



Rekening houden met bloeddrukvariabiliteit?

Referentie

Muntner P, Whittle J, Lynch AI, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163:329-38.

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Elke arts ondervindt dat de bloeddruk van dezelfde persoon bij iedere meting kan veranderen. Het zoeken naar het ideale aantal metingen waarvan het gemiddelde het meest de 'echte' bloeddruk van de patiënt benadert, was één van de eerste wetenschappelijke interesses met bloeddrukvariabiliteit als onderwerp (1). Daarna verschenen rapporten over de mogelijke invloed van deze variabiliteit op hardere eindpunten. Rotwell stelde, na correctie voor alle beschikbare variabelen, in verschillende cohortstudies vast dat de bloeddrukvariabiliteit (uitgedrukt als de standaarddeviatie (SD) van opeenvolgende systolische bloeddruk (SBD)-metingen) een sterke predictor is voor beroerte en coronaire hartziekte bij hypertensiepatiënten. Zo was de kans (uitgedrukt in hazard ratio) op beroerte in de groep met de grootste versus de kleinste variabiliteit 4,84 (95% BI van 3,03 tot 7,74 met $p < 0,0001$) in de UK-TIA studie, 1,78 (95% BI van 1,21 tot 2,62) in de European Stroke Prevention studie en 3,35 (95% BI van 1,63 tot 6,87) in de Dutch-TIA studie (2). Ook Carr kon bij oudere hypertensiepatiënten ($n=4\ 396$) aantonen dat de bloeddrukvariabiliteit een onafhankelijke predictor is voor beroerte (RR 1,15 met 95% BI van 1,01 tot 1,31) (3). Op basis van dergelijke studieresultaten ontstond de hypothese dat hypertensie behandelen op basis van conventionele bloeddrukmetingen alleen onvoldoende accuraat is om cardiovasculaire complicaties van hypertensie maximaal te voorkomen en dat andere factoren zoals de bloeddrukvariabiliteit best ook in overweging genomen worden.

In dat verband is een recente post-hoc analyse (4) van de ALLHAT-studie (5,6) interessant. Deze groots opgezette Amerikaans-Canadese gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie ($n=623$) onderzocht het effect van chloortalidon ($n=15\ 255$), amlodipine ($n=9\ 048$) en lisinopril ($n=9\ 054$) bij hypertensiepatiënten van meer dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 67 jaar) die minstens één bijkomende risicofactor voor coronaire hartziekte hadden. Patiënten met ernstig hartfalen (ejectiefractie $< 35\%$) werden uitgesloten. In de hier besproken prospectieve cohortanalyse ($n=25\ 814$) vergeleek men het bereiken (na gemiddeld 4,9 (SD 1,4) jaar) van vier harde cardiovasculaire eindpunten (fataal en niet-fataal myocardinfarct, globale mortaliteit, beroerte en hartfalen) in het hoogste versus het laagste kwintiel van variabiliteit in systolische bloeddruk (gedefinieerd als de intra-individuele SD van 7 bloeddrukmetingen door de onderzoekers verricht tussen de 6^e en de 28^e maand na randomisatie). Door de eerste 6 maanden niet in beschouwing te nemen kon men vertekening als gevolg van de grotere bloeddrukdaling (en variabiliteit?) na de initiatie van de medicatie vermijden. Ook patiënten die reeds een CVA vertoonden in de eerste 28 maanden van de studie, werden niet meegenomen in de analyse.

Na correctie voor alle mogelijke co-variabelen, zelfs voor gemiddelde systolische bloeddruk, zag men in het hoogste kwintiel van variabiliteit in systolische bloeddruk ($SD \geq 14,4$ mmHg) een significant hoger risico voor cardiovasculaire eindpunten dan in het laagste kwintiel ($SD < 6,5$ mmHg). De hazard ratio was 1,30 (95% BI van 1,06 tot 1,59; $p < 0,006$) voor fataal en niet-fataal myocardinfarct, 1,58 (95% BI van 1,32 tot 1,90; $p < 0,0001$) voor globale mortaliteit, 1,46 (95% BI van 1,06 tot 2,01; $p < 0,013$) voor beroerte en 1,25 (95% BI van 0,97 tot 1,61; $p < 0,084$) voor hartfalen. Voor de variabiliteit in diastolische bloeddruk vermelden de auteurs gelijkaardige resultaten, maar ze worden in de tekst niet vermeld. Het verband tussen de variabiliteit in systolische bloeddruk en het voorkomen van beroerte en fataal/niet-fataal myocardinfarct was eerder J-vormig, terwijl het verband met totale sterfte en hartfalen meer lineair was. De betrouwbaarheidsintervallen (enkel grafisch weergegeven) zijn voor het laagste kwintiel echter zo groot dat we hierover geen definitieve uitspraken kunnen doen. Opmerkelijk is ook dat er geen verband was tussen variabiliteit in systolische bloeddruk en beroerte bij patiënten die behandeld waren met lisinopril of amlodipine. Door het ontbreken van voldoende deelnemers kunnen de resultaten van deze subgroepanalyse echter evengoed op toeval berusten.

De pathofysiologische mechanismen achter het verband tussen bloeddrukvariabiliteit en cardiovasculaire eindpunten zijn nog niet gekend. Ook het nut voor de clinicus is momenteel nog onduidelijk zolang er geen

gestandaardiseerde methode voorhanden is om bloeddrukvariabiliteit te meten en zolang niet is aangetoond dat de behandeling van deze potentiële risicofactor de mortaliteit en de morbiditeit kan reduceren. Nog wel een hele tijd te gaan...

Besluit

Deze cohortstudie suggereert dat de intrapersonlijke bloeddrukvariabiliteit een bijkomende risicofactor is voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij mensen met hypertensie. Verder onderzoek is noodzakelijk om het klinisch nut van deze potentiële risicofactor te bepalen.

Referenties

1. Celis H, De Cort P, Fagard R, Thijs L, Staessen JA. For how many days should blood pressure be measured at home in older patients before steady levels are obtained? *J Hum Hypertens* 1997;11:673-7.
2. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
3. Carr MJ, Bao Y, Pan J, et al. The predictive ability of blood pressure in elderly trial patients. *J Hypertens* 2012;30:1725-33.
4. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163:329-38.
5. De Cort P. De Allhat-studie: diuretica eerste keuze bij hypertensiebehandeling. *Minerva* 2003;2(4):55-8.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.