



Nachtelijke bloeddrukstijging en cardiovasculair risico

Referentie

Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al; JAMP Study Group. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP Study. *Circulation* 2020;142:1810-20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730.
Erratum in: *Circulation* 2020;142:e632. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000944

Duiding

Paul De Cort, Academisch
Centrum voor
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

De 24-uurs ambulante bloeddrukmonitoring is het referentieonderzoek om de diagnose van hypertensie te stellen. In vergelijking met deze meetmethode zijn de aantonende en uitsluitende kracht van de conventionele en de thuisbloeddrukmetingen zwak (1,2). Omdat het uitvoeren van een 24-uurs ambulante bloeddrukmonitoring in de eerste lijn echter omslachtig is, wordt aanbevolen om de diagnose van hypertensie in deze setting te stellen aan de hand van conventionele metingen uitgevoerd door de huisarts in combinatie met zelfmetingen uitgevoerd door de patiënt thuis én met onderlinge toetsing van beide meetmethoden (3). In de achtergrond bij een duiding van Minerva over de impact van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan in plaats van alle antihypertensiva net na het ontwaken in te nemen (4,5), verwezen we naar de sterkere correlatie tussen nachtelijke bloeddruk versus bloeddruk gemeten overdag en cardiovasculaire uitkomsten (6,7). Behalve het meten van de nachtelijke bloeddruk kan men met ambulante bloeddrukmonitoring ook het circadiaans bloeddrukprofiel van de patiënt bepalen en ook deze parameter lijkt van belang te zijn. Uit verschillende observationele studies met meerdere methodologische beperkingen is namelijk gebleken dat *non-dippers** een hoger risico hebben op cardiovasculaire gebeurtenissen (8).

Een grote Japanse multicenter prospectieve cohortstudie onderzocht de correlatie tussen enerzijds nachtelijke hypertensie en patronen van *dipping* en anderzijds het voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen (9). Van 2008 tot 2017 rekruteerden 130 huisartsen uit 116 centra (waaronder 72 huisartspraktijken) 6 772 personen met minstens 1 cardiovasculaire risicofactor (diabetes of glucose-intolerantie, dyslipidemie, hypertensie, roken, nierziekte, voorkamerfibrillatie, metabool syndroom, COPD, slaapapnoesyndroom). Na inclusie werd eenmalig een conventionele bloeddruk gemeten en een 24-uurs ambulante bloeddrukmonitoring uitgevoerd. Men maakte bij alle deelnemers gebruik van hetzelfde gevalideerde toestel met bloeddrukmeting om de 30 minuten gedurende 24 uur. Er werd gevraagd om activiteiten overdag, alsook het moment van inslapen en ontwaken op te tekenen in een dagboek. Op basis van het verschil in systolische bloeddruk tussen dag en nacht (gedefinieerd als de periode tussen inslapen en ontwaken) verdeelde men de patiënten in 4 categorieën: *extreme dippers* ($\geq 20\%$ verschil), *dippers* (verschil tussen 10% en 20%), *non-dippers* (verschil tussen 0% en 10%) en *risers* (elke toename in nachtelijke bloeddruk versus bloeddruk overdag). Vervolgens werden alle patiënten jaarlijks teruggezien of opgebeld om het voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen (fataal en niet-fataal CVA, fatale en niet-fatale coronaire hartziekte, hartfalen) in het voorbije jaar na te vragen. Tijdens een gemiddelde follow-up van 4,5 (SD 2,4) jaar werden in totaal 306 cardiovasculaire gebeurtenissen geregistreerd en bevestigd door een onafhankelijk onderzoeksteam dat blind was voor het bloeddrukprofiel en de klinische karakteristieken van de deelnemers. Men analyseerde de correlatie tussen meerdere bloeddrukparameters en cardiovasculaire uitkomsten voor 6 359 personen in verschillende **Kaplan-Meier-curves** en **Cox regressieanalyses**. De gemiddelde leeftijd bedroeg 68,6 (SD 11) jaar, er waren 48% mannen en 76,7% nam antihypertensiva.

In tegenstelling tot de conventionele systolische bloeddruk en het daggemiddelde van de 24-uurs ambulante systolische bloeddruk bleek een toename van 20 mmHg in het nachtelijk gemiddelde van de 24-uurs ambulante systolische bloeddruk statistisch significant geassocieerd te zijn met een verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte (HR 1,26 met 95% BI van 1,10 tot 1,43; $p < 0,001$). Alleen bij *risers* (gemiddelde nachtelijke bloeddruk hoger dan dagbloeddruk) zag men een toename van cardiovasculaire ziekte (HR 1,48 met 95% BI van 1,05 tot 2,08; $p = 0,024$) en vooral van hartfalen (HR 2,45 met 95% BI van 1,34 tot 4,48, $p = 0,004$) in vergelijking met *dippers*. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen *dippers* enerzijds en *non-dippers* en *extreme dippers* anderzijds voor totale cardiovasculaire ziekte, noch afzonderlijk voor CVA, ischemische hartziekte en hartfalen. Al deze resultaten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, rookstatus, dyslipidemie, voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, gebruik van antihypertensiva, ingenomen dosis van antihypertensiva voor het slapengaan, conventionele en 24-uurs systolische bloeddruk. In scoretabellen waarbij men het relatief risico onderzocht tussen nachtelijke *dipping* en

nachtelijke systolische bloeddruk enerzijds en het 5-jaars risico van cardiovasculaire gebeurtenissen anderzijds valt op dat voor elke *dipping*-categorie het cardiovasculaire risico toeneemt naarmate de nachtelijke bloeddruk stijgt en dat hoge nachtelijke systolische bloeddruk sterker dan *dipping*-categorie gecorreleerd is met cardiovasculair risico. Opvallend is dat men in een post-hoc subgroepanalyse een sterke toename van CVA zag in de groep met goed gecontroleerde 24-uurs bloeddruk en *extreme dipping* (HR 2,30 met 95% BI van 1,22 tot 4,35; $p=0,01$). Dezelfde tendens tot risicotename zag men wat betreft hartfalen bij de *risers* met goed gecontroleerde 24-uurs bloeddruk (HR 3,78 met 95% BI van 1,61 tot 8,89, $p=0,002$).

Enige voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van de resultaten van deze studie. Vooreerst gaat het om een Japanse onderzoekspopulatie en de vraag is in hoeverre we de resultaten kunnen extrapoleren naar een westerse bevolking. Op basis van de gegevens in de studie kunnen we evenmin bepalen bij welke subgroepen van patiënten deze resultaten meer of minder geldig zijn. Bovendien weten we niet wat de impact was van eventuele aanpassingen van de medicatie gedurende het verloop van deze studie. In dat verband moeten we zeker benadrukken dat we uit deze studie niets kunnen besluiten over de impact van medicatie-aanpassingen bij *non-dippers*. Daarvoor zijn nieuwe RCT's, analoog met een eerder besproken RCT in Minerva (4), noodzakelijk.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijn van Domus Medica (3), bevestigd 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. Ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring wordt alleen uitgevoerd in geval van belangrijke discrepantie tussen de verschillende meetmethoden. Het voordeel van 24-uurs ambulante bloeddrukmeting is de hogere reproduceerbaarheid en het verkrijgen van gegevens over de nachtelijke bloeddrukwaarden. Niettegenstaande er momenteel geen klinische implicaties aan verbonden zijn, beveelt een recente Europese richtlijn over hypertensie aan om een 24-uurs ambulante bloeddrukmeting ook uit te voeren bij vermoeden van nachtelijke hypertensie, zoals vaker het geval kan zijn bij personen met het slaapapnoesyndroom, chronische nierziekte, diabetes, endocriene hypertensie of autonome dysfunctie (9).

Besluit

Deze methodologisch correct opgezette Japanse cohortstudie met ruim 6 000 personen, van wie driekwart antihypertensiva innam bij inclusie, toont na correctie voor tal van relevante demografische en klinische parameters en conventionele systolische bloeddruk aan dat een hogere nachtelijke systolische bloeddruk gemeten met een gestandaardiseerde 24-uurs ambulante bloeddrukmeting geassocieerd is met een toegenomen risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. In vergelijking met een daling van de nachtelijke bloeddruk met 10 tot 20% ten opzichte van de bloeddruk overdag (*dippers*) lijkt een toename van de nachtelijke bloeddruk ten opzichte van de bloeddruk overdag (*risers*) gepaard te gaan met een statistisch significante toename van cardiovasculaire gebeurtenissen. Het is nog onduidelijk wat de klinische meerwaarde is van deze bevindingen voor de eerste lijn. Daarom is het aangewezen om te wachten tot correct uitgevoerde RCT's voldoende bewijs leveren van eventuele therapeutische voordelen bij de verschillende subgroepen van patiënten.

* waarbij de nachtelijke systolische bloeddruk niet daalt of dipt met $\geq 10\%$.

Referenties

1. De Cort P. Diagnose van hypertensie op basis van conventionele, thuis- of 24-uurs ambulante bloeddrukmeting? *Minerva* 2012;11(2):17-8.
2. 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
3. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herziane aanbeveling. *Domus Medica* 2009. Huisarts Nu 2009;38:340-61. Opvolgrapport 2013. Of: Hypertensie. *Ebpracticenet* 1/11/2009.
4. Van der Linden L. Minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan innemen? *Minerva* 2020;19:94-7.
5. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019;ehz754. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754
6. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;32:2332-40; Discussion: 2340. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000355

7. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA* 2019;322:409-20. DOI: 10.1001/jama.2019.9811
8. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al; JAMP Study Group. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP Study. *Circulation* 2020;142:1810-20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730. Erratum in: *Circulation* 2020;142:e632. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000944
9. 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