

Achtergrond

Het antihypertensieve effect bij 65-plussers en zeer oude personen met hypertensie is een interessant en modern item, omdat hypertensie in deze doelgroep een hoog prevalentie aandoening is en er weinig specifieke literatuur over bestaat. Voor 80-plussers zijn de wetenschappelijke gegevens nog schaarser. Alleen de RCT van de HYVET Study Group¹ is bekend en deze is ook besproken in Minerva². Deze studie moest om ethische redenen vroegtijdig worden gestopt, nog vóór men een significante vermindering op beroerte kon aantonen, omdat er reeds na 2 jaar een significante vermindering van de algemene en de cardiovasculaire sterfte optrad bij de patiënten met een initiële indapamidebehandeling (eventueel versterkt met perindopril) versus placebo. In deze studie kozen de auteurs voor een streefbloeddruk van 150/80 mmHg. De huidige studie wil meer bewijs genereren voor de behandeling van hypertensie bij 65-plussers door het samenvoegen van de resultaten van alle RCT's bij deze populatie. Ze wil tevens een uitspraak doen over eventuele streefwaarden voor behandeling in deze leeftijdscategorie.

Wat is het effect van een medicamenteuze antihypertensieve behandeling van 65-plussers met hypertensie op totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, CVA en hartfalen?

Samenvatting

Duiding

Paul De Cort,
Academisch
Centrum voor
Huisartsgeneeskunde,
KU Leuven

Referentie

Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Heart* 2014;100:317-23.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (PubMed), EMBASE en CRCT (Cochrane Collaboration) (1970 tot december-2012)
- screening van de referentielijsten van de gevonden artikelen en van overzichtsartikelen over statines.

Geselecteerde studies

- RCT's die een antihypertensieve behandeling vergelijken met placebo of met een andere behandeling bij 65-plussers op het vlak van globale of cardiovasculaire mortaliteit, CVA of hartfalen
- Engelstalige publicaties verschenen in peer-reviewed tijdschriften
- exclusie van studies die geen informatie geven over: aantal gebeurtenissen in de 2 onderzoeksgroepen, studieduur, gemiddeld aantal relevante gebeurtenissen bij de onderzoekspopulatie, geslacht, leeftijd, status hypertensie, co-behandelingen, wijziging van de bloeddrukwaarden versus de aanvangswaarden
- inclusie van 18 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 55 569 hypertensiepatiënten en 59 285 controlepatiënten, gemiddelde leeftijd van 71 jaar
- gemiddelde follow-up duur van 3,44 jaar
- afzonderlijke analyses van 2 groepen studies: placebogecontroleerde studies en studies die de werkzaamheid van verschillende antihypertensiva onderling vergelijken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, CVA, hartfalen
- secundaire uitkomstmaten: geen gedefinieerd.

Resultaten

- placebogecontroleerde studies: actieve behandeling significant werkzamer voor de 4 primaire uitkomstmaten met een **OR** voor globale mortaliteit van 0,85 (95% BI van 0,78 tot 0,92), een OR voor cardiovasculaire sterfte van 0,78 (95% BI van 0,70 tot 0,88), een OR voor CVA van 0,85 (95% BI van 0,78 tot 0,92) en een OR voor hartfalen van 0,54 (95% BI van 0,44 tot 0,66); de bekomen bloed-

drukdaling bedraagt 27/11 mmHg voor de actief behandelde en 14/5 mmHg voor de controle-groep

- vergelijkende studies van verschillende antihypertensiva: geen significant verschil voor de verschillende uitkomstmaten ondanks het significante verschil in bloeddrukdaling tussen de twee studie-armen: verschil in systolische bloeddruk van -2,37 mmHg (95% BI van -0,42 tot -4,31; p=0,02) en verschil in diastolische bloeddruk van -0,73 mmHg (95% BI van -0,05 tot -1,45; p=0,05); de risicoreductie is evenredig met de bloeddrukdaling
- metaregressie-analyse: risicoreductie voor de 4 primaire uitkomstmaten is evenredig en lineair gecorreleerd met een daling van de systolische bloeddruk, maar niet gecorreleerd met de leeftijd: bijvoorbeeld r=0,017 voor cardiovasculaire sterfte (95% BI van 0,008 tot 0,027; p=0,0001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een bloeddrukreductie onder de drempel van 150/80 mmHg bij 65-plussers met hypertensie geassocieerd is aan een belangrijke winst op het vlak van CVA, hartfalen, cardiovasculaire en globale mortaliteit, onafhankelijk van het gebruikte medicatieschema. In deze onderzoekspopulatie is de systolische eerder dan de diastolische bloeddrukdaling geassocieerd aan een vermindering van het cardiovasculaire risico.

Financiering van de studie: geen externe financieringsbron.

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De pluspunten van deze meta-analyse zijn een grondig literatuuronderzoek, data-extractie door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar, nagaan van recruiteringsbias voor elke studie afzonderlijk, nagaan van publicatiebias (negatief op de **funnel plot**), opzoeken van bias volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration (14 studies met laag risico en 4 met hoog risico) en het niet aanvaarden van eender welke extramurale financiering.

Er zijn ook een aantal minpunten. De auteurs baseren zich op de gemiddelde leeftijd van de patiënten in de geïncludeerde studies (>65 jaar). Ze hadden ouderen jonger dan 65 jaar kunnen excluderen door de individuele patiëntgegevens te raadplegen, maar van deze (grote) inspanning hebben ze afgezien. Trouwens, behalve leeftijd en geslacht bevat de publicatie geen details over de karakteristieken van de deelnemers. Het aantal geïncludeerden in de meta-analyses van elk van de 4 uitkomstmaten varieert, wat aantoont dat deze 4 eindpunten niet altijd opgenomen waren in de geïncludeerde studies. Dat is een van de mogelijke verklaringen voor de matige tot substantiële heterogeniteit die is vastgesteld met de **I²-toets** in de meta-analyses die verschillende antihypertensiva vergelijken en voor de matige heterogeniteit in de placebogecontroleerde studies. We willen erop wijzen dat de resultaten van studies met hoog risico van bias volgens de auteurs, opgenomen zijn in de meta-analyses.

Interpretatie van de resultaten

Het is opmerkelijk dat een studie die uitspraken wil doen over de behandeling en de streefwaarden van hypertensie bij 65-plussers, zich hiervoor beroept op studies die initieel niet opgezet zijn voor deze doelgroep en dat de auteurs ook geen moeite doen om de onderzoekspopulatie in die zin aan te passen. Alle studies includeerden ook jongere patiënten (vanaf 50 of 55 jaar), met uitzondering van de HYVET-studie die focust op 80-plussers. De inclusie van deze duizenden jongere patiënten heeft de resultaten beïnvloed. Alle studies hadden als streefwaarde voor behandeling 140/80 of 90 mmHg, behalve de HYVET-studie (150/80 mmHg). De analyse van deze studies laat dus niet toe om een uitspraak te doen over een

ideale bloeddrukstreefwaarde. De auteurs kunnen alleen aantonen dat een toename van het behandelingseffect op de systolische bloeddruk omgekeerd gecorreleerd is met een daling van cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit. Dat is een al langer gekend gegeven. Voor de diastolische bloeddruk kon alleen een verband worden aangetoond voor cardiovasculaire mortaliteit en CVA.

In het geheel bekeken verrassen de resultaten niet: het is al lang bekend dat een verlaging van de bloeddruk een gunstig effect heeft op mortaliteit en morbiditeit bij mensen met hypertensie, welk antihypertensivum men ook gebruikt. De HYVET-studie bevestigde dit voor 80-plussers. We verwachten dat dit ook het geval is voor 65-plussers.

Andere studies

De open opvolgstudies van de CHEP- en SystEur-studies³, de HYVET-studie en de open opvolgstudie ervan tonen allen eenzelfde gunstig effect aan van een antihypertensieve behandeling bij ouderen. Deze studies onderzochten alleen specifieke populaties (geïsoleerde systolische hypertensie, uitzonderlijk bij gezonde hoogbejaarden).

Het observationele prospectieve cohortonderzoek van de Nederlandse Leiden studie⁴ is in dit perspectief interessant. Deze studie volgt tussen 1997 en 1999 alle 85-plussers (n=572; 67% vrouwen) van Leiden op gedurende 3,2 jaar. Hun gemiddelde bloeddruk bedraagt bij de start 155/77 mmHg, polsdruk 78 mmHg. Het blijkt dat ouderen met een hogere bloeddruk het minst achteruitgaan op het cognitieve en het fysieke vlak. Dit zijn weliswaar secundaire uitkomstmaten, maar het zijn waarschijnlijk de meest klinisch relevante voor deze leeftijds-categorie.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2009⁵ een systematisch overzicht van studies bij 60-plussers (15 studies en 24 055 personen, 4,5 jaar follow up) en komt tot dezelfde resultaten als de hier besproken meta-analyse: een reductie van mortaliteit en morbiditeit door behandeling van hypertensie (thiazidediureticum vaak eerste keuze) met een RR van 0,72 (95% BI van 0,68 tot 0,72). Wat de ideale streefbloeddruk is op deze leeftijd blijft een belangrijke onderzoeksvraag die alleen kan beantwoord worden aan de hand van studies die verschillende streefwaarden vergelijken. Hierover bestaan voorlopig alleen 2 Japanse studies^{6,7} bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie en met laag tot matig cardiovasculair risico. Deze studies tonen geen beter effect aan met een streefwaarde voor de systolische bloeddruk van <140 mmHg versus een streefwaarde tussen 140 en 149 mmHg. Deze Aziatische bevindingen moeten bevestigd worden in Westerse doelpopulaties wil er voldoende bewijs zijn dat de normaalwaarden moeten worden aangepast.

Referenties zie [website](#)

Besluit van Minerva

Ondanks de belangrijke beperkingen bevestigt deze meta-analyse dat vermindering van de bloeddruk door een antihypertensieve behandeling bij 65-plussers met hypertensie, een gunstig effect heeft op harde eindpunten: globale en cardiovasculaire mortaliteit, CVA en hartfalen. Deze daling van het risico is evenredig aan de grootte van de daling van de systolische bloeddruk en in mindere mate van de diastolische bloeddruk. Deze studie laat niet toe om een uitspraak te doen over ideale streefwaarden van bloeddrukbehandeling bij deze doelgroep.

Voor de praktijk

Ook 65-plussers profiteren van het gekende gunstige effect van een antihypertensieve behandeling, dat in deze studies bekomen wordt met meestal een thiazidediureticum als eerstekeuze-product⁸. De streefwaarden voor de behandeling zijn beschreven in de herziene Aanbeveling van Domus Medica⁸ in 2009 en in een consensus van de ACC/AHA in de V.S.⁹, namelijk 140/90 mmHg. De hier besproken meta-analyse geeft geen aanleiding om deze cijfers in vraag te stellen. Bij 80-plussers wint de evidentie voor hogere waarden (150/80-90 mmHg) meer en meer veld.