

Milde chronische hypertensie tijdens de zwangerschap behandelen?

Referentie

Tita A, Szychowski S, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781-92. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295

Duiding

Isabelle Dehaene, Vrouwenkliniek UZ Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Leidt het behandelen van milde chronische hypertensie tijdens de eerste helft van de zwangerschap tot minder maternale en perinatale complicaties in vergelijking met een afwachtend beleid?

Achtergrond

Chronische hypertensie tijdens de zwangerschap is een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van pre-eclampsie (1,2). Er bestaat voldoende consensus om een bloeddruk $\geq 160/100$ mmHg te behandelen (3). Over de behandeling van bloeddrukken tussen 140/90 en 160/100 mmHg (milde hypertensie) is er minder eenduidigheid. Een in Minerva besproken RCT van 2015 toonde aan dat men met een strikte behandeling van 14 tot 34 weken zwangere vrouwen met een gemiddelde bloeddruk van 140/92 mmHg, ernstige hypertensie (160/110 mmHg) kan voorkomen, maar dat deze behandeling niet leidt tot minder foetale en maternale complicaties (4,5). In de duiding merkten we wel op dat deze studie mogelijk te weinig power had om een verschil in maternale en perinatale complicaties aan te tonen (4). Anderzijds toonden andere studies aan dat het gebruik van antihypertensiva tijdens de zwangerschap kan leiden tot een afname van de foetale groei (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - zwangere vrouwen met een nieuwe of gekende diagnose van milde chronische hypertensie; nieuwe diagnose = systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en < 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg en < 105 mmHg, twee maal gemeten met 4 uur tussen, vóór de zwangerschap of vóór de 20^{ste} zwangerschapsweek, bij een patiënte die nooit eerder behandeld werd voor hypertensie; bekende diagnose = eerder gestelde diagnose van hypertensie en eerdere of bestaande antihypertensieve behandeling (zowel leefstijlaanpassingen als antihypertensiva)
 - eenlingzwangerschap
 - vitale zwangerschap < 23 weken
- exclusiecriteria: bloeddruk ≥ 160 mmHg systolisch of ≥ 105 mmHg diastolisch, voorgeschiedenis van ernstige hypertensie (behalve tijdens een vorige zwangerschap), meerlingzwangerschap, secundaire oorzaak van chronische hypertensie, comorbiditeiten met hoog risico zoals diabetes mellitus sinds ≥ 20 jaar, chronisch nierlijden en hartziekten, bekende ernstige foetale anomalie of mors in utero in huidige zwangerschap, vermoeden van foetale groeiachterstand, gebroken vliezen of geplande verlossing, van plan om elders te bevallen, contraindicatie voor labetalol of nifedipine, huidig middelenmisbruik, deelname aan een andere studie zonder goedkeuring, niet gewenste deelname door arts of patiënte
- uiteindelijke inclusie van 2 408 zwangere vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 32 (SD 6) jaar, gerekruteerd in 61 sites in de Verenigde Staten (7); 48% had een donkere huidskleur; de gemiddelde BMI bedroeg $37,7 \pm 10,0$ kg/m² in de interventiegroep en $37,5 \pm 9,6$ kg/m² in de controlegroep; 41% had een zwangerschapsduur van < 14 weken; 56% had bekende chronische

hypertensie en nam daarvoor medicatie (vooral labetalol en nifedipine); 22% had bekende chronische hypertensie en nam geen antihypertensiva; 45% nam aspirine (dit percentage nam toe tot >75% bij de bevalling).

Onderzoeksopzet

Multicenter, pragmatische, open-label, gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT)

- interventie (n=1 208): opstarten of verderzetten van antihypertensieve behandeling (labetalol of nifedipine met verlengde afgifte als eerste keuze) met als streefbloeddruk <140/90 mmHg
- controle (n=1 200): niet opstarten of stoppen van antihypertensieve behandeling tot wanneer ernstige hypertensie (>160/105 mmHg) wordt vastgesteld (indien (her)opgestart was de streefbloeddruk eveneens <140/90 mmHg).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: ernstige pre-eclampsie tot 2 weken postpartaal (BD >160/100 mmHg met symptomen en ziekte tekens van pre-eclampsie, proteïnurie en biochemische afwijkingen), iatrogene vroeggeboorte voor 35 weken, abruptio placentae, foetale sterfte of neonatale sterfte
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: foetale groeiachterstand (geboortegewicht < **percentiel** 10 voor zwangerschapsduur en geslacht), geboortegewicht < percentiel 5 voor zwangerschapsduur
- secundaire uitkomstmaten:
 - samengestelde maternale uitkomst (maternale sterfte of ernstige complicaties (hartfalen, CVA, encephalopathie, myocardinfarct of angina pectoris, longoedeem, opname op intensieve zorgen of intubatie, nierfalen); pre-eclampsie, ernstige hypertensie zonder pre-eclampsie, gemiddelde bloeddruk, sectio caesarea, bloedtransfusie
 - samengestelde neonatale uitkomst (bronchopulmonale dysplasie, retinopathie, necrotiserende enterocolitis, intraventriculaire hersenbloeding graad drie of vier), opname op neonatale intensieve zorgen, hospitalisatieduur, geboortegewicht <2 500 gram, hypoglycemie, bradycardie, hypotensie, ponderale index (geboortegewicht *100/hoogte³) (gram/cm³), hoofdomtrek, gewicht van de placenta
- intention-to-treatanalyse met imputatie van ontbrekende gegevens.

Resultaten

- de primaire samengestelde uitkomstmaat kwam statistisch significant minder vaak voor in de interventiegroep dan in de controlegroep (**relatief risico** 0,82 met 95% BI van 0,74 tot 0,92); in de subgroepen met nieuwe diagnose van hypertensie, bekende diagnose van hypertensie zonder gebruik van medicatie, personen met donkere huidskleur, hispanics, vrouwen met een BMI \geq 40 was het verschil tussen de interventie- en de controlegroep niet langer statistisch significant (*zie tabel 1*)
- tussen beide groepen was er geen statistisch significant verschil in geboortegewicht lager dan percentiel 10 en lager dan percentiel 5 voor zwangerschapsduur (relatief risico respectievelijk 1,04 met 95% BI van 0,82 tot 1,31 en 0,89 met 95% BI van 0,62 tot 1,26)
- pre-eclampsie, ernstige hypertensie zonder pre-eclampsie, geboortegewicht < 2500g kwamen statistisch significant minder vaak voor en de gemiddelde hoofdomtrek was statistisch significant groter in de interventiegroep versus de controlegroep (*zie tabel 2*).

Besluit van de auteurs

Bij zwangere vrouwen met milde chronische hypertensie was een strategie gericht op een streefbloeddruk van <140/90 mmHg geassocieerd met betere zwangerschapresultaten dan een strategie waarbij alleen ernstige hypertensie behandeld werd, en dit zonder toename van het risico van een te laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur.

Financiering van de studie

National Heart, Lung, and Blood Institute.

Belangenconflicten van de auteurs

Tien auteurs verklaren voor farmaceutische bedrijven te hebben gewerkt; de overige verklaren geen belangenconflicten te hebben; lijst te consulteren op: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2201295/suppl_file/nejmoa2201295_disclosures.pdf

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze multicenter RCT vertrekt van een duidelijk geformuleerde onderzoeksvraag. Er is een uitvoerig studieprotocol voorhanden met duidelijke in- en exclusiecriteria voor de studiepopulatie. De onderzoekers voerden vooraf een steekproefberekening uit die rekening hield met een incidentie van 16% voor de primaire uitkomstmaat in de controlegroep, 10% niet volgen van het studieprotocol of cross-over en 5% studie-uitval. Tijdens een interim-analyse bleek de incidentie van de primaire uitkomstmaat minstens 30% te bedragen. De studie-uitval bleef beperkt tot 3,1% in de interventiegroep en tot 3,8% in de controlegroep. De studie had dus zeker voldoende **power** (>80%) om een relatief verschil van $\geq 25\%$ in de primaire uitkomstmaat en van $>35\%$ in de primaire uitkomstmaat voor veiligheid aan te tonen. Voor de randomisatie maakte men gebruik van een computerprogramma en stratificeerde men per studiesite. De patiëntkarakteristieken van de patiënten zijn dan ook mooi gebalanceerd tussen beide groepen. De aard van de interventie, die gedetailleerd beschreven wordt, liet niet toe om deze studie dubbelblind uit te voeren. Als uitkomstmaten koos men echter voor objectieve parameters die door geblindeerde onderzoekers toegewezen werden. De onderzoekers voerden een intention to treat analyse uit met multiple imputatie. Ontbrekende gegevens werden geschat op basis van karakteristieken (diabetes, behandelingsstatus, leeftijd, BMI, bloeddruk ≥ 150 mmHg systolisch of ≥ 100 mmHg diastolisch) binnen iedere studiearm die de samengestelde uitkomstmaat kunnen voorspellen. Daarnaast werd ook nog een complete case-analyse (alleen deelnemers met gegevens voor de primaire uitkomstmaten) en een **per protocol-analyse** uitgevoerd, die gelijkaardige resultaten als met de intention-to-treatanalyse opleverden. De effectmaten van de secundaire uitkomsten zijn niet gecorrigeerd voor multiple testing en zijn dus louter hypothesevormend.

Beoordeling van de resultaten van de studie

Uit de resultaten blijkt dat 14 tot 15 (NNT 14,7 met 95% BI van 9,4 tot 33,7) zwangere vrouwen met milde chronische hypertensie behandeld moeten worden om een samengesteld eindpunt van ernstige pre-eclampsie, iatrogene vroeggeboorte voor 35 weken, abruptio placentae, foetale sterfte of neonatale sterfte te voorkomen. We moeten wel benadrukken dat het hier gaat om een geselecteerde populatie (slechts 1 op de 12 gescreende vrouwen werd gerandomiseerd) wegens de strenge in- en exclusiecriteria. Er bestaan ook duidelijke verschillen tussen deze Amerikaanse studiepopulatie en de Belgische populatie. Het meest opmerkelijk is dat 47,5% van de patiënten een donkere huidskleur had en dat de gemiddelde BMI 38 kg/m^2 (!) bedroeg. 34,7% van de patiënten had zelfs een BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. Hoewel we voorzichtig moeten zijn om conclusies te trekken uit de subgroepanalyse, valt toch op dat het effect van de interventie groter bleek te zijn bij blanke vrouwen. In de behandelingsgroep kreeg de meerderheid van de patiënten labetalol (61,7%) of nifedipine (35,6%), wat wel overeenkomt met de Belgische praktijk. Op te merken valt dat de gemiddelde bloeddruk bij inclusie zowel in de interventie- als in de controle groep lager was dan 140/90 mmHg. Dit valt deels te verklaren doordat bij inclusie 56% van de patiënten in beide groepen reeds medicatie nam. De bloeddruk bleef evenwel tot 34 weken na randomisatie bij de overgrote meerderheid van de patiënten, en dus ook in de controlegroep, tussen 125 en 140 mmHg systolisch en tussen 75 en 90 mmHg diastolisch. Het gemiddelde verschil tussen de twee groepen was ook niet groot (3,1 mmHg systolisch en 2,3 mmHg diastolisch). Desondanks was er meer evolutie naar ernstige hypertensie en pre-eclampsie in de controlegroep. Ernstige hypertensie werd ook meer gezien in de minder streng

gecontroleerde arm (streefdoel diastolische bloeddruk lager dan 100 mmHg) van de CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study) studie ten opzichte van de strikt geregelde groep (streefdoel 85 mmHg) (5,6).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Duodecimrichtlijn beveelt aan om bij zwangere vrouwen antihypertensiva op te starten wanneer de systolische bloeddruk hoger is dan 160 mmHg of de diastolische druk hoger is dan 105 mmHg, of zelfs vanaf lagere drukniveaus (>140/90 mmHg), wanneer de patiënte symptomen heeft (zoals hoofdpijn of gezichtsstoornissen) en/of proteïnurie en/of zwellingen vertoont. Nog lagere drukniveaus worden gehanteerd wanneer de vrouw diabetes of een chronische nieraandoening heeft (3). De streefbloeddruk ligt onder 140/90 mmHg. Bètablokkers, de alfa-bètablokker labetalol en vasodilerende langwerkende calciumantagonisten kunnen voor de medicamenteuze behandeling gebruikt worden. Ook nifedipine, clonidine, verapamil of prazosine kunnen gebruikt worden. ACE-inhibitoren, sartanen en diuretica moeten vermeden worden. De richtlijn van de European Society of Cardiology, die veel beter onderbouwd is, adviseert om alle zwangere vrouwen met een persisterende verhoogde bloeddruk van $\geq 150/95$ mmHg te behandelen (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs C) (8). Bij zwangere vrouwen met zwangerschapshypertensie of bestaande hypertensie met gesuperponeerde zwangerschapshypertensie of hypertensie met subklinische orgaanschade of symptomen is behandeling noodzakelijk vanaf een bloeddruk >140/90 mmHg (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs C). De voorkeursproducten zijn methyldopa (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs B), labetalol (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs C) en calciumantagonisten (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs C). Een recente netwerk meta-analyse schuift labetalol naar voor als voorkeursproduct omdat het mogelijk het risico van pre-eclampsie en foetale en neonatale sterfte verlaagt (9).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label RCT bij een geselecteerde groep Amerikaanse zwangere vrouwen in het eerste trimester met een nieuwe of bestaande diagnose van hypertensie (al dan niet behandeld met antihypertensiva) toont aan dat behandelen van milde chronische hypertensie met een streefwaarde van <140/90 mmHg in vergelijking met alleen behandeling vanaf een bloeddruk >160/105 mmHg, resulteert in betere zwangerschapsuitkomsten, zonder negatieve invloed op de foetale groei.

Referenties

1. Dehaene I, Roelens K, Poelman T. Hoe het risico op pre-eclampsie bepalen? *Minerva* 2017;16(6):138-41.
2. Bartsch E, Medcalf K, Park A, Ray J; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
3. Zwangerschapshypertensie (pre-eclampsie). Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 15/08/2017. Gescreend door ebpracticenet: 2018.
4. Laekeman G. Hypertensie bij zwangere vrouwen: strikt of minder strikt behandelen? *Minerva* duiding 15/07/2015.
5. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595
6. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)08049-0
7. Tita A, Szychowski S, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781-92. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295
8. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340

9. Bone J, Sandhu A, Abalos E, et al. Oral antihypertensives for nonsevere pregnancy hypertension: systematic review, network meta- and trial sequential analyses. *Hypertension* 2022;79:614-28. DOI: 10.1161/hypertensionaha.121.18415

Tabel 1. Verschil in het voorkomen van de primaire uitkomstmaat tussen de interventie- en de controlegroep in de verschillende subgroepen voor diagnose van hypertensie, ras/ethniciteit, aanwezigheid van diabetes, zwangerschapsduur, BMI; uitgedrukt in relatief risico (met 95% BI).

○ subgroep chronische hypertensie	
▪ nieuwe diagnose (22% van de populatie)	1,00 (0,76 – 1,31)
▪ diagnose met medicatie (56%)	0,73 (0,63 – 0,86)
▪ diagnose zonder medicatie (22%)	0,88 (0,71 – 1,10)
○ subgroep op basis van ras/ethniciteit	
▪ non-hispanic wit (28%):	0,76 (0,58 – 0,99)
▪ non-hispanic zwart (48%)	0,88 (0,75 – 1,03)
▪ hispanic (20%)	0,81 (0,64 – 1,02)
▪ andere (4%)	0,60 (0,34 – 1,03)
○ subgroep diabetes	
▪ ja (16%)	0,75 (0,59 – 0,94)
▪ neen (84%)	0,84 (0,72 – 0,95)
○ subgroep zwangerschapsduur bij inclusie	
▪ <14 weken (40%)	0,79 (0,66 – 0,94)
▪ ≥14 weken (60%)	0,84 (0,72 – 0,98)
○ BMI (kg/m ²) bij inclusie	
▪ <30 (23%)	0,69 (0,53 – 0,90)
▪ 30-40 (42%)	0,78 (0,65 – 0,93)
• ≥40 (35%)	0,98 (0,81 – 1,19)

Tabel 2. Verschil in het voorkomen van de secundaire uitkomstmaten tussen de interventie- en de controlegroep; uitgedrukt in relatief risico of in gemiddeld verschil.

- uitgedrukt in relatief risico:	
○ samengestelde maternale uitkomst	0,75 (0,45 – 1,26)
○ pre-eclampsie	0,79 (0,69 – 0,89)
○ ernstige hypertensie zonder pre-eclampsie	0,82 (0,74 – 0,90)
○ sectio caesarea	1,01 (0,93 – 1,10)
○ bloedtransfusie	0,86 (0,59 – 1,27)
○ samengestelde neonatale uitkomst	0,77 (0,45 – 1,30)
○ opname op neonatale intensieve zorgen	0,91 (0,81 – 1,02)
○ geboortegewicht <2 500 gram	0,83 (0,71 – 0,97)
○ hypoglycemie	0,97 (0,81 – 1,17)
○ bradycardie	0,88 (0,55 – 1,42)
○ hypotensie	0,43 (0,18 – 1,05)
- uitgedrukt in gemiddeld verschil:	
○ gemiddelde klinische bloeddruk	
▪ systolisch	-3,11 (-3,95 tot 2,28) mmHg
▪ diastolisch	-2,33 (-2,97 tot 0,04) mmHg
○ zwangerschapsduur	0,24 (-0,15 tot 0,62) dagen
○ opnameduur op neonatale intensieve zorgen:	-0,05 (-0,18 tot 0,09) dagen
○ ponderale index	0,16 (-0,11 tot 0,43) gram/cm ³
○ hoofdomtrek	0,31 (0,06 tot 0,56) cm
○ gewicht placenta	1,67 (-17,57 tot 20,91) gram