



Wittejashypertensie niet zo onschuldig?

Referentie

Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, et al. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;170:853-62. DOI: 10.7326/M19-0223

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Wittejashypertensie wordt gedefinieerd als een tijdelijke verhoging van de bloeddruk in aanwezigheid van een arts (1). Er wordt aanbevolen om de diagnose van hypertensie op basis van een conventionele bloeddrukmeting te bevestigen met een thuisbloeddrukmeting en omgekeerd (1). De combinatie van beide methoden is immers nuttig om zowel wittejashypertensie als gemaskeerde hypertensie op te sporen (1). We hebben deze aanbeveling reeds meermaals bevestigd in *Minerva* (2-13). In sommige besproken studies kon ook aangetoond worden dat thuisbloedmeting zorgt voor een efficiënter gebruik van antihypertensiva, onder andere omdat men hierdoor een ‘nutteloze’ behandeling van wittejashypertensie kan vermijden (4-7,12-13). Sinds onze laatste bespreking over dit thema worden we echter geconfronteerd met systematische reviews en meta-analyses die op basis van inconsistente studiegegevens suggereren dat onbehandelde wittejashypertensie wel gepaard kan gaan met een hoger cardiovasculair risico (14-16).

Een recente systematische review en meta-analyse (17) werd opgezet om de correlatie tussen wel of niet behandelde wittejashypertensie enerzijds en fatale/niet-fatale cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit anderzijds te vergelijken met de correlatie tussen normotensie en gecontroleerde hypertensie enerzijds en fatale/niet-fatale cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit anderzijds. Men zocht onder andere in PubMed en Embase tot 2018 naar alle observationele studies die deze correlaties vergeleken bij volwassenen gedurende een follow-up van minstens 3 jaar. Uiteindelijk werden door twee onafhankelijke onderzoekers 27 artikels geselecteerd met 29 cohorten met een totaal van 25 786 patiënten met wittejashypertensie en behandelde wittejashypertensie en 38 487 patiënten met normotensie en gecontroleerde hypertensie. Het ging om 6 bevolkingsonderzoeken, in 11 studies rekruteerde men in poliklinieken en in 10 studies vertrok men van verwijzingen voor ambulante bloeddrukmeting in de tweede lijn. Voor de evaluatie van de thuisbloeddruk gebruikten 18 studies een ambulante bloeddrukmeting, 7 thuisbloeddrukmetingen door de patiënt zelf uitgevoerd en in 2 studies werden beide methoden gecombineerd. De drempel voor hypertensie op basis van thuismetingen was in 15 studies 135/85 mmHg, in 7 studies 130/80 mmHg en 5 andere studies gebruiken nog andere streefwaarden (zoals 125/80 mmHg). De mediane leeftijd van de deelnemers bedroeg mediaan 56 jaar (IQR 43 tot 72) en de mediane follow-up was 8 jaar (IQR 3 tot 19). Drie studies werden uitgesloten omdat de cohortgegevens uit dezelfde databank kwamen. Twee onderzoekers evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies met een aangepast **QUADAS-2**-instrument. Alle studies hadden een laag risico van bias voor minstens 5 van de 7 onderzochte domeinen. Maar!, in de helft van de studies (13/27) was er een hoog risico van selectiebias en in ongeveer de helft van de studies (12/27) hield men onvoldoende rekening met relevante confounders bij de analyse van cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit. Anderzijds corrigeerden alle studies voor leeftijd, geslacht en cardiovasculaire voorgeschiedenis en 25 van de 27 studies ook voor hypertensiebehandeling. Om rekening te kunnen houden met belangrijke klinische heterogeniteit tussen de studies op vlak van patiëntkarakteristieken en studieopzet, maakte men voor alle analyses gebruik van het random effects model.

In vergelijking met normotensie was onbehandelde wittejashypertensie statistisch significant gecorreleerd met een verhoogd fataal en niet-fataal cardiovasculair risico (HR 1,36 met 95% BI van 1,03 tot 2,00; N=8 studies; $I^2=0,0\%$). Bij patiënten met behandelde wittejashypertensie was de correlatie

niet langer statistisch significant (HR 1,12 met 95% BI van 0,91 tot 1,39; N=6 studies; I²=0,0%). Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor totale sterfte: statistisch significant meer sterfte bij onbehandelde wittejas hypertensie (HR 1,33 met 95% BI van 1,07 tot 1,67; N=5 studies; I²=41,1%) maar niet bij behandelde wittejas hypertensie (HR 1,11 met 95% BI van 0,89 tot 1,46; N=3 studies; I²=0,0%). Merk hierbij op dat het resultaat van deze meta-analyse vooral gestuurd wordt door een zeer grote Spaanse studie (n=63 910) (18) waarbij de proefpersonen verwezen zijn naar de tweede lijn voor ambulante bloeddrukmeting en een hoog aantal diabetici (20% terwijl mediaan 11% voor de hele studiebevolking van de systematische review) includeerde. Deze studie werd later ingetrokken wegens onnauwkeurigheden in de gegevensanalyse. Wat de invloed hiervan is op het resultaat van de huidige meta-analyse is onduidelijk.

Een sensitiviteitsanalyse, die echter niet in het oorspronkelijke protocol beschreven staat, toonde meer cardiovasculaire sterfte met onbehandelde wittejas hypertensie (HR 2,09 met 95% BI van 1,23 tot 4,48; N=3 studies; I²=0) maar niet met behandelde wittejas hypertensie (HR 1,04 met 95% BI van 0,65 tot 1,66; N=1 studie), wat de resultaten van de primaire analyse bevestigt. Opvallend is dat in een andere post-hoc sensitiviteitsanalyse bleek dat de correlatie tussen onbehandelde wittejas hypertensie en cardiovasculaire gebeurtenissen afnam wanneer men wel versus geen rekening hield met CVA (resp. N=5 studies en N=3 studies). Hetzelfde kon men vaststellen voor hartfalen. Nog een andere post-hoc sensitiviteitsanalyse toonde aan dat de statistisch significante associatie tussen onbehandelde wittejas hypertensie en cardiovasculaire gebeurtenissen verdween in één studie waar men geen gebruik maakte van een gevalideerde ambulante bloeddrukmeter, in studies met verwezen patiënten, in kleinere studies met minder dan 2 000 deelnemers, als er minder dan 5 jaar follow-up plaatsvond, in studies die gepubliceerd zijn voor of in 2012, bij gebruik van thuisbloeddrukmeting, met een drempel voor 24 uursbloeddruk <130/80 mmHg, als de gemiddelde leeftijd van de onderzoekspersonen lager was dan 55 jaar en als personen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis waren uitgesloten. Dit zijn interessante bevindingen in kleine subgroepen die in verder onderzoek bevestigd of ontkracht moeten worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijn van Domus Medica (1), bevestigt in het opvolgrapport van 2013, adviseert thuisbloeddrukmetingen door de patiënt complementair met conventionele bloeddrukmetingen door de arts uit te voeren alvorens een behandeling met antihypertensiva op te starten. Bij patiënten met wittejas hypertensie moet het globale cardiovasculaire risicoprofiel nauwkeurig bepaald en opgevolgd worden (19). Het nut van antihypertensiva bij wittejas hypertensie is nog onduidelijk (19).

Besluit

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene observationele studies waarvan de grootste studie wegens onnauwkeurige gegevensanalyse ingetrokken werd, suggereert dat niet behandelde wittejas hypertensie gecorreleerd is met fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen en globale mortaliteit. Met deze studie mogen we een mogelijk cardiovasculair risico van wittejas hypertensie dus niet negeren. Meer specifieke risicogroepen zullen gedurende langere tijd opgevolgd moeten worden om hierover echter definitieve conclusies te trekken. Deze studie zegt absoluut niets over het nut van een medicamenteuze antihypertensiebehandeling bij patiënten met wittejas hypertensie. Hiervoor zijn correct opgezette RCT's noodzakelijk.

Referenties

1. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herzene aanbeveling. Domus Medica 2009. Huisarts Nu 2009;38:340-61. Opvolgrapport 2013. Of: Hypertensie. Ebpracticienet 1/11/2009.
2. De Cort P. Hoe het best de bloeddruk meten? Minerva 2004;3(6):87-9.

3. Little P, Barnett J, Barnsley L, et al. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ* 2002;325:254-9. DOI: 10.1136/bmj.325.7358.254
4. De Cort P. Hypertensiebehandeling baseren op thuismeting? *Minerva* 2005;4(5):80-2.
5. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. *JAMA* 2004;291:955-64. DOI: 10.1001/jama.291.8.955
6. De Cort P. Prognostische waarde van thuis gemeten bloeddruk. *Minerva* 2005;4(5):83-4.
7. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9. DOI: 10.1001/jama.291.11.1342
8. De Cort P. Diagnose van hypertensie op basis van conventionele, thuis- of 24-uurs ambulante bloeddrukmeting? *Minerva* 2012;11(2):17-8.
9. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3621. DOI: 10.1136/bmj.d3621
10. De Cort P. Effect van thuisbloeddrukmeting op de bloeddruk. *Minerva* 2006;5(3):48-50.
11. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329:145-51. DOI: 10.1136/bmj.38121.684410.AE
12. De Cort P. Moet wittejashypertensie bij ouderen worden behandeld? *Minerva* 2001;30(7):331-2.
13. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1139-44. DOI: 10.1161/01.cir.102.10.1139
14. Piper MA, Evans CV, Burda BU, et al. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:192-204. DOI: 10.7326/M14-1539
15. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M et al. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016;34:593-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000832
16. Huang Y, Huang W, Mai W, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017;35:677-88. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001226
17. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, et al. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;170:853-62. DOI: 10.7326/M19-0223
18. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1712231 (retracted)
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339