

NECF onderwijsbijeenkomst

19 juni 2014

Farmacotherapie bij 80+ers:
Waar zijn we eigenlijk mee bezig?

Behandeling van hypertensie

Evelien Lutke Schipholt, apotheker externe instellingen, CWZ
Gerard Rongen, internist vasculair geneeskundige, Radboud UMC

Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
Sponsoring of onderzoeksgeld Honorarium of andere (financiële) vergoeding Aandeelhouder Andere relatie, namelijk ...	Geen

Inhoud van de presentatie

- Hypertensie bij ouderen
- Hypertensie trials bij ouderen (HYVET)
- Risico op ziekte/sterfte door hypertensie bij ouderen
- Farmacotherapie van hypertensie bij ouderen
- Take home massages

Hypertensie bij ouderen

- Populatie wordt steeds ouder
 - Nu is 13% van de Amerikanen ≥ 65 jaar en bijna 2% is ≥ 85 jaar
 - In 2030 zal dit bijna 20% en meer dan 4% zijn
- De prevalentie van hypertensie stijgt bij ouderen
- Wereldwijd hebben 1 miljard mensen hypertensie (op een totale wereldbevolking van 7 miljard)
- Meest voorkomende beïnvloedbare risicofactor voor HVZ
- Tot voor kort geen leeftijdspecifieke studies

Pathofysiologie van hypertensie bij ouderen

- Grote vaten worden minder rekbaar: verhoogde systolische bloeddruk
- Vertraagde uitstroom: minder orgaandoorbloeding
- Coronaire stenose
- Autonome dysregulatie: orthostatische hypotensie
- Verminderde nierfunctie
- Eindorgaan effecten:
 - CVA, dementie, MI, AP, HF, AF
 - Oogaandoeningen

Resistente hypertensie bij ouderen

- Verminderde effectiviteit van antihypertensiva:
 - Stijvere vaten
 - Overmatig zoutgebruik
 - NSAID-gebruik
 - Slechte nierfunctie
- Pseudo-hypertensie (witte jassen hypertensie)
- Slechte therapietrouw

Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement

Herziening 2011

Deelnemende verenigingen/instanties

De Hart & Vaatgroep

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Hartstichting

Nederlands Huisartsen Genootschap / HartVaatHAG

Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Nederlandse Vereniging voor Hart- en Vaat Verpleegkundigen

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde

Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde en Sociaal Geriaters (Verenso)

Vereniging voor Epidemiologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers / Koninklijke Nederlandse

Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

ACCF/AHA Expert Consensus Document

ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly

A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents

Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension

WRITING COMMITTEE MEMBERS

Wilbert S. Aronow, MD, FACC, *Co-Chair**; Jerome L. Fleg, MD, FACC, *Co-Chair†*;
Carl J. Pepine, MD, MACC, *Co-Chair**; Nancy T. Artinian, PhD, RN, FAHA‡;
George Bakris, MD, FASN; Alan S. Brown, MD, FACC, FAHA‡; Keith C. Ferdinand, MD, FACC§;
Mary Ann Forciea, MD, FACP¶; William H. Frishman, MD, FACC*; Cheryl Jaigobin, MD¶;
John B. Kostis, MD, FACC; Giuseppe Mancina, MD#; Suzanne Oparil, MD, FACC;
Eduardo Ortiz, MD, MPH†; Efrain Reisin, MD, FASN*; Michael W. Rich, MD, FACC††;
Douglas D. Schocken, MD, FACC, FAHA‡‡;
Michael A. Weber, MD, FACC§§; Deborah J. Wesley, RN, BSN¶¶

ACCF TASK FORCE MEMBERS

Robert A. Harrington, MD, FACC, *Chair*; Eric R. Bates, MD, FACC;
Deepak L. Bhatt, MD, MPH, FACC, FAHA; Charles R. Bridges, MD, MPH, FACC¶¶;
Mark J. Eisenberg, MD, MPH, FACC, FAHA¶¶; Victor A. Ferrari, MD, FACC, FAHA;
John D. Fisher, MD, FACC; Timothy J. Gardner, MD, FACC, FAHA; Federico Gentile, MD, FACC;
Michael F. Gilson, MD, FACC; Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA;
Alice K. Jacobs, MD, FACC, FAHA; Sanjay Kaul, MBBS, FACC; David J. Moliterno, MD, FACC;
Debabrata Mukherjee, MD, FACC¶¶; Robert S. Rosenson, MD, FACC, FAHA¶¶;
James H. Stein, MD, FACC¶¶; Howard H. Weitz, MD, FACC; Deborah J. Wesley, RN, BSN

Risico op ziekte/sterfte door HVZ

Tabel 3. Risicotabel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ

SBD	Niet-rookster					Rookster					Leeftijd	Niet-roker					Roker				
180	35	38	41	43	44	47	50	>50	>50	>50	70	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
160	28	31	33	35	36	38	41	44	46	48		45	48	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
140	22	24	26	28	29	31	33	36	38	39		37	40	42	44	46	49	>50	>50	>50	>50
120	18	19	21	22	23	25	27	29	30	32		30	32	34	36	38	40	43	45	48	50
180	14	17	20	24	30	27	32	37	45	>50	65	25	30	36	44	>50	45	>50	>50	>50	>50
160	10	12	14	17	21	19	22	27	32	39		18	21	26	32	40	33	39	47	>50	>50
140	7	8	10	12	15	14	16	19	23	28		12	15	18	23	29	23	28	34	42	>50
120	5	6	7	9	11	10	11	14	17	20		9	11	13	16	21	17	20	24	30	38
180	10	12	15	18	23	20	23	28	34	42	60	22	26	32	40	50	40	48	>50	>50	>50
160	7	8	11	13	16	14	17	20	24	30		15	19	23	29	36	29	35	42	>50	>50
140	5	6	7	9	12	10	12	14	17	21		11	13	16	20	26	20	25	30	38	47
120	4	4	5	7	8	7	8	10	12	15		8	9	12	15	19	14	18	22	27	34
180	5	6	8	10	12	10	12	15	18	22	55	13	16	20	26	32	25	31	38	47	>50
160	4	4	5	7	9	7	8	10	13	16		10	12	15	18	23	18	22	27	34	43
140	3	3	4	5	6	5	6	7	9	11		7	8	10	13	17	13	16	19	24	31
120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8		5	6	7	9	12	9	11	14	17	22
180	2	3	4	5	6	5	6	7	9	11	50	8	10	12	15	20	15	18	23	28	36
160	2	3	3	3	4	3	4	5	6	8		6	7	9	11	14	11	13	16	20	26
140	1	1	2	2	3	2	3	3	4	6		4	5	6	8	10	7	9	12	15	19
120	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4		3	3	4	6	7	5	7	8	10	13
180	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	40	3	3	4	6	7	5	6	8	10	13
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	3	4	5	4	4	6	7	9
140	<1	<1	<1	1	1	<1	<1	1	1	1		1	2	2	3	4	3	3	4	5	7
120	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1		1	1	2	2	3	2	2	3	4	5
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

Ratio totaal cholesterol/HDL

Gebaseerd op gegevens van MORGENT (RMM) en ERGO-cohort (Erasmus MC) en Van Dis & Kromhout 2010.

HDL = high-density-lipoproteïne; SBD = systolische bloeddruk.

<10% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen indien daar aanleiding voor is, zelden medicamenteuze behandeling.

10% tot 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling alleen bij risicoverhogende factoren en SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

≥20% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling als SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

Het risico bij patiënten met DM of RA kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen.

Risico op ziekte/sterfte door HVZ bij ouderen

- De risicotabel is van toepassing op volwassenen tot 70 jaar, zonder hart- en vaatziekten (HVZ)
- Uit studies blijkt dat, ook bij 70-plussers, het risico op ziekte/sterfte door HVZ wordt verminderd door de behandeling van hypertensie

Hypertensie trials bij ouderen

Trial Name (Reference)	N	Age Range (y)	Mean Age (y)	Drug(s)	% Risk Reduction						
					CVA	MI	Hospitalization for CHF	Total CVD (or All CV Events)	All-Cause Mortality	CV Mortality	Response to Therapy Same Above Mean Age
ACCOMPLISH ⁸	11 506	≥55	68	(Benazepril amlodipine) versus (benazepril + HCTZ)	16	NR	↑ 4	17*	10	20*	Yes†
ALLHAT ⁹	33 357	≥55	67	Amlodipine versus chlorthalidone	7	No difference	↑ 38*	↑ 4	4	NR	Yes
				Lisinopril versus chlorthalidone	↑ 15*	↑ 5	↑ 19*	↑ 10*	No difference	NR	Yes
ANBP 2 ¹⁰	6083	65–84	72	ACE inhibitors versus diuretics	↑ 2	14	15	11*	10	NR	Yes
Coope and Warrender ¹¹	884	60–79	68	Atenolol + bendroflumazide	42*	–3	32	24	3	22	Stroke only
EWPH ¹²	840	≥60	72	HCTZ + triamterene + methyldopa	36	20	22	29	9	27*	NR
HYVET ⁴	3845	80–105	84	Indapamide + perindopril	30	NR	64*	34*	21*	23	Yes‡
INVEST ¹³	22 576	≥50	66	Verapamil versus atenolol	No difference	No difference	No difference	No difference	No difference	No difference	Yes§
LIFE ¹⁴	9193	55–80	67	Losartan versus atenolol	25*	NR	3	13*	10	11	NR
MRC ¹⁵	4396	65–74	70	Atenolol + HCTZ or amiloride	25*	19	NR	17*	3	9	Yes‡
SHEP ¹⁶	4736	≥60	72	Chlorthalidone	36*	25	55	32	13	20	NR
STONE ¹⁷	1632	60–79	67	Nifedipine	57*	6	68	60*	45	26	Yes‡
STOP-HTN ¹⁸	1627	70–84	76	Atenolol + HCTZ or amiloride or metoprolol or pinodolol	47	13	51	40	43	50	Yes‡
Syst-China ¹⁹	2394	≥60	67	Nitrendipine captopril HCTZ	38*	33	38	37*	39*	39*	All but CV mortality
Syst-Eur ²⁰	4695	≥60	70	Nitrendipine	42	26	36	31	14	27	NR
VALUE ²¹	15 245	≥50	67	Amlodipine versus valsartan	↑ 15	NR	11	↑ 6	↑ 4	NR	NR

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ACCOMPLISH, Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ANBP2, Second Australian National Blood Pressure study; CHF, congestive heart failure; CV, cardiovascular; CVA, cerebrovascular accident; CVD, cardiovascular disease; EWPH, European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly; HCTZ, hydrochlorothiazide; HYVET, Hypertension in the Very Elderly; INVEST, International Verapamil SR/Trandolapril Study; LIFE, Losartan Intervention For Endpoint; MI, myocardial infarction; MRC, Medical Research Council; N, number of randomized patients; NR, not reported; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; STONE, Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly; STOP-HTN, Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; Syst-China, Systolic Hypertension in China; Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe; VALUE, Valsartan Long-term Use Evaluation; and ↑, increase.

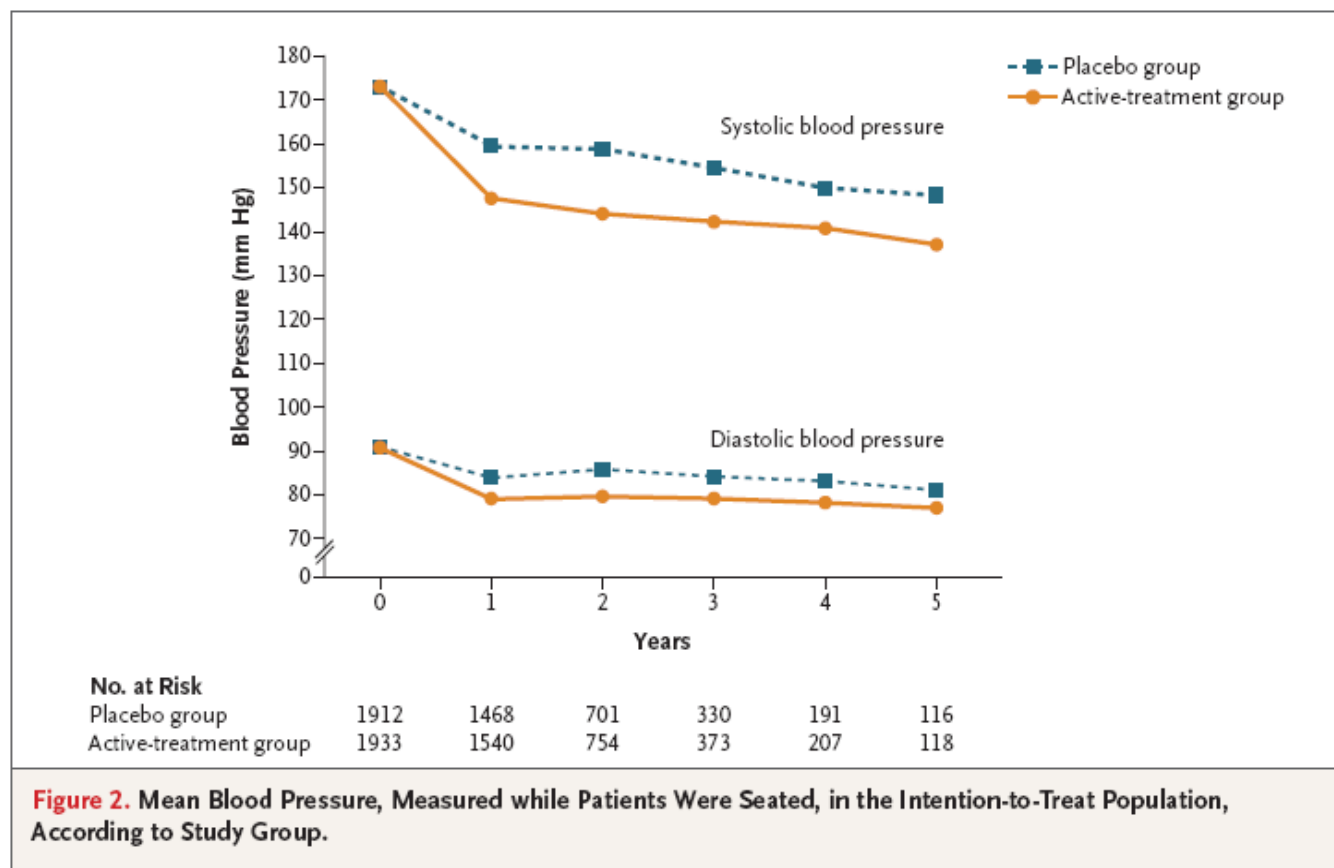
*Statistically significant; †≥65 years of age, HR=0.81, >70 years of age, HR=0.79; ‡Specific data not reported; §≤70 years of age, RR=1.06, ≥70 years of age, RR=0.93.

HYVET-trial (NEJM 2008)

- HYVET = HYpertension in the Very Elderly Trial
- Gerandomiseerde multicenter trial bij 80+ (gem leeftijd 83,5 jaar) gedurende 2 jaar (3845 patiënten)
- Vergelijking diureticum (indapamide), evt met ACE-remmer (perindopril), met placebo
- In de behandelgroep daalde in deze studie:
 - Sterfte met 21%
 - Cardiovasculaire events met 34%
 - Hartfalen met 64%
- Geen effect op dementie en CVA

HYVET-trial (NEJM 2008)

- Target bloeddruk: 150/80 mmHg
- Inclusie criterium: SBP>160 mmHg



HYVET-trial (NEJM 2008)

- Positieve bevindingen:
 - Medicatie goed verdragen (geen orthostatische hypotensie)
 - Geen electrolyt verstoringen
- Kanttekeningen:
 - Relatief gezonde ouderen
 - 56% Oost-Europeanen
 - 40% Chinezen
 - 2% West-Europeanen
 - 2% Australiërs en Tunesiërs

HYVET-trial (NEJM 2008)

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Active Treatment (N=1933)	Placebo (N=1912)
Age — yr	83.6±3.2	83.5±3.1
Female sex — no. (%)	1174 (60.7)	1152 (60.3)
Blood pressure — mm Hg		
While sitting	173.0±8.4/90.8±8.5	173.0±8.6/90.8±8.5
While standing	168.0±11.0/88.7±9.3	167.9±11.1/88.6±9.3
Orthostatic hypotension — no. (%)†	152 (7.9)	169 (8.8)
Isolated systolic hypertension — no. (%)	625 (32.3)	623 (32.6)
Heart rate — beats/min	74.5±9.1	74.5±9.3
Cardiovascular history		
Cardiovascular disease — no. (%)	223 (11.5)	229 (12.0)
Hypertension — no. (%)	1737 (89.9)	1718 (89.9)
Antihypertensive treatment — no. (%)	1241 (64.2)	1245 (65.1)
Stroke — no. (%)	130 (6.7)	131 (6.9)
Myocardial infarction — no. (%)	59 (3.1)	62 (3.2)
Heart failure — no. (%)	56 (2.9)	55 (2.9)
Cardiovascular risk factors		
Current smoker — no. (%)	123 (6.4)	127 (6.6)
Diabetes — no. (%)‡	132 (6.8)	131 (6.9)
Total cholesterol — mmol/liter	5.3±1.1	5.3±1.1
High-density lipoprotein cholesterol — mmol/liter	1.35±0.38	1.35±0.37
Serum creatinine — μmol/liter	88.6±20.5	89.2±20.5
Uric acid — μmol/liter	280.4±79.3	279.0±81.3
Body-mass index§	24.7±3.8	24.7±3.5

Risico op ziekte/sterfte door hypertensie bij ouderen

- De mate waarin hypertensie een risicofactor vormt voor HVZ wijzigt op hogere leeftijd:
 - Het relatieve risico neemt af
 - Het absolute risico neemt toe

Relatie leeftijd, bloeddruk en CVA mortaliteit

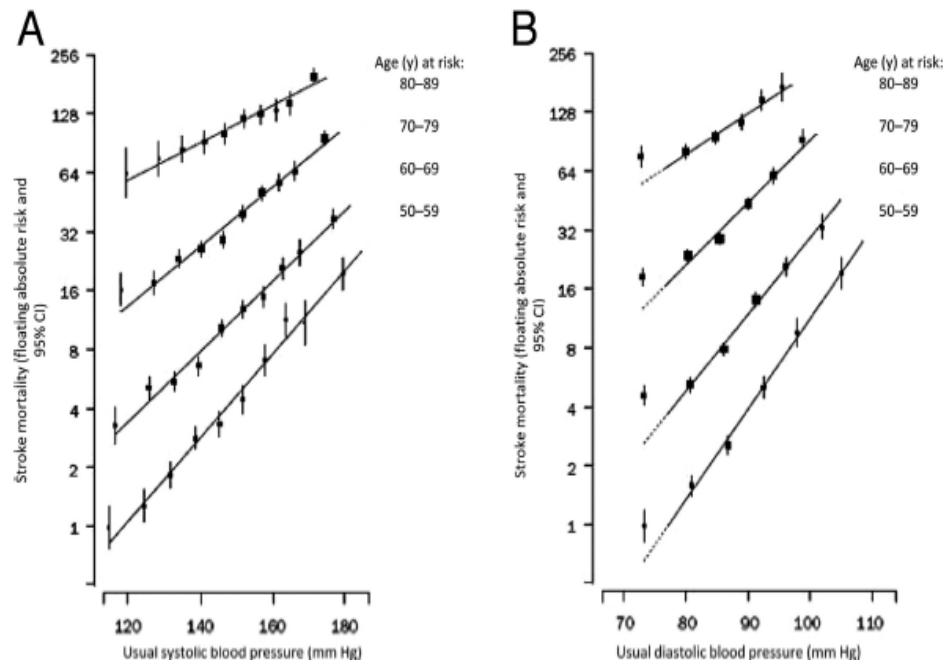


Figure 8. Absolute risk of stroke mortality in relation to blood pressure. (A) Systolic blood pressure. (B) Diastolic blood pressure. Stroke mortality rate in each decade of age versus usual blood pressure at the start of that decade. Rates are plotted on a floating absolute scale, and each square has area inversely proportional to the effective variance of the log mortality rate. For diastolic blood pressure, each agespecific regression line ignores the left-hand point (ie, at slightly <75 mm Hg), for which the risk lies significantly above the fitted regression line (as indicated by the broken line below 75 mm Hg). The y-axis is logarithmic. CI indicates confidence interval. Reprinted from Lewington et al.⁴²

Relatie leeftijd, bloeddruk en IHD mortaliteit

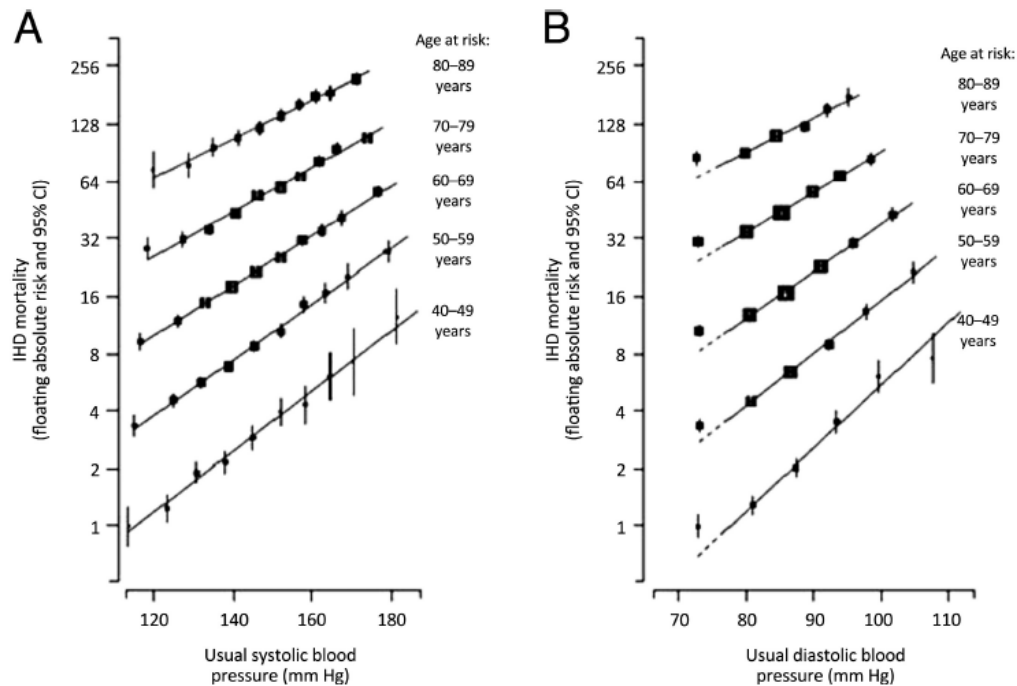


Figure 11. Absolute risk of ischemic heart disease mortality in relation to blood pressure. (A) Systolic blood pressure. (B) Diastolic blood pressure. The Y axis is logarithmic. CI indicates confidence interval; IHD, ischemic heart disease. Reprinted from Lewington et al.⁴²

Uit ACCF/AHA 2011 expert consensus document Circulation 2011, 123:2434 - 2506

Risico op ziekte/sterfte door hypertensie bij ouderen

- De streefwaarde voor de systolische bloeddruk (SBD) lijkt iets op te lopen
- Behandeling vanaf $SBD > 160 \text{ mmHg}$ is zinvol

Relatie tussen bloeddruk streefwaarden en leeftijd

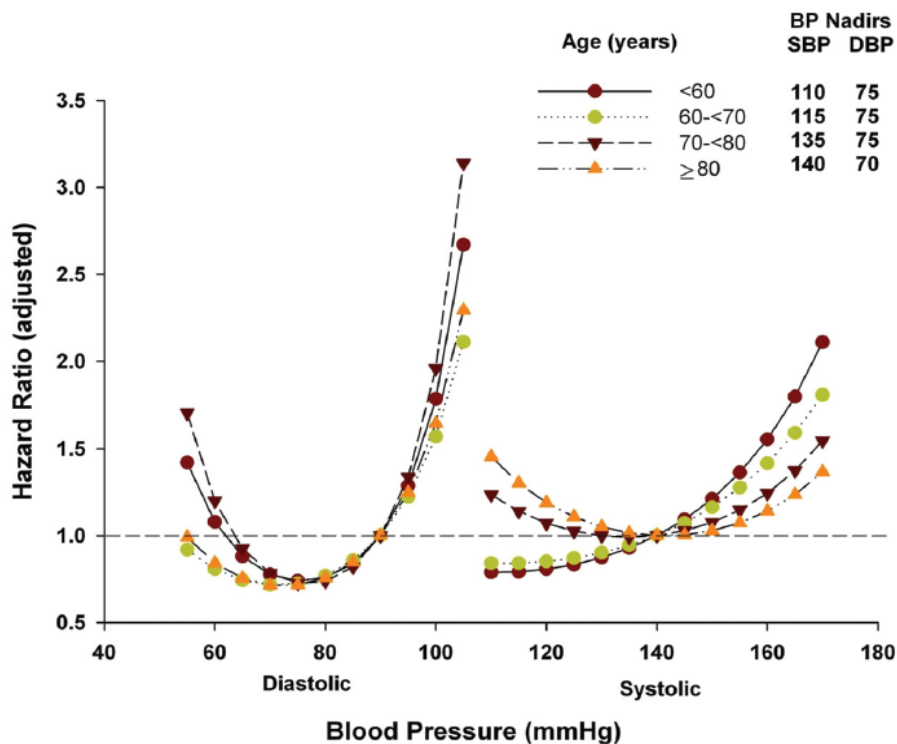


Figure 9. Risk of adverse outcomes by age and blood pressure. BP indicates blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; and SBP, systolic blood pressure. Reprinted from Denardo et al.¹³

Farmacotherapie van hypertensie bij ouderen

- Antihypertensiva met bewezen effect op klinische eindpunten:
 - Diuretica
 - Calciumantagonisten
 - ACE-remmers (bij kriebelhoest ARB's)
 - Bètablokkers
- Combineren heeft de voorkeur boven dosisverhoging:
 - effectiever
 - minder bijwerkingen
- Alle combinaties zijn mogelijk

Combinatietherapie in hypertensie trials

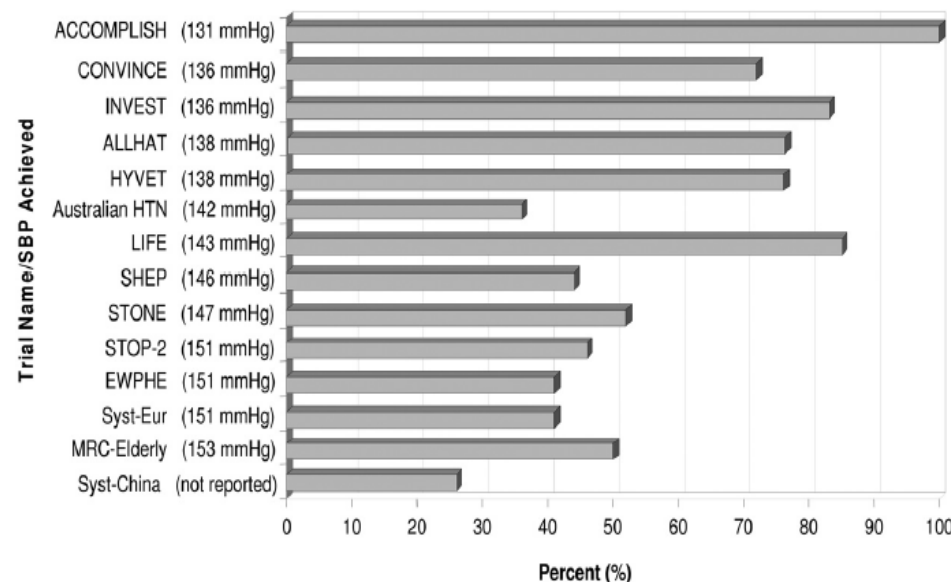


Figure 12. Percentage of people in outcomes trials of the elderly taking 2 or more antihypertensive medications. ACCOMPLISH⁸ indicates Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; ALLHAT,⁹ Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; Australian HTN,⁷¹⁸ Australian Hypertension Study; CONVINCE,⁷¹⁹ Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points Trial; EWPHE,¹² European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly; HYVET,⁴ Hypertension in the Very Elderly Trial; INVEST,⁵⁸⁴ International Verapamil-Trandolapril Study; LIFE,¹⁴ Losartan Intervention For Endpoint Trial; MRC-Elderly,¹⁵ Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults; SBP, systolic blood pressure; SHEP,¹⁶ Systolic Hypertension in the Elderly Program; STONE,¹⁷ Shanghai Trial of Hypertension in the Elderly; STOP-2,⁷²⁰ Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; Syst-China,¹⁹ Systolic Hypertension in China Trial; and Syst-Eur,²⁰ Systolic Hypertension in Europe Trial.

Farmacotherapie van hypertensie bij ouderen

- Algemeen:
 - start met thiazidediureticum of calciumantagonist
 - voeg ACE-remmer toe bij onvoldoende resultaat
- Orthostatische hypotensie:
 - géén reden om af te zien van behandeling
 - start met ACE-remmer
- ALTIJD: start low, go slow!

Farmacotherapie van hypertensie bij ouderen

Tabel 5. Stappenplan bij de behandeling van ongecompliceerde essentiële hypertensie bij niet-negroïde patiënten, ouder dan 50 jaar

Stap 1	thiazidediureticum of calciumantagonist
Stap 2*	voeg ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) toe, bij voorkeur in combinatietablet
Stap 3*	combineer thiazidediureticum, ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) en calciumantagonist
Stap 4*	overweeg therapieresistente hypertensie (zie paragraaf 4.2.3.1)

ACE = angiotensine converted enzyme; ARB = angiotensine receptorblokkeerder.

* Elke volgende stap is van toepassing indien de streefwaarde niet wordt bereikt.

Farmacotherapie van hypertensie bij ouderen

Tabel 6. Voorkeursmedicatie bij diverse specifieke kenmerken of condities

Kenmerk of conditie	Voorkeursmedicatie (separaat of in combinatie)
jonge leeftijd (< 50 jaar)	1. ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) 2. toevoegen bètablokker (als verdragen) 3. toevoegen diureticum of calciumantagonist
oudere leeftijd (> 70 jaar)	diureticum, calciumantagonist en/of ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB). Keuze op basis van comorbiditeit en comedatie
chronisch, stabiel hartfalen	1. ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) 2. toevoegen diureticum 3. toevoegen bètablokker
chronische nierschade (inclusief microalbuminurie)	ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB)
DM (zonder microalbuminurie)	1. thiazidediureticum 2. toevoegen ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB) 3. toevoegen calciumantagonist
atriumfibrilleren	bètablokker
astma/COPD	diureticum
negroïde afkomst	1. calciumantagonist of diureticum 2. calciumantagonist én diureticum

ACE = angiotensine converted enzyme; ARB = angiotensine receptorblokkeerder; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DM = diabetes mellitus.

Farmacotherapie van hypertensie bij ouderen

- Kalium en nierfunctie controle:
 - bij ACE-remmer (of ARB) en diureticum
 - iedere 2 weken bij start/wijziging
 - na 3 en 6 maanden bij bereiken onderhoudsdosering
 - daarna jaarlijks
- Nierfunctiedaling van 20% (tot min 30ml/min) is normaal
- Nierfunctie van 15-30ml/min: dosering halveren
- Nierfunctie ≤ 15 ml/min: staken ACE-remmer (of ARB)
- Hypokaliëmie: contra-indicatie voor thiazide-diuretica

Take home messages

- Systolische hypertensie door stijvere vaten bij ouderen
- Behandeling van hypertensie bij 80-plussers:
 - Bij systolische bloeddruk ≥ 160 mm Hg (ipv ≥ 140 mm Hg)
 - Target systolische bloeddruk niet lager dan 140mm Hg
 - Geen bètablokkers (behalve bij HF en AF)

Kennis tav effectiviteit en veiligheid bij kwetsbare ouderen ontbreekt

Vragen



Bloeddruk en mortaliteit; Observationeel onderzoek in de zeer ouden

Table 2. Relative Risk of Death Calculated Using Univariate and Multivariate Cox Proportional Hazards Models

Risk Factor	Univariate	Multivariate
	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	
Age		
85–89	1	1
90–94	1.10 (0.87–1.38)	1.24 (0.96–1.61)
≥95	1.21 (0.78–1.88)	1.44 (0.87–2.40)
Male	0.95 (0.76–1.18)	0.78 (0.60–1.01)
Education > 6 years	1.08 (0.77–1.50)	0.95 (0.66–1.34)
No alcohol use	0.64 (0.51–0.80)	0.82 (0.64–1.05)
Smoking	1.13 (0.65–1.96)	1.97 (1.09–3.52)
Fully independent	0.47 (0.38–0.57)	0.56 (0.42–0.76)
Cancer	1.49 (1.10–2.02)	1.42 (1.00–2.03)
Dementia	2.17 (1.80–2.62)	1.47 (1.15–1.88)
Stroke	2.26 (1.80–2.83)	1.80 (1.37–2.37)
Myocardial infarction	1.30 (1.01–1.68)	1.22 (0.91–1.64)
Arteriosclerosis	1.16 (0.85–1.58)	0.92 (0.63–1.33)
Hypertension	0.97 (0.79–1.19)	1.06 (0.83–1.34)
Congestive heart failure	1.56 (1.30–1.88)	1.23 (0.91–1.64)
Diabetes mellitus	1.34 (1.08–1.67)	1.27 (0.98–1.63)
Blood pressure, mmHg		
Systolic		
<140	1.52 (1.22–1.90)	1.35 (1.04–1.74)
140–159	1	1
≥160	0.85 (0.68–1.05)	0.97 (0.76–1.24)
Diastolic		
<80	1.18 (0.94–1.48)	1.11 (0.86–1.42)
80–89	1	1
≥90	0.81 (0.65–1.02)	0.75 (0.59–0.96)

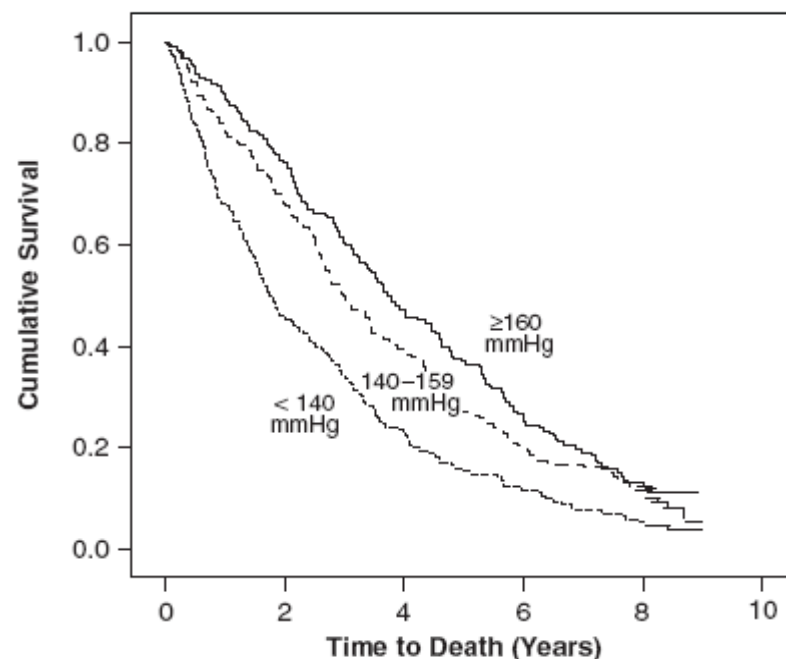


Figure 3. Systolic blood pressure and time to death analyzed using Kaplan-Meier life-table analysis.