

Is een medicamenteuze bloeddrukbehandeling effectief na TIA of CVA?

Referentie

Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Voorkomt een medicamenteuze bloeddrukbehandeling cardiovasculaire gebeurtenissen en dementie wanneer ze wordt opgestart na TIA of CVA ?

Achtergrond

De resultaten van de SPRINT-studie, uitgevoerd bij hoogrisicopatiënten (slechts 20% van hen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis), suggereerde een bloeddrukbehandeling met streefwaarde <120 mmHg systolische bloeddruk voor de (secundaire) preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten zonder diabetes, maar dit ten koste van meer ongewenste effecten, zoals acuut nierfalen (1,2). Dat werd later gerelativeerd door een andere belangrijke studie met gelijkaardige onderzoekspopulatie waarbij een systolische bloeddruk <120 mmHg of >140 mmHg tot meer cardiovasculaire eindpunten leidde (3,4). Wat de diastolische bloeddruk betrof, was een streefwaarde tussen 70 en 80 mmHg voordelig voor alle uitkomsten, behalve voor CVA-preventie waarbij men met een diastolische bloeddruk <70 mmHg betere resultaten noteerde (3,4). Het blijft dus moeilijk om streefwaarden van bloeddrukbehandeling na het doormaken van een cardiovasculaire gebeurtenis zoals een TIA of CVA te bepalen. Nochtans vertonen patiënten na het doormaken van een TIA of CVA een verhoogde recidiefkans (5,6) en tevens een hoger risico van andere cardiovasculaire gebeurtenissen (7). Anderzijds bestaat er ook de vrees voor een verhoogd risico van recidief en van dementie door een daling van de cerebrale perfusie wanneer de bloeddruk verlaagd wordt (8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van RCT's

Geraadpleegde bronnen

- studieregisters van de Cochrane Stroke Group en de Cochrane Hypertension Group, de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE Ovid, Embase Ovid, ClinicalTrials.gov, ISRCTN Registry, Stroke Trials Registry, Trials Central en WHO International Clinical Trials Registry Platform Portal
- referentielijsten van gevonden relevante artikels.

Geselecteerde studies

- 11 RCT's die een medicamenteuze bloeddrukbehandeling vergeleken met placebo (N=5) of geen behandeling (N=3) of die een intensieve bloeddrukverlagende behandeling (streefwaarde <130/85 mmHg) vergeleken met een standaardbehandeling (N=3); gestart minstens 48 uur na het doormaken van een TIA of CVA (5 studies includeerden tot een maximumperiode van 3 weken (N=1), 3 maanden (N=2), 1 jaar (N=1) en 5 jaar (N=1) na doormaken van een TIA of CVA; 3 studies includeerden vanaf een minimumperiode van 2 weken (N=1), 4 weken (N=1) en 1 jaar (N=1) na doormaken van een TIA of CVA)

- mediane follow-up van de studies varieerde van 12 tot 47 maanden
- in de verschillende studies gebruikte men als antihypertensivum een ACE-inhibitor (N=2), een sartaan (N=1), een thiazide (N=3), een bèta-blokker (N=2), een calciumantagonist (N=1), oudere centraal werkende middelen (N=2), combinaties van geneesmiddelen (N=3).

Bestudeerde populatie

- 38 742 volwassen patiënten (gemiddelde leeftijd varieerde van 59 tot 74 jaar (in 1 studie onbekend)) met een TIA of een ischemisch of hemorragisch (intracerebraal) CVA, al dan niet met een verhoogde bloeddruk of andere co-morbiditeit
- slechts 1 studie vond plaats in de eerste lijn.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: fataal of niet-fataal CVA-recidief
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot CVA-recidief; samengesteld eindpunt van niet-fataal CVA, niet-fataal myocardinfarct en overlijden door vaatziekte; myocardinfarct; overlijden door vaatziekte; globale mortaliteit; dementie; ischemisch CVA; hemorragisch CVA
- gebruik van de **intention-to-treat**-gegevens van de verschillende studies
- subgroepanalyses, onder andere naargelang de gebruikte medicamenteuze behandeling
- sensitiviteitsanalyses, onder andere rekening houdend met de bereikte systolische bloeddruk.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat:
 - een medicamenteuze bloeddrukbehandeling leidde in vergelijking met placebo of geen behandeling tot een daling van het aantal CVA-recidieven (RR 0,81 (95% BI van 0,70 tot 0,93; $p=0,003$; $I^2=61\%$); N=8, n=35 110; GRADE matig
 - in een subgroepanalyse zag men alleen met ACE-inhibitoren en diuretica (en niet met sartanen, bèta-blokkers of calciumantagonisten) een statistisch significante daling van het aantal CVA-recidieven
 - in een andere subgroepanalyse met slechts 3 RCT's bleek dat alleen patiënten met een systolische bloeddruk van >160 mmHg en tussen 140 en 160 mmHg bij de start van de behandeling een statistisch significant voordeel hadden; bij een initiële systolische bloeddruk tussen 120 en 140 mmHg en <120 mmHg zag men geen statistisch significant verschil
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - met een medicamenteuze bloeddrukbehandeling zag men geen verschil in tijd tot CVA-recidief ($I^2=80\%$; N=3, n=26 889; GRADE hoog), noch in een samengesteld eindpunt van niet-fataal CVA, niet-fataal myocardinfarct en overlijden door vaatziekte ($I^2=75\%$; N=4, n=28 630; GRADE hoog), noch in myocardinfarct ($I^2=38\%$; N=6, n=34 747; GRADE hoog), noch in globale mortaliteit ($I^2=0,0\%$; N=8, n=35 110; GRADE matig), noch in dementie ($I^2=0,0\%$; N=2, n=6 671; GRADE hoog), maar wel in overlijden door vaatziekte (RR 0,85 (95% BI van 0,76 tot 0,95; $p=0,005$, $I^2=14\%$); N=6, n=34 747; GRADE hoog)
 - in twee subgroepanalyses bij de samengestelde uitkomstmaat kon men geen verschil in aantal recidieven van hemorragisch ($I^2=76\%$; N=2, n=26 437) noch van ischemisch CVA ($I^2=67\%$; N=3, n=26 701) vaststellen
- met een intensieve versus een standaard bloeddrukbehandeling kon geen verschil in de primaire uitkomstmaat (N=3; n=3 632), noch in secundaire uitkomstmaten vastgesteld worden.

Besluit van de auteurs

De onderzoekers van deze studie besluiten dat een medicamenteuze bloeddrukbehandeling nut heeft om CVA-recidieven bij patiënten na een TIA of een CVA te voorkomen. De huidige evidentie is in de eerste plaats gebaseerd op studies met ACE-inhibitoren of een diureticum. Op basis van de huidige evidentie

kunnen we niets definitief besluiten over een optimale streefwaarde voor systolische bloeddruk na en CVA of een TIA.

Financiering van de studie

Geen financiering van de studie vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten bekend.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review van de Cochrane Collaboration deden een uitgebreide zoekactie. Ze zochten in veel verschillende databanken en sloten artikels in andere talen dan het Engels niet uit. Van de initieel 27 270 gevonden publicaties weerhield men uiteindelijk 11 RCT's. De selectie van de literatuur, de extractie van de gegevens en de beoordeling van het risico van bias gebeurden door twee onafhankelijke auteurs, die bij tegenspraak de steun van een derde auteur kregen. De methodologische kwaliteit werd volgens het Handbook van de Cochrane Collaboration beoordeeld. Zeven studies hadden voor geen enkel item een hoog risico van bias. Twee studies vermeldden geen methode voor blinding en hadden dus een hoog risico van performance en detection bias. Een van deze studies (de oudste) had bovendien slechts één onderzoeker en definieerde onvoldoende de primaire uitkomstmaat. Alle studies voerden een intention-to-treat-analyse uit. Eén studie had geen verklaring voor het hoge percentage studieuitval wat leidde tot een hoog risico van **attrition bias**. In de subgroepanalyses van deze studie zag men bovendien incongruentie in het aantal deelnemers per studiearm en het aantal uitkomsten. In één studie was het risico van **rapporteringsbias** hoog. Er was een belangrijke klinische heterogeniteit tussen de RCT's, vooral veroorzaakt door de verschillen in ras, leeftijd, graad van hypertensie, duur van follow-up, medicatieschema's en startmoment van de medicamenteuze behandeling.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Een meta-analyse met 8 RCT's toonde een statistisch significante daling van het aantal CVA-recidieven wanneer men bij patiënten na het doormaken van een TIA of CVA een medicamenteuze bloeddrukbehandeling opstartte. Een **sensitiviteitsanalyse** met 5 studies van hoge methodologische kwaliteit kon het effect op deze primaire uitkomstmaat echter niet bevestigen (RR 0,86 met 95% BI van 0,75 tot 1,00). Er kon geen statistisch significant effect aangetoond worden bij patiënten met een initiële bloeddruk <120 mmHg (RR 1,01 met 95% BI van 0,47 tot 2,19) en een initiële bloeddruk tussen 120 en 140 mmHg (RR 0,86 met 95% BI tussen 0,67 en 1,12). Het ging hier echter wel om een subgroepanalyse met een beperkt aantal patiënten (respectievelijk n=350 en n=1 787). Een andere subgroepanalyse toonde een statistisch significant effect met ACE-inhibitoren en diuretica, maar niet met sartanen, bèta-blokkers en calciumantagonisten. Voor calciumantagonisten kan dat mogelijks wel het gevolg zijn van een tekort aan power (n=267). Er kon geen statistisch significante daling van het risico van dementie aangetoond worden. Dit resultaat werd vooral bepaald door één studie met een follow-up van slechts 4 jaar (9).

Zes van de 8 gecontroleerde studies met placebo of geen behandeling dateren van voor 2000, toen deze studies nog ethisch verantwoord waren. Dat maakt enerzijds extrapolatie naar de huidige zorgcontext moeilijk. Anderzijds bieden ze ons wel de mogelijkheid om het netto-effect van bloeddrukbehandeling op het cardiovasculaire risico correct in te schatten, omdat bijkomende bewezen gunstige effecten van voeding, rookstop, beweging, antiaggregantia en statines nog niet bekend en/of nog niet massaal toegepast werden. De geïncludeerde studies vermelden trouwens niets over het gebruik van deze bijkomende behandelingen, wat de reviewers belet om hiervoor te corrigeren. De 3 studies die het effect van de intensiteit van bloeddrukdaling onderzoeken, zijn van recente datum en daarom niet langer placebogecontroleerd. Van deze studies weten we evenmin iets over eventuele bijkomende behandelingen. Merken we hierbij op dat een intensievere behandeling (met streefwaarde voor systolische bloeddruk lager dan 125 tot 130 mmHg) noch voor CVA-recidief noch voor andere

cardiovasculaire eindpunten een significante risicovermindering ten opzichte van een standaardbehandeling (met streefwaarde voor systolische bloeddruk lager dan 140 mmHg) opleverde. Ook de extrapoleerbaarheid van de resultaten van deze systematische review naar de eerste lijn is moeilijk. Slechts één studie vond plaats bij Engelse huisartsen. Volgens de onderzoekers kon men veel eerstelijnsstudies met dezelfde onderzoeksvraag als de systematische review niet includeren omdat ze deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA of TIA niet apart analyseerden. Zo werd bijvoorbeeld de TRANSCEND-studie (3,4) in deze systematische review uitgesloten, ondanks het feit dat 1 302 (van de totale 5 810) patiënten een voorgeschiedenis van ischemisch CVA hadden. De reden voor exclusie was dat de uitkomsten van deze patiënten samen geanalyseerd werden met deze van patiënten die een andere cardiovasculaire voorgeschiedenis hadden.

De resultaten van deze meta-analyse komen goed overeen met een eerdere systematische review (10). Men selecteerde toen 8 studies (n=37 737), waarvan er 6 ook in de huidige systematische review van de Cochrane Collaboration zijn opgenomen. Ook hier zag men met een medicamenteuze bloeddrukbehandeling na een TIA of een CVA een statistisch significante vermindering van CVA-recidieven (OR 0,71 met 95% BI van 0,59 tot 0,86) maar ook voor de som van cardiovasculaire gebeurtenissen (OR 0,69 met 95% BI van 0,57 tot 0,85). Er was geen effect op het risico van myocardinfarct en globale sterfte, terwijl men in de huidige systematische review wel een statistisch significante daling van de vasculaire sterfte constateerde.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat een medicamenteuze bloeddrukbehandeling na het doormaken van een TIA of CVA de kans op CVA-recidief en op vasculaire sterfte reduceert. Uit subgroepanalyses blijkt dat het effect enkel statistisch significant is bij patiënten met een hogere initiële systolische bloeddruk (>140 mmHg) en wanneer gekozen wordt voor een diureticum of een ACE-inhibitor. Het nut en de veiligheid van een intensieve bloeddrukbehandeling (met streefwaarde voor systolische bloeddruk lager dan 125 tot 130 mmHg) kan niet aangetoond worden.

Voor de praktijk

De NHG-Standaard Beroerte en cardiovasculair risicomanagement raadt aan om na een TIA of CVA de bloeddruk medicamenteus te behandelen, ook wanneer de systolische bloeddruk ≤ 140 mmHg bedraagt (11,12). Ook de Duodecim-richtlijn onderstreept dat een medicamenteuze bloeddrukbehandeling met streefwaarde $< 140/80$ mmHg (in het bijzonder met ACE-remmers en sartanen), ook bij normotensieven, effectief is om in geval van secundaire preventie TIA of CVA te voorkomen (13,14). De Domus Medica-richtlijn Globaal cardiovasculair risicobeheer vermeldt als secundaire preventie een strikte tensieregeling (BD $< 140/90$) met als eerste stap een thiazidediureticum (graad van bewijskracht 1) (15). Een standaardbloeddrukbehandeling wordt in de Domus Medica-richtlijn Hypertensie aanbevolen bij hypertensiepatiënten post CVA/TIA (GRADE 2B) (16). De huidige systematische review van de Cochrane Collaboration bevestigt het voordeel van een medicamenteuze bloeddrukbehandeling om CVA-recidieven na het doormaken van een TIA of CVA te voorkomen. Een effect is duidelijk aangetoond wanneer de initiële bloeddruk hoger is dan 140 mmHg en wanneer gekozen wordt voor een diureticum of een ACE-inhibitor als antihypertensivum.

Referenties zie website