

Intensieve versus standaard bloeddrukcontrole bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes

Referentie

The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van een intensieve (streefwaarde <120 mmHg) versus een standaard (streefwaarde <140 mmHg) behandeling van de systolische bloeddruk bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes mellitus?

Achtergrond

De Syst-Eur studie toonde bij 65-plussers duidelijk aan dat een behandeling van geïsoleerde systolische hypertensie tot een streefbloeddruk <150 mmHg belangrijke winst oplevert voor de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (1). Of een lagere streefwaarde van systolische bloeddruk (<120 mmHg) meer winst oplevert in een populatie met hoog cardiovasculair risico zonder diabetes mellitus, is nog onduidelijk.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 9 361 mannen en vrouwen (36% vrouwen) van 50 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd 67,9 (SD 9,4) jaar van wie 28,2% ≥ 75 jaar) met een systolische bloeddruk (SBD) tussen 130 en 180 mmHg (gemiddelde SBD van 139,7 (SD 15) mmHg en diastolische bloeddruk van 78 (SD 12) mmHg) en een verhoogd cardiovasculair risico (klinische of subklinische cardiovasculaire ziekte, chronische nierziekte met eGFR tussen 20 en 60 ml/min, tienjaarsrisico >15% op de Framingham-risicoscore, ≥75 jaar); ongeveer 31% van de deelnemers behoorde tot het zwarte ras; er was een gemiddelde inname van 1,8 (SD 1) antihypertensiva per deelnemer; ongeveer 9% nam geen antihypertensivum
- exclusiecriteria: aanbevolen antihypertensivum voor specifieke indicatie (zoals bèta-blokker post-myocardinfarct) nog niet opgestart, secundaire hypertensie, SBD <110 mmHg, proteïnurie ≥1 g/24u, diabetes mellitus, voorgeschiedenis van CVA of TIA, polycystische nierziekte, eGFR <20 ml/min, recente (<3 maanden) voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenis, ernstig hartfalen (ejectiefractie <35%), levensverwachting <3 jaar.

Onderzoeksopzet

Multicenter (102 centra), gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studie met twee parallele groepen:

- intensieve behandelingsgroep met streefwaarde voor SBD <120 mmHg; gedurende 3 maanden maandelijkse aanpassing van de medicatie tot SBD <120 mmHg
- standaardbehandelingsgroep met streefwaarde voor SBD <140 mmHg; gedurende 3 maanden maandelijkse aanpassing van de medicatie tot SBD tussen 135 en 139 mmHg
- de medicatie in het studieformulier (het thiazidediureticum chloortalidon als eerstelijnsmiddel, lisdiureticum in geval van ernstige nierinsufficiëntie, bèta-blokker in geval

van coronair hartlijden, bij voorkeur amlodipine als calciumantagonist, lisinopril en losartan als RAS-remmer) werd gratis aangeboden

- follow-up: driemaandelijks gestructureerd interview om zelfgerapporteerde cardiovasculaire gebeurtenissen op te sporen, aangevuld met het opvragen van dossiergegevens en ECG's.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van acuut myocardinfarct, acuut coronair syndroom, CVA, acuut hartfalen en cardiovasculaire sterfte
- secundaire uitkomstmaat: elk element van de samengestelde primaire uitkomstmaat, globale sterfte, samengestelde uitkomstmaat van de primaire uitkomstmaat en globale sterfte, vermindering van nierfunctie, ongewenste effecten
- intention to treat analyse.

Resultaten

- tijdens de mediane follow-up van 3,26 jaar was de gemiddelde systolische bloeddruk 121,5 mmHg in de intensieve behandelingsgroep en 134,6 mmHg in de standaardbehandelingsgroep
- de samengestelde primaire uitkomstmaat deed zich voor bij 243 (1,65% per jaar) patiënten in de intensieve behandelingsgroep en bij 319 (2,19% per jaar) patiënten in de standaardbehandelingsgroep; HR 0,75 met 95% BI van 0,64 tot 0,89 en $p < 0,001$
- in de intensieve behandelingsgroep zag men een daling in acuut hartfalen (HR 0,62 met 95% BI van 0,45 tot 0,84), cardiovasculaire sterfte (HR 0,57 met 95% BI van 0,38 tot 0,85), globale sterfte (HR 0,73 met 95% BI van 0,60 tot 0,90) en de samengestelde uitkomstmaat van de primaire uitkomstmaat en globale sterfte (HR 0,78 met 95% BI van 0,67 tot 0,90)
- in de subgroep van patiënten zonder verminderde nierfunctie bij inclusie zag men meer patiënten met een afname in eGFR van $>30\%$ tot <60 ml/min/1,73m² (HR 3,49 met 95% BI van 2,44 tot 5,10)
- statistisch significant meer gevallen van hypotensie (HR 1,70 met $p < 0,001$), syncope (HR 1,44 met $p = 0,003$), acuut nierfalen (HR 1,71 met $p < 0,001$), hyponatriëmie <130 mmol/l (HR 1,76 met $p < 0,001$) en hypokaliëmie $<3,0$ mmol/l (HR 1,50 met $p = 0,006$) deden zich voor in de intensieve behandelingsgroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met hoog cardiovasculair risico zonder diabetes mellitus een behandelingsstreefdoel voor systolische bloeddruk lager dan 120 mmHg versus lager dan 140 mmHg resulteert in significant minder fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen en globale sterfte maar wel gepaard gaat met meer ernstige ongewenste effecten.

Financiering van de studie

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute on Aging.

Belangenconflicten van de auteurs

2 farmaceutische firma's stelden medicatie ter beschikking voor het onderzoek. Eén auteur vermeldt belangen met een tiental firma's en één auteur werd vergoed door Academic Press.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het randomisatieproces van deze RCT wordt niet volledig beschreven. Er wordt wel vermeld dat er een stratificatie per centrum is uitgevoerd. De basiskarakteristieken verschilden statistisch niet significant tussen beide onderzoeksgroepen. De steekproefgrootte was voldoende groot om met een **power** van bijna 90% een verschil van 20% in de primaire samengestelde uitkomstmaat aan te tonen. De samengestelde uitkomstmaat is duidelijk in het protocol vastgelegd en bestaat uit componenten die

voor de patiënt even belangrijk zijn en waarvoor men met behandeling eenzelfde tendens van werkzaamheid kan verwachten (2,3). Het was niet mogelijk om de interventie en de follow-up blind uit te voeren. De toewijzing van de gebeurtenissen tijdens de follow-up gebeurde wel door een comité dat blind was voor de randomisatie. Men plande op voorhand subgroepanalyses naargelang aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte, chronische nierinsufficiëntie, geslacht, ras, leeftijd en initiële systolische bloeddruk.

Resultaten in perspectief

De gemiddelde cardiovasculaire Framingham-risicoscore bedroeg 20% wat wijst op patiënten met 'hoog risico'. Verder waren de basiskarakteristieken bij aanvang van de studie vrij heterogeen: slechts 20% van de deelnemers had een persoonlijke cardiovasculaire voorgeschiedenis, de gemiddelde systolische bloeddruk bedroeg bij 34% van de deelnemers minstens 145 mmHg, circa 13% rookte, 42% had een totaal cholesterol van minstens 190 mg/dl, de helft was obees (BMI >30), de helft nam aspirine en 45% een statine. Voor de Belgische huisarts gaat het dus om een herkenbare groep van hoogrisicopatiënten. Nochtans had deze hoogrisicogroep bij aanvang van de studie een gemiddelde systolische bloeddruk van 139,7 mmHg (= 'hoog normaal') en een diastolische bloeddruk van 78 mmHg (= 'normaal'). Een verhoogde bloeddruk is dus zeker niet de belangrijkste factor van het hoogrisicoprofiel van deze studiepopulatie.

Reeds in 2002 publiceerde Minerva over het resultaat van een cohortonderzoek (n=6 859) dat zocht naar het verband tussen een hoog normale bloeddruk en cardiovasculair risico na 10 jaar (4,5). Een medicamenteuze behandeling van deze hoog normale bloeddruk betekende een reductie van 10% tot 30% in relatief risico op hart- en vaatziekten. Met een NNT van 24 tot 102 voor 65-plussers twijfelden we echter aan het klinische belang van dit voordeel. In de hier beschreven interventiestudie bij hoogrisicopatiënten zonder diabetes met een gemiddelde leeftijd van 67,9 jaar bedroeg na 3,26 jaar de NNT 61 voor het samengestelde primaire eindpunt, 90 voor totale sterfte en 172 voor cardiovasculaire sterfte. Merkwaardig genoeg zijn deze resultaten bij hoogrisicopatiënten vergelijkbaar met de resultaten van de cohortstudie (4,5). De vraag is ook of de NNT van 61 behouden zal blijven bij een meer langdurige behandeling, ook al blijkt uit de Kaplan-Meier curve dat de hazard ratio voor het primaire eindpunt en de totale sterfte met de jaren toeneemt in het voordeel van de intensieve behandeling. We kunnen ons immers afvragen wat er zal gebeuren als de achteruitgang van de nierfunctie in de intensieve behandelingsgroep klinisch relevant wordt. In een eerdere duiding van Minerva waarschuwden we reeds voor het risico van lagere bloeddrukwaarden bij 70-plussers met hypertensie en chronische nierinsufficiëntie en besloten we dat de streefwaarde van 140/90 mmHg waarschijnlijk best behouden blijft (6,7). Tot slot moeten we ook rekening houden met de statistisch significante toename van hypotensie, syncope, hyponatriëmie en hypokaliëmie onder een intensieve bloeddrukbehandeling.

Besluit van Minerva

Alhoewel het verhoogde cardiovasculaire risico van deze studiepopulatie zonder diabetes mellitus waarschijnlijk in beperkte mate wordt bepaald door hypertensie, zien we toch een daling van de samengestelde uitkomstmaat bestaande uit cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en van de globale mortaliteit wanneer de streefwaarde voor systolische bloeddruk 120 mmHg in plaats van 140 mmHg bedraagt. Deze winst gaat echter gepaard met een toename van ongewenste effecten zoals acuut nierfalen, hypotensie, syncope en elektrolytstoornissen. Er is bijkomend onderzoek nodig om te bepalen voor welke patiëntengroepen de klinische kosten-batenbalans gunstig is.

Voor de praktijk

Naar aanleiding van een systematische review van de Cochrane Collaboration besloten we dat de streefbloeddruk voor een hypertensiebehandeling bij patiënten zonder diabetes of nierziekte 140/90 mmHg bedraagt (8,9). Ook de herziene aanbeveling hypertensie van Domus Medica vermeldt deze waarde (10). Het recente consensusrapport over 'het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie' beveelt op basis van observationele studies (waarin niets gezegd wordt over de

diastolische bloeddruk) aan om bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren een systolische bloeddruk tussen 130 en 140 mmHg na te streven (GRADE C) (11).

De herziene aanbeveling ‘Hypertensie’ vermeldt dat hoogrisicopatiënten behandeld moeten worden tot de streefwaarde van 140/90 mmHg bereikt is. Hiertoe kan naast een niet-medicamenteuze aanpak (dieet, bewegen, niet roken) snel gestart worden met antihypertensiva (10). De hier besproken studie bij hoogrisicopatiënten met een normale diastolische en hoognormale tot matig verhoogde systolische bloeddruk toont een daling van de samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en globale mortaliteit, wanneer de streefwaarde voor systolische bloeddruk 120 mmHg in plaats van 140 mmHg bedraagt. Maar, deze winst gaat ten koste van een grotere kans op de ontwikkeling van nierinsufficiëntie. Dit dilemma moet overwogen met de patiënt besproken worden. Een globale aanpak van alle risicofactoren (roken, sedentaire leefstijl, overgewicht, LDL-cholesterol, hypertensie) moet steeds op de voorgrond staan.

Referenties

1. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6
2. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
3. Lim E, Brown A, Helmy A, et al. Composite outcomes in cardiovascular research: a survey of randomized trials. *Ann Intern Med* 2008;149:612-7.
4. De Cort P. Is hoog normale bloeddruk een cardiovasculair risico? *Minerva* 2002;31(5):267-8.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7. DOI: 10.1056/NEJMoa003417
6. De Cort P. Streefbloeddruk bij chronische nierinsufficiëntie. *Minerva bondig* 25/4/2014.
7. Kovesdy CF, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in V.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:233-42. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00004
8. De Cort P. Streefbloeddruk voor hypertensiebehandeling. *Minerva* 2010;9(2):22.
9. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2
10. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herziene aanbeveling. *Domus Medica* 2009. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61. Opvolg rapport 2013.
11. RIZIV. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie. Consensusvergadering van 5-11-2015. Juryrapport – Lange tekst.