

Is er een verband tussen prehypertensie en de incidentie van CVA?

Achtergrond

Prehypertensie (bloeddrukwaarde van 120-139/80-89 mm Hg) is een concept dat voor discussie vatbaar is, zowel wat betreft de definitie als de klinische consequenties. Al in 2007 beweerden auteurs dat het risico van hypertensie en het cardiovasculaire risico verschilden tussen personen met een bloeddruk van 120-129/80-84 mm Hg (laag-normaal) en deze met een bloeddruk van 130-139/85-89 mm Hg (hoog-normaal)¹. De auteurs van een meta-analyse stelden vast dat hoog-normale prehypertensie het risico van CVA deed toenemen, maar laag-normale prehypertensie niet². In één studie was er een verband tussen prehypertensie en een verhoogd risico van CVA, zelfs bij personen met een laag-normale prehypertensie³ terwijl dit in een andere studie niet het geval was⁴. De auteurs van de hier besproken meta-analyse wilden meer duidelijkheid.

Samenvatting

Duiding

Michel de Jonghe, Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale de l'Université catholique de Louvain

Referentie

Huang Y, Cai X, Li Y, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2014;82:1153-61.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en EMBASE tot en met mei 2013; geen taalrestrictie of restricties voor soort publicatie
- referentielijsten van mogelijk relevante studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria
 - ~ prospectieve cohortstudies bij personen van minstens 18 jaar oud
 - ~ bloeddrukmeting en evaluatie van andere cardiovasculaire risicofactoren bij aanvang
 - ~ follow-up minstens 1 jaar met evaluatie van CVA
 - ~ studies die een RR (gecorrigeerd voor meerdere variabelen) of een HR met 95% BI rapporteren voor gebeurtenissen gerelateerd aan prehypertensie in vergelijking met de referentiegroep (<120/80 mm Hg) of studies die een RR of HR rapporteren voor laag-normale of hoog-normale prehypertensie versus de referentiegroep
- exclusiecriteria
 - ~ studies waarbij de patiënteninclusie afhankelijk was van de aanwezigheid van specifieke aandoeningen die een risicofactor kunnen vormen (bv. diabetes of andere chronische aandoening)
 - ~ studies met niet-gecorrigeerde RR of alleen gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht
 - ~ studies met gegevens afkomstig van dezelfde cohort of meta-analyse van andere cohortstudies
- inclusie van 19 prospectieve cohortstudies (13 in Azië en 6 in de V.S. en Europa) op 25 901 gevonden publicaties
- methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies: 14 van goede en 5 van redelijke kwaliteit.

Bestudeerde populatie

- 762 393 volwassenen; 80,4% van Aziatische afkomst
- prevalentie van prehypertensie: van 25,2 tot 54,2%; follow-up van 4 tot 36 jaar; 3 studies includeerden alleen vrouwen, 5 studies includeerden patiënten met cardiovasculaire aandoeningen bij aanvang van de studie en 2 studies patiënten met CVA.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: relatief risico van CVA bij personen met prehypertensie
- secundaire uitkomstmaten: RR van CVA bij personen met laag-normale of hoog-normale prehypertensie

- subgroepanalyses van de primaire uitkomstmaat in functie van specifieke eindpunten (fataal versus niet-fataal CVA, ischemisch of hemorragisch CVA, geslacht, gemiddelde leeftijd < 55 versus ≥55, Aziatische versus niet-Aziatische afkomst, follow-up <10 versus ≥10 jaar, al dan niet exclusie van deelnemers met een cardiovasculaire aandoening, al dan niet gecorrigeerd voor risicofactoren, goede tot redelijke studiekwaliteit)
- resultaten uitgedrukt in RR met 95% BI, heterogeniteit getoetst met χ^2 en I^2 ($I^2 >50\%$ betekent belangrijke heterogeniteit)
- analyse volgens het **fixed effects model**; bij belangrijke heterogeniteit gebruikten de auteurs het **random effects model**
- berekening van **PAR** (population attributable risk) van CVA voor prehypertensie op basis van de gepoolde RR
- opsporen van **publicatiebias** via **funnel plots**
- 11 studies met afzonderlijke gegevens voor laag-normale en hoog-normale prehypertensie.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: verhoogd risico van CVA bij patiënten met prehypertensie (RR 1,66 met 95% BI van 1,51 tot 1,81) versus patiënten met optimale bloeddruk (<120/80 mm Hg); PAR van CVA voor prehypertensie: 19,6%
- secundaire uitkomstmaten: verhoogd risico van CVA bij patiënten met laag-normale prehypertensie (RR 1,44 met 95% BI van 1,27 tot 1,63); het risico neemt nog toe bij patiënten met hoog-normale hypertensie (RR 1,95 met 95% van 1,73 tot 2,21 en $p < 0,001$)
- subgroepanalyses: geen significante verschillen (alle p-waarden zijn groter dan 0,05).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat na correctie voor meerdere cardiovasculaire risicofactoren, personen met prehypertensie een verhoogd risico hebben van CVA. Ook al is het risico duidelijk hoger bij de populatie met hoog-normale prehypertensie, toch is er ook een toename van het risico bij personen met laag-normale hypertensie.

Financiering van de studie: geen specifieke financiering vermeld
Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze studie.

Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten in 2 gegevensbanken, terwijl het momenteel aanbevolen is om minstens 3 databanken te raadplegen. Aan de hand van aangepaste MeSH-terminen vonden ze toch 25 901 publicaties om er uiteindelijk 19 te includeren op basis van correct beschreven in- en exclusiecriteria. De evaluatie van de methodologische kwaliteit was gebaseerd op de richtlijnen van de US Preventive Services Task Force en een lijst met aangepaste criteria⁵. Twee onderzoekers deden onafhankelijk van elkaar de selectie van de studies en de evaluatie van de kwaliteit. De kwaliteit was goed in 14 studies en redelijk in 5 studies. Indien nodig contacteerden de onderzoekers de oorspronkelijke auteurs van de studies. Publicatiebias werd opgespoord met funnel plots. Alle statistische analyses waren correct en de resultaten zijn helder gepresenteerd. De auteurs vermelden geen belangenconflicten.

Interpretatie van de resultaten

13 van de 19 studies includeerden personen uit Azië en 6 studies deelnemers uit de V.S. en Europa. De extrapolbaarheid van de resultaten is zeer beperkt aangezien 80,4% van de populatie van Aziatische oorsprong was. De follow-up van de studies was zeer variabel, 3 studies includeerden alleen vrouwen en 5 studies includeerden patiënten die bij aanvang een cardiovasculaire aandoening hadden. Al deze elementen verklaren gedeeltelijk de heterogeniteit tussen de studies. Door de aangepaste zoekstrategie konden de auteurs meer studies opnemen dan in vorige meta-analyses. En dat verklaart volgens hen waarom ze in de hier besproken meta-analyse duidelijk kunnen aantonen dat prehypertensie gepaard gaat met een verhoogd risico van CVA. Lee et al. waren in een meta-analyse van 2011 al tot dezelfde vaststelling gekomen, maar alleen voor personen met hoog-normale prehypertensie².

Na lezing van deze resultaten is de belangrijkste vraag of we alle patiënten met een bloeddruk $\geq 120/80$ mm Hg medicamenteus moeten behandelen? We zijn hier zeer voorzichtig: een toegenomen risico vaststellen eigen aan een specifieke situatie bewijst niet dat het risico een medicamenteuze aanpak vereist. We hebben deze problematiek al aangekaart in een editoriaal⁶. Anderzijds is er tot op heden geen gunstig effect aangetoond van een medicamenteuze aanpak in studies van goede methodologische kwaliteit bij een populatie met prehypertensie.

In studies met geringere methodologische kwaliteit was dat wel het geval^{7,8}.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2011 een systematisch overzicht van goede methodologische kwaliteit over het effect van farmacotherapie bij milde hypertensie⁹. De auteurs includeerden 4 RCT's (8912 patiënten) over het effect van antihypertensiva versus placebo bij patiënten met een bloeddruk tussen 140/90 en 160/95 mm Hg zonder andere risicofactoren. Na 4 tot 5 jaar follow-up was de risicobatenverhouding niet gunstig voor totale mortaliteit, coronaire hartaandoeningen, CVA of totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen. In de antihypertensivagroep stopten ongeveer 5 maal meer patiënten de studie omwille van ongewenste effecten dan in de placebogroep. De populatie van deze Cochrane review is uiteraard niet dezelfde als de populatie van de hier besproken studie, maar de resultaten zetten toch aan tot nadenken vooraleer blindelings aan alle patiënten met een bloeddruk $>120/80$ mm Hg een medicamenteuze behandeling voor te stellen.

Referenties

1. Elliott WJ, Black HR. Prehypertension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:538-48.
2. Lee M, Saver JL, Chang B, et al. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2011;77:1330-7.
3. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 2012;30:893-900.
4. Thomas F, Blacher J, Benetos A, et al. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European Blood Pressure Classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J Hypertens* 2008;26:1072-7.
5. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20:21-35.
6. Chevalier P, Debauche M. Voorkomen of creëren van ziekte? [Editoriaal] *Minerva* 2008;7(6):81.
7. Lüders S, Schrader J, Berger J, et al; PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487-96.
8. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V, et al. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:432-40.
9. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 8.
10. Traiter une PA entre 140/90 et 160/95 mm Hg: pas de bénéfice prouvé. *Rev Prescr* 2013;33:929.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont een significant verband aan tussen prehypertensie (zowel laag-normale als hoog-normale) en het risico van CVA, maar de resultaten zijn moeilijk extrapolbaar.

Voor de praktijk

Bij ons weten bestaat er geen enkele richtlijn die een medicamenteuze aanpak aanbeveelt bij patiënten met arteriële prehypertensie (120-139/80-89 mm Hg). Ook al is er geen hard bewijs voor een gunstige risicobaten verhouding van niet-medicamenteuze maatregelen om het cardiovasculaire risico te verminderen, toch verdienen deze de voorkeur: regelmatige fysieke activiteiten, beperkte zoutinname, en eventueel gewichtsverlies en beperking van excessief alcoholgebruik¹⁰.