkstelligen, of omdat antihypertensieve medicatie gepaard gaat met bijwerkingen. Daarnaast leveren dokters soms te weinig inspanningen om de bloeddruk goed te reguleren ('physician inertia'). Het gevolg is dat de (op grote schaal) voorgeschreven antihypertensieve medicatie niet erg effectief is. Een internationale studie in verschillende landen (VS, Canada, Europese landen; 2004) bij &gt; 70.000 hypertensiepatiënten rapporteerde dat het in slechts 10-29 % van de gevallen lukte om de streefwaarde 140/90 mmHg te bereiken.<sup>3</sup> Dit werd bevestigd in een recentere studie, waarin blijkt dat bij slechts 11 % resp. 17 % van de volwassen mannen en vrouwen met hypertensie, de bloeddruk onder controle is.<sup>7</sup></p>
<b>Effectiviteit behandeling</b>	<p>Uit een Nederlands onderzoek blijkt in de algemene huisartsenpraktijk de bloeddruk maar matig gereguleerd: bij 42% van de hypertensiepatiënten werd een bloeddruk onder</p>

het aanbevolen niveau bereikt.<sup>4</sup> In een specifieke patiëntengroep met sterk verhoogd cardiovasculair risico, nl. patiënten met diabetes mellitus type 2 bleek slechts bij ± 40% de toen nog geldende streefwaarde van 160/90 mmHg (publicatie uit 2004) bereikt te worden. Dit gold zowel voor behandeling in de eerste als in de tweede lijn.<sup>5</sup> Van Nederlandse patiënten met chronische nierinsufficiëntie behandeld in de tweede lijn had 36% een systolische bloeddruk > 140 mmHg ondanks drie of meer antihypertensiva.<sup>6</sup> Ook voor de Nederlandse situatie geldt dus dat de effectiviteit van bloeddrukbehandeling matig is, of het nu gaat om de eerste of de tweede lijn of om essentiële of secundaire hypertensie.

***Oorzaak hypertensie***

Verhoogde bloeddruk wordt in de regel veroorzaakt door (een combinatie van) een verhoogd bloedvolume en constrictie van de kleine bloedvaten waardoor de weerstand in de bloedsomloop wordt verhoogd. Deze vasoconstrictie is meestal een gevolg van een verhoogd gehalte aan angiotensine II, een vasoconstrictief hormoon, en/of een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel. De behandeling is gericht op deze drie pijlers van de bloeddruk en bestaat uit leefregels waaronder zoutbeperking en uit medicatie zoals remmers van het renine-angiotensine systeem, vaatverwijders en sympathicusblokkers.

***Sympathisch zenuwstelsel***

Verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel wordt niet alleen (mede) veroorzaakt door de nieren maar heeft ook effect óp de nieren, met name vasoconstrictie, leidend tot verhoogde bloeddruk. Dit is te voorkomen door de sympathische zenuwen rondom de nierslagaders door te nemen. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat dit effectief is voor behandeling van hypertensie; incidenteel is deze behandeling vroeger ook bij patiënten toegepast, maar deze grote ingreep is in onbruik geraakt na de introductie van effectieve medicatie.

***Prevalentie***

De prevalentie van hypertensie, gedefinieerd als een bloeddruk > 140/90 mmHg, in de Westerse wereld is 33% resp. 40% voor mannen en vrouwen.<sup>7</sup> In Nederland werd in de periode 1996 – 2002 de prevalentie in een cohort 30 tot 60 jarigen vastgesteld op 21.4 % bij mannen en 14.9 % bij vrouwen.<sup>8</sup> In een ander Nederlands cohort was de overall prevalentie 23.3%.<sup>4</sup> Naarmate de leeftijd vordert neemt de prevalentie toe. Hypertensie is dus een veel voorkomende aandoening en één van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

***Standaardbehandeling***

De standaardbehandeling van hypertensie bestaat uit leefregels en medicamenteuze behandeling. De effectiviteit hiervan is beperkt, vooral door onvoldoende therapietrouw.

**Nieuwe interventie** De te bespreken interventie is gebaseerd op de pathofysiologie van hypertensie, namelijk dat een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel mede verantwoordelijk is voor de hypertensie. Het chirurgisch doornemen van de sympathische zenuwen van en naar de nier werd in vroeger dagen wel toegepast ter behandeling van ernstige hypertensie, maar is vanwege de grootte van de ingreep en de komst van antihypertensieve medicatie in onbruik geraakt.

**renale denervatie**

**door middel van** Nu is een eenvoudiger techniek geïntroduceerd, de percutane renale denervatie, waarmee de sympathische zenuwen van en naar de nier kunnen worden uitgeschakeld.

**RFA** Deze ingreep is éénmalig en relatief eenvoudig.<sup>9</sup> Via de slagader in de lies wordt een catheter opgevoerd tot in de nierslagaders. Via deze catheter wordt radiofrequente ablatie uitgevoerd in de wand van de nierslagaders, waar zich de sympathische zenuwen bevinden. Door uitschakeling van deze sympathische zenuwen zou in theorie de hypertensie beter behandelbaar worden.

### 3. Wet- en regelgeving

#### **3.a. Relevante bepalingen**

De vraag die het CVZ gaat beantwoorden is of percutane endovasculaire renale denervatie voor therapieresistente hypertensie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw. De bepalingen die van belang zijn voor het beantwoorden van deze vraag staan hierna vermeld.

#### ***Te verzekeren risico***

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico inhoudt de behoefte aan onder meer geneeskundige zorg.

#### ***Te verzekeren prestaties***

Artikel 11, derde lid, Zvw, geeft aan dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Artikel 2.1, eerste lid Bzv regelt dat de zorg en overige diensten waaraan de verzekerde behoefte heeft, bedoeld in artikel 11, eerste lid, onderdeel a, van de wet de vormen van zorg of diensten omvatten die naar inhoud en omvang zijn omschreven in de artikelen 2.4 tot en met 2.15.

#### ***Geneeskundige zorg***

##### ***Geneeskundige zorg***

Artikel 2.4, eerste lid, van het Bzv bepaalt dat geneeskundige zorg de zorg omvat zoals onder andere medisch specialisten die plegen te bieden.

#### ***Stand wetenschap en praktijk***

##### ***Stand wetenschap en praktijk***

Artikel 2.1, tweede lid, Bzv bepaalt - voor zover relevant - dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk.

#### **3.b. Werkwijze toetsing 'plegen te bieden'**

#### ***Hoofdpijnen werkwijze***

Zoals uit het vorenstaande blijkt heeft de regelgever voor het omschrijven van een aantal zorgvormen gebruik gemaakt van de formulering 'plegen te bieden'. Het CVZ heeft in zijn rapport "Betekenis en beoordeling criterium 'plegen te bieden' "uiteengezet hoe bepaald kan worden of aan dit criterium is voldaan.<sup>10</sup> In het kort komt het erop neer dat zorg die 'pleegt te worden geboden' zorg betreft die de beroepsgroep van de in de regelgeving genoemde zorgverlener rekent tot het aanvaarde arsenaal van zorg en die geleverd wordt op een wijze die de betreffende beroepsgroep als professioneel juist beschouwt. In de regel kan aan de hand van richtlijnen en standaarden van de beroepsgroep worden vastgesteld of sprake is van zorg die de beroepsgroep 'pleegt te bieden'.



Genoemde documenten kunnen ook dienen om na te gaan of/wanneer sprake is van zorgverlening 'op professioneel juiste wijze'.

### ***3.c. Werkwijze toetsing 'stand van de wetenschap en praktijk'***

#### ***Norm voor alle zorgvormen***

Voor alle zorgvormen geldt dat de inhoud en omvang mede wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk (zie artikel 2.1, tweede lid, Bzv).<sup>11</sup> Met andere woorden: alleen de zorg die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk – die als effectief kan worden beschouwd – valt onder de verzekeringsdekking.

#### ***Hoofdlijnen werkwijze***

Het CVZ heeft zijn werkwijze ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, beschreven in het rapport "Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk".<sup>12</sup> Het CVZ volgt in zijn werkwijze de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal'. Verder is het algemene uitgangspunt van het CVZ dat er voor een positieve beslissing over het criterium de stand van de wetenschap en praktijk medisch wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan het CVZ beargumenteerd afwijken.

## 4. Literatuuronderzoek (t.b.v. beoordeling stand wetenschap en praktijk)

### 4.a. Vraagstelling

<b>Vraagstelling</b>	De vraag is of renale denervatie zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Met andere woorden: is deze behandeling van hypertensie veilig en effectief ten opzichte van de standaard behandeling?
<b>Patiëntenpopulatie</b>	Het betreft patiënten met een therapieresistente essentiële hypertensie, d.w.z. dat de streefwaarde voor de bloeddruk niet is bereikt ondanks gebruik van drie of meer antihypertensiva (waaronder minstens één diureticum), en dat er geen onderliggende oorzaak voor de hypertensie bekend is.
<b>Relevante uitkomstmaten</b>	Relevante uitkomstmaten zijn cardiovasculaire ziekte en sterfte, kans op (korte en lange termijn) complicaties van de behandeling en de bloeddruk (als intermediaire uitkomstmaat).
<b>Relevante follow-up duur</b>	Het doel is de sympathische zenuwen van en naar de nieren blijvend uit te schakelen. Het is niet bekend of deze zenuwen zich kunnen herstellen na RFA of weer kunnen 'uitgroeien'. Ook is nog niet bekend of de nierarteriewand op de langere termijn schade ondervindt van de ablatie. Een follow-up van minimaal twee jaar lijkt nodig om te zien of het effect op de bloeddruk bekijft, en of er nadelige effecten op de wat langere termijn optreden.
<b>Vereiste methodologische studiekenmerken</b>	Vergelijking van de nieuwe interventie met de standaard-behandeling is noodzakelijk. Deze bestaat uit advies en begeleiding aangaande leefstijlveranderingen en antihypertensieve combinatiebehandeling. Vergelijking in de zin van gerandomiseerd onderzoek is nodig en naar onze mening haalbaar. Bij voorkeur zijn klinische uitkomstmaten (ziekte en sterfte) gewenst, maar dat is wellicht niet haalbaar, vanwege de dan benodigde langdurige follow-up en groepsgrootte. Bloeddruk als intermediaire uitkomstmaat voldoet en is een geaccepteerde intermediair voor het harde eindpunt cardiovasculaire ziekte en sterfte. De bloeddruk dient op een gestandaardiseerde manier te worden gemeten.

#### **4.b. Zoekstrategie en selectie van geschikte studies**

<b>Zoektermen</b>	Het CVZ heeft in april 2011 een literatuur search verricht met de zoektermen <i>renal sympathectomy OR RSD OR catheter ablation OR renal denervation AND hypertension</i> .
<b>Databases &amp; websites</b>	De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library. De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten/richtlijnen omtrent renale denervatie: AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, FDA, IQWiG, G-BA, National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, Gezondheidsraad, Regence Group, KCE, NICE, en de HTA-database (CRD).

#### **4.c. Resultaten**

##### *4.c.1. Resultaten literatuursearch*

De literatuursearch leverde zes publicaties op, waarvan één RCT, twee cohortstudies, een case report en twee beschouwende artikelen. Er werden vrijwel geen standpunten of richtlijnen gevonden.  
De RCT's en cohortstudies worden hieronder besproken.

##### *4.c.2. Beschrijving van de klinische studies*

<b>RCT</b>	Er is één RCT gepubliceerd over de effectiviteit van renale denervatie. <sup>13</sup> Dit is een multicenter, internationale RCT waarin patiënten met therapieresistente hypertensie werden gerandomiseerd voor het wel of niet toevoegen van renale denervatie aan de medicamenteuze behandeling.
<b>Renale denervatie toegevoegd aan medicatie</b>	De antihypertensieve medicatie mocht in beide groepen worden gewijzigd op geleide van symptomatische bloeddrukveranderingen. De bloeddruk werd gemeten na 1, 3 en 6 maanden, met op tijdstip 6 maanden ook (bij een aantal patiënten) een 24-uurs bloeddrukregistratie. Het primaire eindpunt was het verschil in bloeddrukwaarde tussen de groepen op tijdstip 6 maanden.
<b>Therapietrouw gecheckt</b>	Alle mogelijk voor de studie geschikte patiënten werd gevraagd gedurende twee weken de bloeddruk thuis te meten en de terapietrouw te documenteren. Alleen als na deze twee weken de bloeddruk nog verhoogd was ondanks medicatie, was inclusie mogelijk. Bij 36 van de 190 mogelijk geschikte patiënten daalde de bloeddruk na deze twee weken tot < 160 mmHg, waarschijnlijk door verbeterde compliantie aan de medicatie. Er werden uiteindelijk 106 patiënten geïncludeerd met therapieresistente hypertensie. Het gemiddelde aantal antihypertensiva per patiënt bedroeg 5.2. De baseline bloeddruk was gemiddeld 178/98 mm Hg (±18/16).
<b>Bloeddrukdaling</b>	

Na 6 maanden was de bloeddruk in de interventie groep gedaald met gemiddeld 32/12 mmHg ( $\pm$  23/11,  $p < 0.0001$ ); in de controle groep was de bloeddruk gemiddeld niet gewijzigd. Bij 84% resp. 35% daalde de systolische bloeddruk met meer dan 10 mmHg; 39% van de patiënten in de interventiegroep bereikte een normale systolische bloeddruk ( $< 140$  mmHg). In de controlegroep was dit bij 6 % het geval. Bij 20% resp. 6% van de patiënten werd de antihypertensieve medicatie verminderd; bij 8% resp. 12% werd de medicatie uitgebreid. De interventie had geen ernstige complicaties tot gevolg.

***Niveau van bewijskracht***

Het niveau van bewijskracht volgens de EBRO-classificatie van deze studie is B.  
De studie is gesponsord door Ardian, producent van het gebruikte cathetersysteem.

***Conclusie auteurs***

De auteurs concluderen dat met renale denervatie een aanzienlijke daling van de bloeddruk bereikt kan worden bij patiënten met therapieresistente hypertensie, zonder noemenswaardige complicaties. De auteurs merken op dat nog niet duidelijk is of er na een langere follow-up groei van zenuwen en reïnnervatie optreedt.

***Cohortstudies***

Er zijn twee cohortstudies gepubliceerd, waarvan de patiëntenpopulaties elkaar deels overlappen.

In een cohort van 50 patiënten met therapieresistente hypertensie werd renale denervatie uitgevoerd in aanvulling op antihypertensieve medicatie.<sup>14</sup> De bloeddruk was gem. 177/101 mmHg ( $\pm$  20/15) bij aanvang van de studie en daalde met gem. 21/10 mmHg ( $\pm$  7/4) drie maanden na de behandeling ( $p < 0.001$ ). Bij aanvang betrof het 50 patiënten, de metingen na drie maanden betroffen 39 patiënten, en slechts van negen patiënten was 12 maanden follow-up beschikbaar. Op dat tijdstip was bij deze patiënten het bloeddrukverlagend effect nog steeds aanwezig. Bij twee patiënten traden complicaties op: één dissectie van de nierarterie (succesvol behandeld met een stent), één pseudoaneurysma in de liesarterie zonder verdere gevolgen.

***Niveau van bewijskracht***

Het niveau van bewijskracht van deze cohortstudie is C; ook in deze publicatie zijn banden met Ardian, de fabrikant van het catheter systeem gemeld.

***Twee jaar follow-up***

Recent zijn twee-jaars gegevens gepubliceerd, o.a. van patiënten uit bovengenoemd cohort.<sup>15</sup> In deze publicatie wordt de follow-up van 151 patiënten met therapie-resistente hypertensie beschreven, tot max. twee jaar na renale denervatie (echter van slechts 18 patiënten zijn de twee-jaars gegevens bekend). De bloeddruk bij aanvang van de studie was gem. 176/98 mmHg ( $\pm$  17/15), patiënten gebruikten gem. 5.1 ( $\pm$  1.5) antihypertensiva.

De bloeddruk daalde met gem. 24/11 (SD niet vermeld) mmHg drie maanden na de behandeling (data van 139 patiënten beschikbaar). Deze daling werd ook op de meetpunten daarna waargenomen; het aantal patiënten beschikbaar voor follow-up nam wel aanzienlijk af. Na 24 maanden was de daling gem. 32/14 mmHg, gemeten in 18 patiënten. Complicaties t.g.v. de procedure traden op in vier patiënten (één nierarteriedissectie, zie ook boven, drie pseudo-aneurysmata van de liesarterie). Op de langere termijn werden geen nadelige gevolgen waargenomen, met name blijkt geen verhoogd risico op een nierarteriestenose te bestaan.

**Niveau van bewijskracht**

Het niveau van bewijskracht van deze cohortstudie is C; ook deze studie werd gefinancierd door Ardian, de fabrikant van het gebruikte catheter systeem.

**Het buitenland**

*4.c.3. Standpunten en richtlijnen*

Er zijn nauwelijks standpunten en richtlijnen gevonden over dit onderwerp.

De Australische HealthPACT (Health Policy Advisory Committee on Technology) is op basis van een rapport van de ANZHSN<sup>16</sup> van mening dat renale denervatie een innovatieve en veelbelovende techniek is voor de behandeling van therapieresistente hypertensie en beveelt aan om verdere resultaten uit klinisch onderzoek nog af te wachten. De Engelse NICE<sup>17</sup> heeft een HTA-rapport over renale denervatie in voorbereiding; dit wordt in de zomer van 2011 verwacht.

**Conclusie CVZ**

*4.c.4. Effectiviteit/stand wetenschap en praktijk*

Uit de RCT en de twee cohortstudies (met deels overlappende patiëntenpopulaties) blijkt dat renale sympathicus denervatie d.m.v. RFA bij patiënten met therapieresistente hypertensie bloeddrukdaling tot gevolg kan hebben. Dit effect is zichtbaar in het merendeel van de patiënten en lijkt (na twee jaar) te persisteren. De enige RCT is vrij klein van omvang en heeft een beperkte follow-up duur, namelijk van zes mnd; de cohortstudies betreffen ongeveer 150 patiënten (deels overlappend) en beschrijven van een beperkt deel daarvan (18 patiënten) de twee-jaars follow-up. Er zijn geen resultaten op klinische eindpunten beschreven.

Deze interventie kan naar het oordeel van het CVZ nu niet worden beschouwd als zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Daarvoor is er nog te weinig bewijs van hoog niveau (slechts één RCT van beperkte omvang en korte follow-up). Bovendien zijn er nog te weinig lange termijns gegevens.

## 5. Toetsing renale denervatie voor therapieresistente hypertensie aan wettelijke bepalingen

### ***5.a. Criterium ‘plegen te bieden’ en ‘stand wetenschap en praktijk’***

#### ***Geneeskundige zorg***

De te beoordelen interventie - renale denervatie voor therapieresistente hypertensie - behoort tot het zorgarsenaal van medisch specialisten. De zorg valt dus onder de in artikel 2.4 Bzv geregelde geneeskundige zorg (zorg zoals medisch specialisten ‘plegen te bieden’).

#### ***Stand wetenschap en praktijk***

Deze interventie kan niet worden beschouwd als zorg conform ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. In het vorige hoofdstuk is dit uiteengezet.

### ***5.b. Standpunt***

De conclusies in de vorige paragraaf leiden tot het standpunt dat renale denervatie voor therapieresistente hypertensie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.

## 6. Inhoudelijke consultatie

De wetenschappelijke verenigingen van internisten (NIV), cardiologen (NVVC) en radiologen (NVvR) zijn geconsulteerd. Hieronder volgt een bespreking van de ontvangen reacties.

### ***Nederlandse Internisten Vereniging***

De reactie van de NIV is bijgevoegd in bijlage 1. De NIV is van mening dat renale denervatie een potentieel waardevolle, maar nog experimentele behandelingsoptie is voor therapieresistente hypertensie. De NIV meent dat deze behandeling alleen in een research setting in een beperkt aantal ziekenhuizen zou moeten worden toegepast, met indicatiestelling door een multidisciplinair team, een verplichte dataregistratie en een evaluatie na behandeling van 200 à 300 patiënten. Pas dan zou de vraag beantwoord kunnen worden of deze behandeling vergoed moet worden door de zorgverzekeraars. Uit deze reactie leiden wij af dat de NIV zich kan vinden in het standpunt van het CVZ.

### ***Nederlandse Vereniging voor Cardiologie***

De reactie van de NVVC is bijgevoegd in bijlage 2. De NVVC is van mening dat de analyse goed is uitgevoerd en geïnterpreteerd en is het eens met de overweging om over te gaan tot voorwaardelijke financiering, mits gekoppeld aan dataregistratie. De NVVC noemt nog enkele publicaties die zijn verschenen na de sluitingsdatum van de door het CVZ verrichte literatuur review. Eén publicatie betreft de eerste ervaringen in Nederland met de techniek, nl. een case series van 11 patiënten.<sup>18</sup> Het tweede artikel rapporteert over de effecten van renale denervatie op het glucosemetabolisme in 50 patiënten die in de in het rapport besproken RCT waren geïncludeerd.<sup>19</sup> Deze twee publicaties geven geen aanleiding om het concept standpunt te herzien.

De NVvR heeft laten weten af te zien van een reactie.

### ***Conclusie***

De inhoudelijke consultatie heeft geen aanleiding gegeven tot herziening van (delen van) het rapport. Het CVZ stelt vast dat renale denervatie als behandeling voor therapieresistente hypertensie geen zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

## **7. Vaststelling standpunt**

Het in dit rapport opgenomen standpunt heeft het CVZ vastgesteld op 24 juni 2011.



## Literatuur

---

- <sup>1</sup> Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403.
- <sup>2</sup> Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Esler MD. Renal denervation and hypertension. *Am J Hypert* 2011; 10 March, epub ahead of print.
- <sup>3</sup> Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10.
- <sup>4</sup> Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 99-106.
- <sup>5</sup> Van der Horst-Schrivers AN, Ubink-Veltmaat LJ, van der Horst IC, Bilo HJ, Lambert J. Relatively poor regulation of blood pressure in patients with type-2 diabetes mellitus in the primary care setting and specialists' practice in The Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148: 570-574.
- <sup>6</sup> Van Zuilen AD, for the MASTERPLAN Study group. Quality of care in patients with chronic kidney disease is determined by hospital specific factors. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3647-3654.
- <sup>7</sup> Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27: 963-975.
- <sup>8</sup> Schelleman H, Klungel OH, Kromhout D, et al. Prevalence and determinants of undertreatment of hypertension in the Netherlands. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 317-324.
- <sup>9</sup> Patiënten worden nu op de dag na de ingreep ontslagen; in de toekomst zal de behandeling mogelijk poliklinisch gaan plaatsvinden.
- <sup>10</sup> CVZ. Betekenis en beoordeling criterium 'plegen te bieden'. Diemen, 2009. Rapportnr. 268. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- <sup>11</sup> Deze norm geldt niet voor zittend ziekenvervoer.
- <sup>12</sup> CVZ. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Rapportnr. 254. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- <sup>13</sup> Esler MD for the Symplicity HTN-2 investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-1909.
- <sup>14</sup> Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81.
- <sup>15</sup> Krum H, for the Symplicity HTN-2 investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 00-00.
- <sup>16</sup> Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, geraadpleegd op 18 april 2011. [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/C8A5BA60BD01A93ECA257757000A2015/\\$File/PS%20Renal%20denervation%20-%20Hypertension.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/C8A5BA60BD01A93ECA257757000A2015/$File/PS%20Renal%20denervation%20-%20Hypertension.pdf)
- <sup>17</sup> NICE, geraadpleegd op 18 april 2011. <http://guidance.nice.org.uk/IP/923>
- <sup>18</sup> Voskuil M, Verloop WL, Blankestijn PJ, Agostoni P, Stella PR, Doevendans PA. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension: the first Dutch experience. *Neth Heart J* 2011; published online 13 May.
- <sup>19</sup> Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Hoppe UC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension; a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940-1946.

**Onderwerp:**

Advies van de Sectie Vasculaire Geneeskunde van de Nederlandse Internisten Vereniging aan College voor zorgverzekeringen betreffende voorwaardelijke financiering van renale (sympathicus)denervatie voor therapieresistente hypertensie.

Auteur dr. A.H. van den Meiracker, internist-vasculair geneeskundige, Erasmus MC, Rotterdam,  
E-mail: a.vandenmeiracker@erasmusmc.nl

**Inleiding**

Percutane endovasculaire renale sympathicusdenervatie (RFSD) is een recent geïntroduceerde behandelingsoptie voor (therapieresistente) hypertensie. Door het uitschakelen van de efferente sympathische zenuwen naar de nieren nemen de renale renineproductie af en de natriurese toe. Daarnaast zijn er beperkte aanwijzingen dat uitschakeling van de afferente sympathische zenuwen leidt tot een afname van de systemische sympathicustonus (1). In dit document wordt kort ingegaan op de technische aspecten, veiligheid en effectiviteit om vervolgens tot een advies over de plaatsbepaling van deze ingreep bij de behandeling van hypertensie te komen. Tevens wordt geadviseerd door wie, waar en onder welke voorwaarden deze (kostbare) ingreep het beste kan worden uitgevoerd.

**Techniek**

Technisch is RFSD een relatief eenvoudige ingreep, qua moeilijkheidsgraad vergelijkbaar met selectieve nierangiografie. De ingreep kan na enige instructie door iedere interventieradioloog of interventiecardioloog worden uitgevoerd. Van belang is dat de zenuwen naar beide nieren worden uitgeschakeld. Bij aanwezigheid van meerdere arteriën naar een nier kan er voor gekozen worden om de zenuwen rond de nierarterie met de grootste diameter uit te schakelen. Per nierarterie wordt spiraalsgewijs op 4 a 6 posities, van distaal naar proximaal, beginnend vanaf de eerste zijtak van de nierarterie, de zenuwen die zich aan de buitenzijde van de nierarterie bevinden door radiofrequente golven gecoaguleerd. Per positie duurt de coagulatie twee minuten.

**Veiligheid***Nierarteriën*

Voor RFSD moet via een punctie van de liesarterie beide nierarteriën selectief worden gekatheteriseerd. Hieraan zijn risico's verbonden variërend van bloeding, aneurysmavorming, dissectie, trombose en perforatie. Deze risico's zijn niet anders dan voor iedere andere vorm van angiografie en daarmee acceptabel voor de patiënten bij wie deze behandeling wordt overwogen.

Een tweede potentieel risico is directe beschadiging van de nierarteriewand door RFSD. Onmiddellijk na de RFSD zijn focale wandonregelmatigheden zichtbaar op de coagulatieplaatsen.

In een proof-of-principle studie lieten kortetermijn follow-up angiogrammen (14-30 dagen na ingreep) in 18 patiënten geen tekenen zien van schade of andere afwijkingen. (2) Magnetische resonantie angiogrammen (MRA's) 6 maanden na RFSD, verricht in 81 patiënten toonden geen vaatafwijkingen (3).

Op grond van bovengenoemde gegevens kan voorzichtig worden geconcludeerd dat RFSD op de korte en middellange termijn (6 maanden) onschadelijk is voor de nierarteriën.

#### *Nierfunctie*

Gegevens over nierfunctie (eGFR) gedurende 1 jaar follow-up zijn beschikbaar voor 64 patiënten (3). In deze periode daalde de eGFR met 2.9 ml/min (95% CI -6.2 tot 0.3).

#### *Complicaties*

Peri-procedurele complicaties werden bij 4 van de 153 patiënten gezien. Dissectie van een van de nierarteriën in 1 patiënt voordat de denervatie werd uitgevoerd en een pseudoaneurysma van een lieasarterie in 3 andere patiënten (3).

### **Effectiviteit**

#### *Bloeddrukrespons*

In de gepubliceerde studies (2-4) is de daling van spreekuurbloeddruk als eindpunt voor effectiviteit gebruikt. In de gerandomiseerde trial met 49 analyseerbare patiënten in de interventie- en 51 analyseerbare patiënten in de controlegroep was na 6 maanden de spreekuurbloeddruk met 32/12 mmHg gedaald in de interventiegroep, terwijl in de controlegroep de bloeddruk (1/0 mmHg) niet veranderde (4). Een meer dan 10% daling van de systolische spreekkamerbloeddruk werd bij 41 (84%) patiënten in de interventiegroep en 18 patiënten (35%) in de controlegroep gezien. De bloeddrukdaling (spreekuur bloeddrukmeting) blijkt in de loop van de tijd toe te nemen.

Bloeddrukdaling na 1 maand 12/8 mmHg na 24 maanden 32/14 mmHg (n=18) (3).

In een subpopulatie zijn 24-uurs ambulante bloeddrukmetingen en thuisbloeddrukmetingen verricht. In de interventiegroep (n =20) daalde de 24-uurs ambulante bloeddruk met 11/7 mmHg, terwijl deze met -3/-1 mmHg veranderde in controle groep (n=25). Verschil in 24-ambulante bloeddruk tussen interventie- en controlegroep 8/6 mmHg.

In 32 patiënten van de interventiegroep daalde de thuisbloeddruk met 20/12 mmHg, terwijl in 40 patiënten van de controlegroep de bloeddruk met 2/0 mmHg veranderde. Verschil in bloeddrukrespons tussen interventie en controlegroep 22/12 mmHg.

In de niet gecontroleerde studies (2,4) was de gemiddelde spreekuurbloeddrukdaling vergelijkbaar met die in de gerandomiseerde studie. In 12 patiënten met een minimale follow-up van 1 maand werd ook een 24-uurs ambulante bloeddrukmeting verricht. De systolische bloeddrukdaling in 9 van de patiënten met een goede spreekkamerbloeddrukrespons bedroeg 11 mmHg. In de 3 patiënten met

een afwezige spreekkamerbloeddrukrespons daalde de 24-uurs systolische bloeddruk met 10 mmHg.

In een ander analyse van de gecontroleerde studie is gekeken naar het aantal patiënten met een SBP < 140 mmHg na 6 maanden. Dit was het geval bij 19 patiënten (39%) in de interventie- en 3 patiënten (6%) in de controlegroep. Opgemerkt moet worden dat patiënten voor inclusie tenminste 3 antihypertensiva uit de drie verschillende klassen gebruikten. In de gerandomiseerde studie was het aantal antihypertensiva 5.2 in de interventiegroep en 5.3 in de controle groep. Om het effect van de ingreep op de bloeddruk te onderzoeken dienden de antihypertensiva tijdens de tijdens de 6 maanden observatieperiode constant te blijven. Dit was niet altijd mogelijk. 10 van de 49 patiënten (20%) in de interventiegroep hadden een afname en 4 (8%) een toename van het aantal medicijnen, versus 3(6%) en 6 (12%) patiënten van de 51 patiënten in de controlegroep.

#### *Renale noradrenaline spillover*

In een subpopulatie (n=10) is de renale noradrenaline spill-over gemeten als maat voor de effectiviteit van denervatie op renale sympathicusactiviteit. (2) De gemiddelde daling van de noradrenaline spillover bedroeg 47% (95% betrouwbaarheidsinterval 28-65%).

### **Bespreking**

RFSD is een recent geïntroduceerde behandeling voor hypertensie. De behandeling is relatief eenvoudig maar kostbaar (katheter voor eenmalig gebruik 3700 euro). Van belang is er op te wijzen dat patiënten met therapieresistente hypertensie (tenminste drie verschillende antihypertensiva) met een redelijke nierfunctie zijn geïnccludeerd en dat tijdens de observatieperiode in de twee gepubliceerde studies het aantal antihypertensiva zo veel mogelijk constant is gehouden om het effect van de interventie goed te kunnen beoordelen. Hoewel de spreekuurbloeddrukdaling door de interventie aanzienlijk daalt, is het effect op de 24-uur ambulante bloeddruk veel kleiner en is de verwachting dat antihypertensiva ondanks de interventie bij het merendeel van de patiënten met therapie-resistente hypertensie moeten worden gecontinueerd. Bij een kleiner deel van de patiënten zal de bloeddruk na de interventie helemaal niet dalen. Welke patiënten dat zijn, is niet bekend. Om hier meer inzicht in te krijgen is het essentieel dat patiënten uitsluitend in onderzoeksverband voor RFSD in aanmerking komen. Bij deze patiënten dienen protocollair een aantal parameters te worden verzameld, waarvan sommige in de toekomst wellicht gebruikt kunnen worden om de effectiviteit van de interventie te kunnen voorspellen. Dit impliceert ook dat voor en na de ingreep de bloeddruk als effectiviteitsparameter regelmatig gemeten dient te worden, waarbij de voorkeur sterk uitgaat naar objectieve 24 ambulante bloeddrukmetingen en gestandaardiseerde thuisbloeddrukmetingen. Naast de bloeddrukrespons zijn er geen andere klinisch eenvoudig toepasbare parameters om de effectiviteit van RFSD te bepalen. Bepaling van de renale noradrenaline spill-over is ingewikkeld, vereist toediening van radioactief-gelabeld noradrenaline en is daarmee ongeschikt voor toepassing op grote schaal. Patiënten met meerdere nierarteriën naar 1 nier zijn minder geschikt voor interventie indien niet alle nierarteriën wegens te kleine diameter voor interventie bereikbaar zijn. Dit impliceert dat

voordat de ingreep wordt gepland, via CTA of MRA informatie over het aantal nierarteriën moet worden verkregen. Met genoemde onderzoeken kan tevens een nierarteriestenose als mogelijke oorzaak van de hypertensie worden vastgesteld.

Omdat de ingreep relatief eenvoudig is, is de drempel om deze nieuwe behandeling wijdverspreid te gaan toepassen laag. In dit verband kunnen parallellen worden getrokken met de endovasculaire dilatatie en stentplaatsing van de nierarteriestenose. Hoewel aanvankelijk op grote schaal toegepast bleek uit gerandomiseerde trials dat het voordeel van de interventie met betrekking tot bloeddrukdaling en nierfunctiebehoud gemiddeld erg gering is en soms leidt tot ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit.

### **Advies**

De sectie ziet RFSD als een potentieel waardevolle behandeling van therapieresistente hypertensie. Aangetekend moet worden dat op grond van de thans bekende data het merendeel van de patiënten na de behandeling antihypertensiva moeten blijven gebruiken, terwijl bij een klein deel van de patiënten er helemaal geen klinische relevante bloeddrukdaling optreedt. Door nauwkeurige observatie en vergelijking van patiënten met een goede en slechte bloeddrukrespons is het in de toekomst wellicht mogelijk om voorspellers van een goede respons te verkrijgen.

Alvorens de behandeling aan te bieden dienen secundaire vormen van hypertensie, zoals renovasculaire hypertensie en primair hyperaldosteronisme, alsook patiënten met een geschatte klaring van < 45 ml/min te worden uitgesloten. Van belang is dat de patiënt geïnformeerd wordt dat persistent gebruik van antihypertensiva ondanks de interventie vrijwel altijd noodzakelijk is. Met andere woorden de hypertensie geneest niet.

De sectie is van mening dat vooralsnog alleen patiënten met een therapieresistente hypertensie voor deze nog experimentele behandeling in aanmerking komen. Wegens het "wittejaseffect" bij ruim 20% van de hypertensiepopulatie zijn spreekuurbloeddrukmetingen niet geschikt om therapieresistente hypertensie vast te stellen. De sectie adviseert om alvorens een patiënt voor RFSD in aanmerking te laten komen therapieresistentie vast te stellen met behulp van een 24-uur ambulante bloeddrukmeting of gestandaardiseerde thuisbloeddrukmetingen.

Gezien de beperkte ervaring is de sectie van mening dat de behandeling alleen in een researchsetting moet worden toegepast in een beperkt aantal ziekenhuizen. In het ziekenhuis dient een *multidisciplinair team* bestaande uit vasculaire internisten en interventieradiologen of -cardiologen de indicatiestelling voor RFSD per individuele patiënt vast te stellen en deze nauwkeurig te documenteren. Eventuele complicaties van de interventie dienen per patiënt nauwkeurig te worden gedocumenteerd. De sectie is voorts van mening dat om aanmerking te komen voor vergoeding er een *dwingende* landelijke registratie komt van de geïnccludeerde patiënten met een onafhankelijke commissie die het overzicht houdt wie wat doet en hoe er geregistreerd wordt.

Na de ingreep dienen bloeddrukmetingen, inclusief 24-uurs ambulante bloeddrukmetingen, op gezette tijden volgens een van te voren opgesteld protocol te worden uitgevoerd, waarbij ook altijd de gebruikte antihypertensiva en doseringen worden gedocumenteerd. Multidisciplinaire teams van de diverse centra zouden op gezette tijden bij elkaar moeten komen om de ervaringen en eventuele

complicaties gerelateerd aan RFSD uit te wisselen. Na inclusie en follow-up van 200 a 300 patiënten behandeld in Nederlandse centra moeten de verkregen gegevens door een onafhankelijke commissie geanalyseerd worden om tot een definitieve plaatsbepaling van RFSD bij de behandeling van therapieresistente hypertensie te komen en de vraag te beantwoorden of deze behandeling vergoed moet worden door de zorgverzekeraar.

## **Referenties**

1. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *New Engl J Med* 2009;361:932-934.
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-1281.
3. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. *Hypertension* 2011;57:911-917.
4. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909.

Ons kenmerk: NVVC/0227.11/MP/me

Geachte mevrouw Staal, beste Paula,

Dank voor toezending van het concept rapport "Renale denervatie voor therapieresistente hypertensie" voor een medisch inhoudelijke consultatie. Dit rapport is bestudeerd door een van experts binnen onze vereniging.

U vroeg ons:

- Zijn de beschikbare gegevens volledig en juist geïnterpreteerd?
- Hoe geschikt is deze interventie voor het voorwaardelijke financieringsprogramma?

De bevindingen zijn:

- De analyse is goed uitgevoerd en geïnterpreteerd. Wat nog niet is meegenomen zijn de effecten van de behandeling op metabool syndroom (zie artikel Circulation) maar gezien de dunne bewijsvoering is dat begrijpelijk. Misschien kunt u deze kanttekening opnemen in uw advies. Voor de volledigheid adviseren wij de bijgeleverde documenten te gebruiken (Bohm en Voskuil).
- De overweging van voorwaardelijke financiering is goed mits gekoppeld aan dataregistratie.

Vriendelijke groet,  
Monique Peters  
Directeur NVVC-bureau

---

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie  
Postbus 19192 3501 DD Utrecht

Tel.: 030-2345000  
Fax: 030-2345002  
Mail: mpeters@nvvc.nl  
Website: www.nvvc.nl