

Prognostisk betydning af »white coat« og maskeret hypertension

1. reservelæge Pia Gustavsen & reservelæge Tine Willum Hansen

Med den øgede anvendelse af hjemme- og døgnblodtryksmåling afsløres der i stigende udstrækning to former for diskrepans mellem klinikblodtryk og ambulante blodtryk. Den tilstand, hvor klinikblodtryk er forhøjet, men hvor det ambulante blodtryk er normalt, betegnes *white coat*-hypertension (WCH), mens det fænomen, hvor klinikblodtryk er normalt, men det ambulante blodtryk er forhøjet, kaldes maskeret hypertension (MH). Begge disse tilstande er hyppige. Prævalensen varierer noget i tilgængelige undersøgelser, men det ser ud til, at WCH optræder hos omkring 15% af den almindelige befolkning, og at hyppigheden af MH er af samme størrelsesorden. Blandt patienter med diagnosticeret hypertension vil ca. en tredjedel have WCH, og omkring 20% af patienter med tilsyneladende kontrolleret hypertension vil have MH [1]. Der er siden slutningen af 1980'erne forsket meget i betydningen af diagnosen WCH, mens interessen for patienter med MH først er etableret inden for de seneste år.

Det er efterhånden fastslået, at hjemme- og døgnblodtryk har overlegen prognostisk værdi i forhold til klinikblodtryk, og at måling af blodtryk i klinikken kun bidrager med sparsom information om risiko, når det ambulante blodtryk er kendt [2]. Ud fra denne betragtning har personer med WCH formentlig samme lave risiko for kardiovaskulær sygdom og død som normotensive, mens man vil forvente, at patienter med MH har en risiko for kardiovaskulære hændelser, der er sammenlignelig med den, der gælder for hypertensionspatienter.

Det er vigtigt at skelne mellem betydningen af WCH og MH i den almindelige befolkning og blandt hypertensionspatienter. I det følgende er disse grupper derfor beskrevet separat.

RISIKO RELATERET TIL WHITE COAT HYPERTENSION Studier i den almindelige befolkning

Den kardiovaskulære risiko, der er relateret til WCH, er undersøgt i flere populationsstudier [3, 4]. I et italiensk studie [4], der inkluderede 2.051 personer, som blev fulgt i 12,3 år, fandt man, at incidensen af kardiovaskulære hændelser steg progressivt over grupperne: normotension, WCH, MH og etableret hypertension. Forskellen mellem risikoen, der var

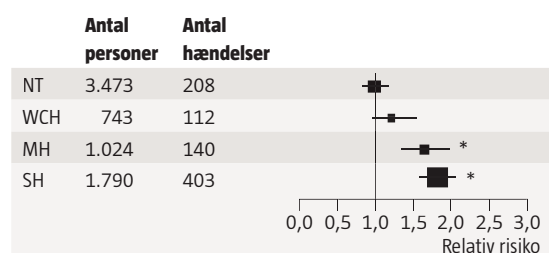
relateret til WCH og normotension, var dog ikke signifikant i justerede analyser. I en stor metaanalyse, *the International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes* (IDACO) [2], der er baseret på fire populationsstudier – herunder et dansk, fulgte man 7.030 personer i gennemsnitligt 9,5 år. Ligeledes her steg den kardiovaskulære risiko gradvist over grupperne: normotension, WCH, MH og etableret hypertension (**Figur 1**), og også i dette studie var den kardiovaskulære risiko, der var relateret til WCH, ikke forskellig fra den, der var relateret til normotension. Der er således betydelig evidens for, at den kardiovaskulære risiko, der er forbundet med WCH, er lav. Begrænsningen ved populationsstudier i forhold til studier, der er baseret på hypertensionspatienter, er dog, at diagnosen WCH ofte er baseret på få blodtryksmålinger ved et enkelt besøg. Ved gentagne klinikmålinger undgår man i studierne af hypertensionspatienter en del af det *regression towards the mean*-fænomen, som *white coat*-fænomenet til en vis grad har været tilskrevet. Dvs. det fænomen at høje værdier (og lave) vil have en tendens til at gå mod middelværdien ved gentagne målinger, og at en del personer, der ved første måling har højt kliniktryk, ved efterfølgende målinger vil falde til

STATUSARTIKEL

Gentofte Hospital,
Kardiologisk Afdeling P,
og Hvidovre Hospital,
Klinisk Fysiologisk og
Nuklearmedicinsk
Afdeling

FIGUR 1

Relativ risiko for det kombinerede kardiovaskulære endepunkt. Analyserne er justeret for kohorte, køn, alder, *body mass index*, kolesterol, rygning, alkoholindtag, tidligere kardiovaskulær sygdom, diabetes og antihypertensiv behandling. Firkanterne er proportionale med antallet af hændelser. De horisontale linjer repræsenterer 95%-sikkerhedsintervaller. NT = normotension, WCH = *white coat*-hypertension, MH = maskeret hypertension, SH = etableret hypertension. NT er referencegruppe. *) $p < 0,001$.



 **TABEL 1**

Hypighed og risiko relateret til *white coat*-hypertension og maskeret hypertension.

	White coat-hypertension	Maskeret hypertension
Hypighed	Ca. 15% af den almindelige befolkning Ca. 1/3 af patienter med hypertension	Ca. 15% af den almindelige befolkning 20% af patienter med tilsyneladende kontrolleret hypertension
Kardiovaskulær risiko	Relativt lav	Høj

 **TABEL 2**

Diagnostiske kriterier, systolisk/diastolisk (mmHg)

	Klinikblodtryk	Dagtryk målt ved døgnblodtryksmåling
Normotension	< 140/90	< 135/85
<i>White coat</i> -hypertension	≥ 140/90	< 135/85
Maskeret hypertension	< 140/90	≥ 135/85
Etableret hypertension	≥ 140/90	≥ 135/85

værdier i det normotensive område. Derimod omgås konfundereffekten af antihypertensiv behandling langt bedre i populationsstudierne, idet en mindre andel af studiepopulationen – inklusive deltagere med WCH – vil være i antihypertensiv behandling.

STUDIER BLANDT HYPERTENSIONSPATIENTER

I disse studier inkluderes patienter, der ved gentagne målinger har forhøjet klinikblodtryk. Der foreligger efterhånden en del studier, der har vurderet den kardiovaskulære risiko, som er relateret til WCH. Stort set alle har fundet, at forekomsten af kardiovaskulære hændelser hos personer med WCH er signifikant lavere end blandt patienter med etableret hypertension. I hovedparten af studierne fandt man ligeledes, at risikoen ikke var forskellig fra den, der var relateret til normotension. Studierne er dog svære at sammenligne, idet der er anvendt forskellige grænseværdier for normalt dagblodtryk, der er varierende længde af followup, nogle studier mangler en normotensiv kontrolgruppe, en varierende andel af patienterne er i antihypertensiv behandling, og i nogle studier er der en lav forekomst af kardiovaskulære hændelser.

I et af de første studier fra 1994 fandt *Verdecchia et al* i en population på 1.392 personer, der blev fulgt i 3,2 år, at forekomsten af kardiovaskulære hændelser blandt personer med WCH ikke var forskellig fra personer med normotension, og risikoen var signifikant

lavere end hos patienter med hypertension. Denne studiepopulation indgik sammen med to andre populationer af hypertensionspatienter og en befolkningsundersøgelse i en metaanalyse, der blev publiceret i 2005 [5], i alt indgik 5.955 personer. Efter 5,4 år (median) var der ingen øget forekomst af apopleksi blandt personer med WCH sammenlignet med personer med normotension, men efter seks års followup steg forekomsten af apopleksi i WCH-gruppen, og efter ni år var incidensen i ujusterede analyser sammenlignelig med forekomsten i gruppen af patienter med etableret hypertension. I justerede analyser var forskellen mellem risikoen, der var relateret til WCH og risikoen ved normotension dog ikke signifikant [5].

I et dansk studie [6], der er baseret på 566 personer, som blev fulgt i 9,2 år, fandt man i justerede analyser en øget forekomst af kardiovaskulære hændelser i WCH-gruppen sammenlignet med den normotensive gruppe. Analyserne var primært baseret på en grænse for normalt dagtryk på 135/90 mmHg, men forskellen var ligeledes signifikant, når den rekommanderede grænseværdi på 135/85 mmHg blev anvendt.

Endelig blev der i 2007 publiceret en metaanalyse [7], der er baseret på fire studier af hypertensionspatienter og tre befolkningsundersøgelser, som består af i alt 11.502 personer, som gennemsnitligt blev fulgt i otte år. Her blev der heller ikke fundet signifikant forskel i forekomsten af kardiovaskulære hændelser mellem personer med WCH og med normotension.

Et andet aspekt i prognosen vedrørende WCH er, hvorvidt personer med WCH har en øget risiko for at udvikle egentlig hypertension. I enkelte mindre studier har man fundet dette, men der mangler større studier på området.

RISIKO RELATERET TIL MASKERET HYPERTENSION

Studier i den almindelige befolkning

I flere populationsbaserede studier har man estimeret den kardiovaskulære risiko, der er forbundet med MH [3, 4]. Samtlige studier har vist, at disse patienter har en øget risiko sammenlignet med normotensive personer, forskellen var dog kun signifikant i to af studierne [4, 5]. Nogle af studierne anvendte forskellige grænseværdier for ambulant hypertension og/eller var baseret få hændelser. Derfor har det stor værdi at lave metaanalyser. Resultaterne fra den før omtalte internationale database IDACO [2], der blev publiceret i 2007, viste, at risikoen for såvel kombinerede kardiovaskulære hændelser, apopleksi som kardielle tilfælde var signifikant højere for patienter med MH end for normotensive individer. For det kombinerede kardiovaskulære endepunkt var den relative risiko 1,62

(95% konfidensinterval (KI), 1,35-1,96) for MH sammenlignet med normotension. Undersøgelsens resultater viste ligeledes, at patienter med MH havde en risiko, der ikke var signifikant forskellig fra den, der var relateret til hypertension (Figur 1) [2].

Anti-hypertensiv behandling kan være en betydelig konfounder ved vurdering af disse resultater. Imidlertid viste sensitivitetanalyser, hvor patienter, der var behandlet med anti-hypertensiv medicin ved baseline blev ekskluderet, overensstemmende resultater [2]. Det skal bemærkes, at der ikke var information om blodtryksnedsættende behandling i løbet af opfølgingsperioden, således kunne der ikke justeres for dette.

Inden for det seneste år er yderligere to større metaanalyser publiceret [7, 8]. Disse analyser inkluderede dog studier fra såvel den almindelige befolkning som fra patienter, der var i behandling for hypertension. Resultaterne er derfor væsentligt vanskeligere at fortolke.

Den første metaanalyse inkluderede syv studier med tilsammen 11.502 personer [7]. Her var den relative risiko for en kardiovaskulær hændelse 2,00 (95% KI, 1,58-2,52) for patienter med MH sammenlignet med en fælles gruppe af de deltagere, der havde normotension, og de patienter, der havde velbehandlet hypertension [7]. Et næsten identisk resultat blev fundet i den anden metaanalyse (der omfattede seks studier med i alt 9.682 personer) [8]. Her var den justerede relative risiko 1,92 (95% KI, 1,51-2,44) [8].

Studier blandt patienter med kendt hypertension

I denne patientgruppe er den prognostiske betydning af MH mere sparsomt studeret. Et italiensk studie fulgte 742 patienter over en periode på næsten fem år [9]. Sammenholdt med patienter med kontrolleret hypertension var den relative risiko for en kardiovaskulær hændelse på 2,28 (95% KI: 1,1-4,7) for patienter med MH og på 2,94 (95% KI: 1,0-8,4) for patienter, der ikke havde kontrolleret blodtryk hverken ambulante eller i klinikken [9].

Tilsvarende resultater blev fundet i et fransk studie af 4.939 patienter, der blev fulgt i gennemsnitligt 2,3 år [8]. Her var den relative risiko for en kardiovaskulær hændelse dobbelt så stor for patienter med MH (2,06; 95% KI, 1,22-3,47) og for patienter med ikke-kontrolleret hypertension (1,96; 95% KI, 1,27-3,02) sammenlignet med normotensive personer. I begge disse studier var der ikke information om ændringer i blodtryksbehandlingen i opfølgingsperioden.

KONKLUSIONER

Blodtryk målt ambulante har overlegen prognostisk værdi i forhold til klinikblodtryk [2]. Når man har



FAKTABOKS

Risiko forbundet med white coat- og maskeret hypertension

Der er stadig uenighed om den kardiovaskulære risiko, der er forbundet med *white coat*-hypertension (WCH), men evidensen er størst for, at WCH er en tilstand med relativt lav kardiovaskulær risiko, der ikke er forskellig fra den risiko, der er relateret til normotension. Der er dog rejst mistanke om, at WCH er forbundet med en øget kardiovaskulær risiko på sigt.

Der er solide holdepunkter for, at patienter med maskeret hypertension har en betydelig risiko for kardiovaskulære hændelser. Dette gælder såvel for patienter fra den almindelige befolkning som patienter med kendt hypertension.

information om begge blodtryk, skal man derfor anvende det ambulante. Personer med WCH har således en relativt lav kardiovaskulær risiko, som i de fleste studier ikke er vist at være forskellig fra den, der er relateret til normotension.

Derimod er der solide holdepunkter for, at patienter med MH har en betydelig risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser. Dette gælder såvel i den almindelige befolkning som blandt hypertensionspatienter.

Risikoen for kardiovaskulære hændelser er dog progressivt stigende fra normotension over WCH, MH til etableret hypertension (Figur 1). **Tabel 1** opsummerer den hyppighed og risiko, der er relateret til WCH og MH.

IMPLIKATIONER

Mere end halvdelen af alle personer mellem 60 og 69 år og omkring tre fjerdedele af alle over 70 år har hypertension [1] (**Tabel 2**). Med den aldrende befolkning stiller behandling af hypertension derfor store krav til de begrænsede resurser i det danske sundhedsvæsen. Forbedret risikostratificering gennem måling af ambulante blodtryk har derfor stor betydning. Da det er yderst vanskeligt at forudsige, hvilke af de mange patienter med hypertension der reelt har WCH, anbefales det i de nyeste kliniske retningslinjer fra Dansk Hypertensionsselskab [10], at alle patienter med nydiagnosticeret hypertension uden organskade eller med behandlingsresistent hypertension får udført ambulante blodtryksmålinger. I disse kliniske retningslinjer [10] anbefales det ligeledes, at der ved mistanke om MH foretages hjemme- eller døgnblodtryksmålinger. MH skal mistænkes, når der trods normalt klinikblodtryk er tegn på hypertensiv organskade eller ved tilstedeværelse af andre kardiovaskulære risikofaktorer [8].

KORRESPONDANCE: Pia Gustavsen, Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: gustavsen@dadlnet.dk

ANTAGET: 6. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Hansen TW, Kikuya M, Thijs L et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens* 2007;25:1554-64.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006;19:243-50.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:1-8.
- Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;45:203-8.
- Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE et al. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003;17:811-7.
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193-8.
- Bobrie G, Clerson P, Menard J. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715-25.
- Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1422-8.
- Bang LE, Christensen KL, Hansen KW. Diagnostisk blodtryksmåling – på døgnbasis, hjemme og i konsultationen. Dansk Hypertensionselskab, 2006.

Farmakologisk hypertensionsbehandling

Overlæge Ole Lederballe Pedersen, overlæge Kent Lodberg Christensen, afdelingslæge Lia E. Bang, professor Hans Ibsen & alment praktiserende læge Peter Schultz-Larsen

STATUSARTIKEL

Regionshospitalet Viborg, Medicinsk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling A, Rigshospitalet, Kardiologisk Klinik B, og Holbæk Sygehus, Medicinsk Afdeling

Resultaterne af en række store randomiserede undersøgelser fra de seneste år [1-7] og en revision af tolkningen af ældre data [8-10] har nødvendiggjort en opdatering af rekommandationerne for den farmakologiske hypertensionsbehandling. Synet på såvel førstevalgspræparater som på kombinationsterapi ved ukompliceret hypertension er ændret på flere punkter.

FØRSTEVALGSFARMAKA

TIL UKOMPLICERET HYPERTENSION

Ved ukompliceret hypertension forstås forhøjet blodtryk uden organskader eller betydende komorbiditet (herunder diabetes, manifest hjerte-kar-sygdom samt proteintabende nefropati). Den traditionelle tilgang til påbegyndelse af antihypertensiv behandling i denne patientgruppe har i Danmark været baseret på et frit valg mellem fem klasser af farmaka: thiazider, betablokkere (BB), calciumkanal-blokkere (CCB), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitorer (ACEI) eller angiotensin II-receptorblokkere (ARB). De forventelige blodtryksreduktioner for de forskellige præparatyper er af samme størrelsesorden, og valget til den enkelte patient har primært været baseret på lægens skøn og erfaring med de enkelte præparater samt prismæssige hensyn.

Der er nu rationelle grunde til at anfægte dette generelle frie valg, således som det ret bastant er udtrykt i rekommandationer fra det Britiske Hypertensionsselskab [11], og noget mere forsigtigt i de fælles kliniske retningslinjer, som det Europæiske Kardiologiske Selskab og det Europæiske Hypertensionsselskab udsendte i 2007 [12]. Dansk Hypertensions-

selskabs seneste kliniske retningslinjer er fra 2004 og har i henseende til fravalg af BB fået et addendum i 2007. Der arbejdes aktuelt på en revision af rekommandationerne.

ANGIOTENSINKONVERTERENDE ENZYM-INHIBITORER OG ANGIOTENSIN II-RECEPTORBLOKKERE

Farmaka fra disse to nært beslægtede præparatgrupper er nu sammen med CCB det naturlige valg til yngre patienter, hos hvilke man må forvente mange års fortsat medikamentel behandling, hvor hensynet til fravær af bivirkninger og metabolisk neutralitet må prioriteres. Færre patienter får konstateret diabetes ved sammenligning med BB- og diuretikabaserede regimer [1, 2, 5]. De ældre prisbillige ACEI kræver togangsdosering for at sikre blodtryksmæssig døgn-dækning. Optitrering af præparaterne resulterer i øget blodtryksreduktion – sædvanligvis uden øget bivirkningsfrekvens – men ofte vil en kombination med CCB eller thiazid være rationel og billigere end høj dosering i monoterapi. ACEI giver hos 10-15% af patienterne tør hoste og en lille risiko for angioneurotisk ødem. ARB har bivirkninger på placeboniveau, men kan dog – meget mere sjældent end ved ACEI – medføre angioneurotisk ødem. Ved behandling med ACEI og ARB bør serumkreatinin og elektrolytter kontrolleres jævnlige. På grund af mulig fosterskadende effekt bør ACEI- og ARB-behandling afbrydes ved planlagt eller konstateret graviditet. Den direkte reninhæmmer aliskiren er et nyt og spændende behandlingsprincip, som ikke på nuværende tidspunkt har fundet sin placering som førstevalgspræparat.