

Streefwaarde voor systolische bloeddruk verlagen naar 120 mmHg bij patiënten met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico en met of zonder diabetes of beroerte in de voorgeschiedenis?

Referentie

Liu J, Li Y, Ge J, et al, ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mmHg versus less than 140 mmHg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404:245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01028-6

Duiding

Paul De Cort, em.
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een rigoureuze bloeddrukbehandeling met een streefwaarde voor systolische bloeddruk <120 mmHg ten opzichte van een standaard behandeling met een streefwaarde <140 mmHg bij patiënten met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico en met of zonder diabetes of beroerte in de voorgeschiedenis?

Achtergrond

De standaard streefwaarde voor de behandeling van hypertensie voor wat betreft de systolische bloeddruk (SBD) is vastgesteld op <140 mmHg. Tegenstrijdige resultaten van recente studies openden echter de discussie of een streefwaarde <120 mmHg niet beter zou zijn voor oudere patiënten met een hoog cardiovasculair risico, al dan niet in combinatie met diabetes of een doorgemaakt CVA of TIA. De resultaten van een RCT, de SPRINT-studie, toonden aan dat een lagere streefwaarde bij hypertensiepatiënten met een hoog cardiovasculair risico maar zonder diabetes of voorgeschiedenis van CVA gunstig is (1,2). De RESPECT-studie onderzocht lagere streefwaarden bij patiënten met een CVA in de voorgeschiedenis en de ACCORD-studie bij patiënten met diabetes (3,4). Beiden konden geen significante voordelen aantonen van een intensievere behandeling. Ook twee systematische reviews die een intensieve bloeddrukbehandeling met streefwaarde <130 mmHg onderzochten respectievelijk na een doorgemaakt CVA of TIA en bij patiënten met diabetes konden het nut en de veiligheid ervan niet aantonen (5-8). De hier besproken studie poogt meer duidelijkheid te brengen in deze tegenstrijdige resultaten (9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 16 329 potentiële deelnemers op 116 locaties (103 ziekenhuizen en 13 medische centra) in China van september 2019 tot juli 2020
- inclusiecriteria:
 - leeftijd minstens 50 jaar
 - systolische bloeddruk (SBD) 130 tot 180 mmHg al dan niet onder behandeling met 1 antihypertensivum of 130 tot 170 mmHg onder behandeling met maximaal 2 antihypertensiva of 130 tot 160 mmHg onder behandeling met maximaal 3 antihypertensiva of 130 tot 150 mmHg onder behandeling met maximaal 4 antihypertensiva
 - hoog cardiovasculair risico door de aanwezigheid van een cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis (coronair, CVA, carotischirurgie, perifeer arterieel vaatlijden,

behandeld abdominaal aneurysma) of de aanwezigheid van minstens 2 cardiovasculaire risicofactoren (diabetes, dyslipidemie, roken, mannen ≥ 60 jaar en vrouwen ≥ 65 jaar)

- exclusiecriteria:
 - secundaire hypertensie
 - symptomatisch hartfalen of gedocumenteerde linkerventrieklejectiefractie $< 35\%$ gedurende de laatste 6 maanden
 - orthostatische hypotensie (systolische bloeddruk ≤ 110 mmHg na 1 minuut rechtstaan
 - myocardinfarct, CVA, coronaire of perifere revascularisatie, carotisstenosing en herstel abdominaal aneurysma in de voorbije 3 maanden of geplande coronaire revascularisatie in de komende 6 maanden
 - eGFR < 45 ml/min
 - proteïnurie $\geq 2+$ in de voorbije 6 maanden
 - gebruik van antihypertensiva voor een andere indicatie (zoals bètablokkers voor myocardinfarct)
 - levensverwachting < 3 jaar
 - te verwachten problemen met therapietrouw en follow-up door alcohol-of middelenmisbruik in het voorbije jaar of cognitieve achteruitgang
- uiteindelijke inclusie van 11 255 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 64,6 (SD 7,1) jaar, waarvan 41,3% vrouwen, met hypertensie sinds mediaan 10 (IQR 5-18) jaar, met een gemiddelde BMI van 26,3 (SD 3,3) kg/m²; 38,7% had diabetes, 28,9% een coronaire hartziekte en 26,9% een voorgeschiedenis van CVA; 43% gebruikte aspirine; de systolische bloeddruk bij de start van de studie bedroeg gemiddeld 146,8 (SD 10,5) mmHg in de intensief behandelde studiegroep en 147,0 (10,7) mmHg in de standaard behandelde groep.

Studieopzet

Open-label RCT met geblindeerde effectbeoordelaars met twee groepen:

- opvolging met intensieve systolische bloeddrukcontrole (streefwaarde < 120 mmHg) (n= 5624)
- opvolging met standaard systolische bloeddrukcontrole (streefwaarde < 140 mmHg) (n=5631)
- tijdens elk bezoek (maandelijks tijdens de eerste 3 maanden en vervolgens om de 3 maanden) werd in beide groepen de bloeddruk in de consultatieruimte door een getrainde onderzoeker driemaal gemeten met een elektronisch meettoestel (na minstens 5 minuten rust en met telkens 1 minuut tussentijd bij een ontspannen zittende deelnemer); vervolgens werd de bloeddrukmedicatie aangepast op basis van het gemiddelde van deze drie metingen; men had de keuze uit telkens 2 antihypertensiva uit de 5 geneesmiddelenklassen (thiaziden, bètablokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van alle majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, CVA, coronaire of niet-coronaire revascularisatie, cardiovasculaire sterfte, hospitalisatie of spoedeisende zorg voor hartfalen)
- secundaire uitkomstmaat: alle componenten van het primaire eindpunt afzonderlijk, totale sterfte, samengesteld eindpunt van nierfalen (terminaal nierfalen, aanhoudende afname van $\geq 40\%$ eGFR ten opzichte van de start van de studie of eGFR < 10 mL/min, sterfte door nierfalen)
- intention-to-treat analyse.

Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 3,4 (IQR 3,0 tot 3,4) jaar; 162 deelnemers onderbraken de interventie en 6 deelnemers raakten verloren tijdens de follow-up
- de intensieve behandelgroep behaalde een systolische bloeddruk van 120 mmHg na 9 maanden en de standaard behandelgroep behaalde een systolische bloeddruk van 135 mmHg na 2 maanden
- voor de primaire uitkomstmaat: 547 (9,7%) deelnemers in de intensieve behandelgroep versus 623 (11,1%) deelnemers in de standaard behandelgroep bereikten het primaire eindpunt (HR

0,88 met 95% BI van 0,78 tot 0,99; $p=0,028$); geen statistisch significant verschil zag men in de subgroep van deelnemers met diabetes (onafhankelijk van de duur ervan) en bij deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA

- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - minder sterfte en cardiovasculaire sterfte in de intensieve behandelgroep dan in de standaard behandelgroep; respectievelijk HR 0,79 met 95% BI van 0,64 tot 0,97 ($p=0,025$) en HR 0,61 met 95% BI van 0,44 tot 0,84 ($p=0,0027$)
 - tussen beide groepen was er geen statistisch significant verschil in myocardinfarct, CVA, hartfalen en coronaire en niet-coronaire revascularisatie
 - meer aanhoudende daling van $eGFR \geq 40\%$ ten opzichte van de beginwaarde in de intensieve behandelgroep dan in de standaard behandelgroep (3% versus 1,8% met HR 1,70 (95% BI 1,33 tot 2,17); geen statistisch significant verschil voor andere componenten van het samengestelde eindpunt voor nierfalen
 - meer ernstige syncopes in de intensieve behandelgroep dan in de standaard behandelgroep (24 versus 8; HR 3,00 met 95% BI van 1,35 tot 6,68); geen statistisch significant verschil voor andere ongewenste effecten zoals hypotensie, ernstige elektrolytstoornissen, letsels na vallen of acuut nierfalen.

Besluit van de auteurs

Patiënten met hypertensie en een verhoogd cardiovasculair risico hebben met een intensieve systolische bloeddrukbehandeling met een streefwaarde systolische bloeddruk <120 mmHg in plaats van een standaardbehandeling met een streefwaarde systolische bloeddruk <140 mmHg een verlaagd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen zonder verhoogd risico van ongewenste effecten, onafgezien de aanwezigheid van diabetes of een voorgeschiedenis van CVA.

Financiering van de studie

Chinese ministerie van wetenschappen en technologie en Fuwai Hospital.

Belangenconflicten van de auteurs

De hoofdauteur ontving financiering van Servier voor wetenschappelijk onderzoek en voordrachten. De andere auteurs ontvingen geen enkele financiering.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een open-label RCT waarbij men de lokale onderzoekers en de deelnemers niet kon blinderen wegens de aard van de interventie. De personen die betrokken waren bij de toewijzing van de gebeurtenissen en de statistici waren echter wel geblindeerd. De rekrutering van deelnemers gebeurde aan de hand van medische dossiers en lokale advertenties. Het is niet duidelijk in hoeverre dit aselekt gebeurde waardoor rekruteringsbias niet uitgesloten is. Men berekende dat er 10 300 deelnemers nodig waren om een verschil van 20% voor de samengestelde primaire uitkomstmaat met een power van 90% aan te tonen. Hierbij werd rekening gehouden met een incidentiecijfer van 3,4% gedurende 3 jaar in de standaard behandelgroep en een verlies van follow-up van 2%/jaar.

Gezien de basiskenmerken van de twee deelnemende onderzoeksgroepen gelijkaardig zijn, kan men besluiten dat er geen allocatiebias is ontstaan bij de randomisatie. De uitgebreide in- en exclusiecriteria worden volledig beschreven in het supplement bij het artikel. Zo hield men bij het inclusie criterium ‘hypertensie’ ook rekening met het aantal antihypertensiva iemand gebruikte. Alhoewel er geen poging is gedaan om de therapietrouw te objectiveren (bijvoorbeeld door het aantal pillen te tellen met elektronische pillendoosjes) laat een snel en blijvend bereiken van de streefbloeddruk in beide onderzoeksgroepen toe om een goede therapietrouw te veronderstellen. Sensitiviteitsanalyses die rekening hielden met andere oorzaken van overlijden veranderden niets aan de resultaten van de primaire uitkomstmaat.

Bespreking van de resultaten

In de intensief behandelde groep zag men een statistisch significante daling met 12% (HR 0,88 met 95% BI van 0,78 tot 0,99) van de samengestelde primaire uitkomstmaat. Deze daling was echter kleiner dan de 20% waarvan men uitging bij de powerberekening. Behalve voor cardiovasculaire sterfte kon men voor de andere componenten van deze samengestelde uitkomstmaat geen verschil tussen beide groepen aantonen. Opvallend is ook dat men in een subgroepanalyse geen statistisch significant verschil zag in primaire uitkomstmaat (HR 0,99 met 95% BI van 0,77 tot 1,08) bij diabetici en bij personen met een TIA of CVA in de voorgeschiedenis (HR 0,88 met 95% BI van 0,72 tot 1,07). Mogelijk hebben deze bevindingen te maken met een tekort aan power. Verder onderzoek met een grotere groep deelnemers over een langere termijn opgevolgd moet hierover uitsluitsel geven. Een langere follow-up is tevens noodzakelijk daar men meer afname van de nierfunctie en meer ernstige syncopes zag in de intensief behandelde groep. Ook zag men geen verschil in ernstige elektrolytstoornissen maar wel meer gevallen van natriumtekort <130 mmol/l (HR 1,54 met 95% BI van 1,11 tot 2,14) in de intensief behandelde groep. Het blijft dan ook de vraag of een NNT van 75 patiënten om een primaire uitkomst of van 148 patiënten om een cardiovasculair overlijden over 3 jaar te vermijden in balans is met de ongewenste effecten op lange termijn.

De procedure van de bloeddrukmeting is beschreven maar niet accuraat genoeg (wie meet, arts of medewerker? Welke manchetsgrootte? Op welk tijdstip van de dag? Aan welke arm?). De grote verdienste van deze conventionele meetmethode is echter wel de extrapoleerbaarheid naar de courante medische praktijk in het ziekenhuis of in de eerstelijnspraktijk. Men moet er wel rekening mee houden dat de bloeddrukwaarden op deze manier bekomen gemiddeld hoger zullen zijn dan deze bekomen door middel van zelfmetingen of ambulante monitoring (10,11), zoals in de SPRINT-studie. Daar gebeurde de bloeddrukmeting automatisch en repetitief (gemiddelde van 3 metingen met 1 minuut tussenpauze) door middel van een elektronische sphygmomanometer in een rustige plaats zonder aanwezigheid van een waarnemer. Een andere studie toonde aan dat bij het meten met een conventionele methode de systolische bloeddrukken 12,7 mmHg hoger liggen (12). Verder is er twijfel of de resultaten van deze Chinese RCT geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Belgische situatie omdat Chinezen meer zout gebruiken in de voeding, een hogere incidentie van beroerte kennen en een andere volgorde hanteren voor de keuze van antihypertensiva (minder diuretica) (13).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement (herzien september 2024) zegt: ‘Streef bij personen ≤ 70 jaar met hypertensie en een hoger risico van hart- en vaatziekten door bijvoorbeeld een comorbiditeit als chronische nierschade of diabetes mellitus, naar een systolische bloeddruk tot <130 mmHg’ (14). De Europese richtlijnen (herziening 2024) raden aan om na een ischemisch CVA of TIA een streefwaarde tussen 120 en 129 mmHg te hanteren, alsook bij personen met diabetes mellitus/en/of chronisch nierlijden (15).

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde open-label RCT bij een grote studiepoppulatie in China toont aan dat het intensifiëren van de hypertensiebehandeling naar een streefwaarde van <120 mmHg systolische bloeddruk bij personen met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico statistisch significant winst oplevert op vlak van de preventie van een samengesteld eindpunt bestaande uit myocardinfarct, CVA, coronaire of niet-coronaire revascularisatie, cardiovasculaire sterfte, hospitalisatie en spoedeisende zorg voor hartfalen. De daling is echter lager dan verwacht en door een tekort aan power kunnen we geen uitspraken doen over het effect op de afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat en evenmin over de incidentie van (ernstige) ongewenste effecten op lange termijn. Verder onderzoek is dus zeker nodig om de voor- en nadelen van een verlaagde streefwaarde nauwkeuriger tegenover elkaar af te wegen.

Referenties

1. 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
2. De Cort P. Intensieve versus standaard bloeddrukcontrole bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes. *Minerva* 2016;15(10):250-3.
3. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke : a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol.*2019;76:1309-18. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2167
4. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286
5. De Cort P. Is een medicamenteuze bloeddrukbehandeling effectief na TIA of CVA? *Minerva* 2019;18(4):44-7.
6. 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
7. Brunström M, Carlberg B, Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352: i717. DOI: 10.1136/bmj.i717
8. De Cort P. Wat is de streefwaarde voor bloeddrukbehandeling bij patiënten met diabetes mellitus? *Minerva Duiding* 17/03/2017.
9. Liu J, Li Y, Ge J, et al, ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mmHg versus less than 140 mmHg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404:245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01028-6
10. De Cort P. Geautomatiseerde repetitieve bloeddrukmetingen: een interessante methode. *Minerva Analyse* 1/07/2020.
11. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patient with possible hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;179:351-62. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.6551
12. Agarwal R. Implications of blood pressure measurement technique for implementation of systolic blood pressure intervention trial (SPLINT). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004536. DOI: 10.1161/JAHA.116.004536
13. Du S, Wang H, Zhang B, Popkin BM. Dietary potassium intake remains low and sodium intake remains high, and most sodium is derived from home food preparation for Chinese adults. *J Nutr* 2020;150:1230-9. DOI: 10.1093/jn/nxz332
14. Cardiovasculair risicomangement. NHG-Standaard. (M84) Gepubliceerd: juni 2019. Laatste aanpassing: September 2024.
15. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45: 3912-4018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178