

Ondanks enkele nieuwe publicaties blijft onderbouwing uit gerandomiseerde studies voor lagere streefwaarden bij antihypertensieve behandeling onvoldoende

De voorbije jaren scherpten de Amerikaanse en Europese verenigingen van cardiologen in hun hypertensierichtlijnen de streefwaarden bij behandeling aan. We wezen er in onze commentaren op deze richtlijnen op dat deze lagere streefwaarden niet op voldoende evidentie gebaseerd waren. Twee in het najaar van 2020 geüpdatete Cochrane Reviews bevestigen dat er onvoldoende evidentie is uit gerandomiseerde studies voor een meerwaarde van intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde < 135/85 mmHg of lager) ten opzichte van minder intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde < 140/90 mmHg), zowel in de algemene populatie van patiënten met hypertensie als bij patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden. Beide reviews tonen beperkte voordelen op vlak van cardiovasculaire morbiditeit, maar de verschillen waren niet op alle eindpunten statistisch significant en er was geen winst in termen van cardiovasculaire en totale mortaliteit.

Twee studies, gepubliceerd in de loop van 2021, lijken op het eerste zicht bijkomende evidentie te leveren om lagere bloeddrukstreefwaarden te onderbouwen: een meta-analyse van de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* en de Chinese gerandomiseerde STEP-studie. Bij nader inzien is dit echter niet het geval en kunnen ook deze publicaties onvoldoende bijkomende evidentie leveren om strengere bloeddrukstreefwaarden te onderbouwen.

Voor sommige subgroepen is er mogelijk wel een voordeel voor intensieve bloeddrukverlaging, maar verder onderzoek is noodzakelijk om deze subgroepen af te lijnen.

De grote Amerikaanse en Europese hypertensierichtlijnen scherpten de voorbije jaren de streefwaarden bij behandeling aan. De Amerikaanse richtlijn verruimde zelfs de definitie van hypertensie en verlaagde tegelijkertijd hiermee dan ook de streefwaarden bij behandeling (< 130/80 mmHg)¹. De Europese richtlijn behield de definitie van hypertensie en in eerste instantie ook de streefwaarde bij behandeling van 140/90 mmHg, maar stelt dat, indien de behandeling goed verdragen wordt, voor alle patiënten een lagere streefwaarde nagestreefd zou moeten worden (130-139 mmHg systolisch, of zelfs lager voor patiënten jonger dan 65 jaar)². In onze bespreking van beide richtlijnen (zie Folia maart 2018 en Folia maart 2019) wezen we er al op dat niet alle aanbevelingen in beide richtlijnen, waaronder ook deze streefwaarden, op voldoende evidentie gebaseerd waren. Vooral de fel bekritiseerde SPRINT-studie (zie Folia februari 2016) of meta-analyses waarin deze studie het merendeel van de patiënten leverde, liggen aan de grondslag van deze verlaagde streefwaarden.

Twee Cochrane Reviews

Twee in het najaar van 2020 geüpdatete *Cochrane Reviews*, die beide de SPRINT-studie includeren, bevestigen dat er onvoldoende evidentie is uit gerandomiseerde studies voor een meerwaarde van intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde < 135/85 mmHg of lager) ten opzichte van minder intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde < 140/90 mmHg), zowel in de algemene populatie van patiënten met hypertensie als bij patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden^{3,4}.

Algemene populatie van patiënten met hypertensie

De review in de algemene populatie van patiënten met hypertensie vindt beperkte, statistisch significante, voordelen voor intensieve bloeddrukverlaging op vlak van incidentie van acuut myocardiinfarct en congestief hartfalen (en een net niet significant voordeel op vlak van CVA). Er wordt geen voordeel gezien op vlak van cardiovasculaire en totale mortaliteit (zie verder bij “+ meer info”)³. In de analyse van de cardiovasculaire morbiditeit (acuut myocardiinfarct, CVA en congestief hartfalen) wegen de resultaten van de SPRINT-studie sterk door en vooral door gebrek aan blindering in de meeste studies in de review beschouwen de auteurs deze resultaten als “*low certainty evidence*”. De resultaten

van de analyse van de cardiovasculaire mortaliteit wordt wel als “*high certainty evidence*” beschouwd. Er werd ook een analyse van “alle ernstige nadelige gebeurtenissen” uitgevoerd. Hierbij groepeerde men alle fatale of levensbedreigende gebeurtenissen en alle gebeurtenissen die een interventie of (verlenging van) hospitalisatie vereisen of die leiden tot blijvende beperkingen in functioneren; dit begrip omvat dus zowel ernstige cardiovasculaire events als ernstige ongewenste effecten. Deze analyse toont geen verschil tussen beide strategieën (zie verder bij “+ meer info”). Dit lijkt erop te wijzen dat de eventuele voordelen van intensieve bloeddrukverlaging op vlak van cardiovasculaire morbiditeit gecounterd worden door een toename van ernstige ongewenste effecten (hypotensie, syncope, bradycardie, ritmestoornissen, hyperkaliëmie, angio-oedeem en acute of chronische nierinsufficiëntie).

Patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden

Ook in de review beperkt tot patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden (voorgeschiedenis van acuut myocardiinfarct, CVA, perifeer arterieel vaatlijden of angina pectoris) wordt geen voordeel gezien van intensieve bloeddrukverlaging op cardiovasculaire en totale mortaliteit⁴. Op vlak van cardiovasculaire events wordt er een beperkt, doch statistisch significant voordeel gezien voor intensieve bloeddrukverlaging. Op het vlak van “ernstige nadelige gebeurtenissen” (hier gedefinieerd als overlijden, optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen of ernstige ongewenste effecten) wordt geen verschil gezien tussen beide strategieën (zie verder bij “+ meer info”).

	Patiënten met hypertensie (Cochrane Arguedas, N = 11; n = 38 688)	Patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden (Cochrane Saiz, N = 6; n = 9 484)
Totale mortaliteit	4,0% vs 4,2% RR: 0,95 95% BI: 0,86 tot 1,05	72/1000 vs 68/1000 RR: 1,06 95% BI: 0,91 tot 1,23
Cardiovasculaire mortaliteit	geen absolute risico's gerapporteerd RR: 0,90 95% BI: 0,75 tot 1,06	32/1000 vs 31/1000 RR: 1,03 95% BI: 0,82 tot 1,29
Acuut myocardiinfarct	2,1% vs 2,5% RR: 0,84 95% BI: 0,73 tot 0,96	-
CVA	2,2% vs 2,5% RR: 0,88 95% BI: 0,77 tot 1,01	-
Congestief hartfalen	1,9% vs 2,5% RR: 0,75 95% BI: 0,60 tot 0,92	-
Totaal aantal cardiovasculaire events	-	113/1000 vs 127/1000 RR: 0,89 95% BI: 0,80 tot 1,00
Ernstige nadelige gebeurtenissen	30,3% vs 29,1% RR: 1,04 95% BI: 0,99 tot 1,08	255/1000 vs 252/1000 RR: 1,01 95% BI: 0,94 tot 1,08

Enkele bedenkingen

- De resultaten van de Cochrane review in de algemene populatie van patiënten met hypertensie zijn enerzijds congruent met een aantal eerder uitgevoerde reviews. Anderzijds **contrasteren** ze met de resultaten van sommige andere reviews en ook met de hoger vermelde richtlijnen^{1,2}. De auteurs geven hiervoor meerdere **verklaringen**.
 - De auteurs van de Cochrane reviews opteerden ervoor om enkel studies te includeren die in beide groepen de actueel vooropgestelde streefwaarden voor intensieve en minder intensieve bloeddrukregeling hanteren, terwijl andere reviews ook oudere studies includeerden met ondertussen voorbijgestreefde grenswaarden in één of beide groepen.
 - Sommige andere reviews voerden hun analyses ook uit op basis van effectief bereikte bloeddrukwaarden in plaats van nagestreefde bloeddrukwaarden, waardoor de randomisatie te niet

gedaan werd.

- Sommige andere reviews includeerden studies die standaarddosissen van antihypertensiva vergeleken met hoge dosissen, zonder dat er echt sprake was van dosisaanpassingen in functie van streefwaarden.
- Sommige andere reviews maakten ook gebruik van indirecte vergelijkingen (netwerkm-meta-analyse).
- Vaak werd er geen of onvoldoende rekening gehouden met de nadelige effecten van intensieve bloeddrukverlaging.
- De auteurs van de Cochrane review excludeerden ook enkele studies die de streefwaarden niet uitdrukten in systolische en/of diastolische bloeddruk (maar bijvoorbeeld in gemiddelde 24uurs-bloeddruk).
- De patiënten in de Cochrane review in de algemene populatie van hypertensiepatiënten waren eerder oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en hadden een matig tot hoog cardiovasculair risico; de resultaten mogen niet zomaar naar andere populaties geëxtrapoleerd worden. De auteurs sluiten niet uit dat er voor sommige subgroepen wel een voordeel zou kunnen zijn voor intensieve bloeddrukverlaging, maar verder onderzoek is noodzakelijk om deze subgroepen af te lijnen.
- Op basis van de resultaten van de Cochrane review bij patiënten met hypertensie én bestaand cardiovasculair lijden lijkt dit niet het geval te zijn voor deze patiënten. Een beperking van deze review is dat geen enkele van de opgenomen studies uitsluitend patiënten met bestaand cardiovasculair lijden includeerde: er werden enkel subgroepen van (veel) grotere studies gebruikt in de analyses. De auteurs wijzen er op dat er momenteel 3 grote studies lopen specifiek bij deze populatie. Zij zullen mogelijk een duidelijker beeld kunnen scheppen.
- Het eindpunt “ernstige nadelige gebeurtenissen” was slechts in een minderheid van de geïnccludeerde studies een eindpunt; voor de andere studies werd dit door de auteurs van de review berekend op basis van de beschikbare gegevens (data in verband met andere eindpunten en ongewenste effecten), wat niet steeds eenvoudig en soms zelf onmogelijk was. De auteurs geven aan dat dit een bron van bias kan zijn.
- De auteurs hekelen ook de gebrekkige rapportage van ongewenste effecten in de geïnccludeerde studies, waardoor afwegen van voor- en nadelen bemoeilijkt werd.

De meta-analyse van de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) en de STEP-studie

Twee studies, gepubliceerd in de loop van 2021, lijken op het eerste zicht bijkomende evidentie te leveren uit gerandomiseerde studies om lagere bloeddrukstreefwaarden uit sommige richtlijnen verder te onderbouwen. Bij nader inzien is dit echter niet het geval.

De meta-analyse van de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC)

Eerzijds is er de grote meta-analyse⁵ (48 studies, 344 716 deelnemers) van de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) die claimt dat elke 5 mmHg verlaging van de systolische bloeddruk gepaard zou gaan met een afname met 10% van het aantal cardiovasculaire events, onafhankelijk van de uitgangsbloeddrukwaarden van de patiënt of van de aan- of afwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen. De afname van het aantal cardiovasculaire events ging echter niet gepaard met een daling van de totale mortaliteit. De auteurs pleiten ervoor dat, op basis van hun bevindingen, alle patiënten met matig tot hoog cardiovasculair risico een antihypertensieve behandeling zouden moeten krijgen, zelfs al hebben ze bloeddrukwaarden die actueel als normaal beschouwd worden.

Deze meta-analyse includeert echter niet alleen studies die een bloeddrukcontrole met strikte streefwaarden vergelijken met een bloeddrukcontrole met minder strikte streefwaarden (slechts 8 van de 48 geïnccludeerde studies). Ook placebogecontroleerde studies en studies die verschillende soorten bloeddrukmedicatie onderling vergelijken (zonder dat er effectief sprake is van een intensief of minder intensief behandelde groep) werden opgenomen. Ze is dus geenszins te beschouwen als een studie over strenge versus minder strenge bloeddrukstreefwaarden. Het is onzeker of de bevindingen van deze meta-analyse geëxtrapoleerd mogen worden naar de algemene populatie, zeker voor wat betreft personen met

normale bloeddrukwaarden volgens de huidige richtlijnen. Daarnaast is er in deze analyse totaal geen aandacht voor ongewenste effecten zodat het afwegen van eventuele voordelen van strengere bloeddrukstreefwaarden ten opzichte van de mogelijke nadelen ervan onmogelijk is.



Deze grote meta-analyse met individuele patiëntgegevens includeerde 48 studies met in totaal 344 716 deelnemers. Zowel placebogecontroleerde studies als studies die één of meerdere antihypertensieve behandelingen met elkaar vergeleken of studies die een intensieve met een minder intensieve hypertensiebehandeling vergeleken werden geïnccludeerd. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van fataal en niet-fataal CVA, fataal en niet fataal ischemisch hartlijden en hartfalen leidend tot overlijden of ziekenhuisopname.

Na een gemiddelde follow up van iets meer dan 4 jaar deed het primaire eindpunt zich significant minder vaak voor in de interventiegroep dan in de comparatorgroep. De Hazard Ratio, gestandaardiseerd naar een systolisch bloeddrukverschil van 5 mmHg tussen beide groepen, bedroeg 0,90 (95% BI 0,88 tot 0,92). In vooraf geplande subgroepanalyses bleek dit resultaat onafhankelijk te zijn van de uitgangsbloeddrukwaarde en van de aan- of afwezigheid van cardiovasculair lijden bij aanvang van de studie. Op vlak van cardiovasculaire mortaliteit was er een beperkt, maar statistisch significant verschil in het voordeel van de interventiegroep (HR 0,95; 95% BI 0,92 tot 0,99), maar op vlak van globale mortaliteit werd er geen voordeel vastgesteld (secundaire eindpunten).

De auteurs pleiten ervoor dat op basis van hun bevindingen alle patiënten met matig tot hoog cardiovasculair risico een antihypertensieve behandeling zouden moeten krijgen, zelfs al hebben ze bloeddrukwaarden die actueel als normaal beschouwd worden.

Enkele bemerkingen:

- Deze meta-analyse is geenszins te beschouwen als een studie over strenge versus minder strenge streefwaarden. Slechts 8 van de 48 studies vergeleken een intensieve met een minder intensieve behandeling. Drie van deze studies werden bovendien door de auteurs van bovenstaande Cochrane-reviews geëxcludeerd omdat de gehanteerde streefwaarden in één of beide groepen niet overeenkomen met de huidige streefwaarden.
- Het is vreemd dat in deze meta-analyse placebogecontroleerde studies, onderling vergelijkende studies en studies die intensieve met minder intensieve behandelingen met elkaar vergelijken samen worden geanalyseerd. Vooral de toewijzing van verschillende groepen uit de onderling vergelijkende studies aan de interventie- dan wel de comparatorgroep, is heel discutabel (de groep die de grootste bloeddrukdaling bekam, werd beschouwd als de interventiegroep, de andere groep(en) als de comparatorgroep; in sommige gevallen waren de bloeddrukverschillen tussen beide groepen minimaal, zodat de toewijzing aan de verschillende groepen eerder arbitrair lijkt). Zo kan het dat een bepaalde behandeling, afhankelijk van waarmee ze vergeleken werd, nu eens als interventie en dan eens als comparator werd beschouwd.
- De auteurs identificeerden aanvankelijk 100 potentieel interessante studies, maar ongeveer van de helft ervan werden geen individuele patiëntgegevens bekomen en deze werden niet meegenomen in de analyse. Zo ook 2 relatief grote studies over intensieve versus minder intensieve behandeling die wél geïnccludeerd werden in bovenstaande Cochrane-reviews.
- Personen met een systolische bloeddruk bij aanvang van de studie van 130 mmHg of minder maken slechts een klein deel van de populatie uit en verhoudingsgewijs bevat deze groep meer patiënten met bestaand cardiovasculair lijden. Of de bevindingen van deze studie, en zeker deze bij personen met een normale bloeddrukwaarde, zomaar geëxtrapoleerd worden naar de algemene populatie valt te betwijfelen.
- Gegevens over ongewenste effecten werden in deze meta-analyse niet verzameld of geanalyseerd. We weten dus niet of de voordelen op vlak van cardiovasculaire eindpunten gepaard gaan met een toename van ongewenste effecten en het is op basis van deze studie onmogelijk om de voor- en nadelen van striktere bloeddrukcontrole tegen elkaar af te wegen.

De STEP-studie

Anderzijds is er de grote Chinese STEP-studie (8 511 deelnemers), gepubliceerd in het najaar van 2021, die internationaal veel weerklank kreeg⁶. In deze gerandomiseerde studie bij oudere patiënten met hypertensie of reeds onder antihypertensieve behandeling deden zich significant minder cardiovasculaire events voor in de groep met een strengere bloeddrukstreefwaarde (110-130 mmHg systolisch) dan in de groep met een minder strenge bloeddrukstreefwaarde (130-150 mmHg systolisch). Er was geen significant verschil tussen beide groepen op vlak van cardiovasculaire of globale mortaliteit. Patiënten in de groep met striktere bloeddrukstreefwaarden hadden wel significant vaker last van hypotensie. De studie werd uitgevoerd in een uitsluitend Chinese populatie. De pathofysiologie en risicofactoren van hypertensie en cardiovasculaire aandoeningen in de Oosterse populatie verschillen sterk van deze in de Westerse populatie en de resultaten kunnen dus niet zomaar naar andere populaties geëxtrapoleerd worden. Daarnaast ligt de bovengrens van de streefwaarden in de minder intensief behandelde groep boven de streefwaarden in de huidige richtlijnen.



Deze grote Chinese studie (8 511 deelnemers) werd uitgevoerd bij oudere patiënten (60 tot 80 jaar, maar 75% jonger dan 70 jaar) met hypertensie of reeds onder antihypertensieve behandeling en in de overgrote meerderheid van de gevallen zonder bestaand cardiovasculair lijden. Men vergeleek een streefwaarde voor de systolische bloeddruk van 130-150 mmHg met een striktere streefwaarde van 110-130 mmHg. Na een mediane follow up van 3,34 jaar was de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt (CVA, acuut myocardiinfarct, acuut gedecompenseerd hartfalen, coronaire revascularisatie, VKF en cardiovasculaire mortaliteit) significant lager in de groep met strikte bloeddrukcontrole (3,5% vs 4,6%; HR 0,74; 95% BI 0,60 tot 0,92). Er was geen significant verschil tussen beide groepen op vlak van cardiovasculaire of globale mortaliteit (secundaire eindpunten). Op vlak van ernstige ongewenste effecten of renale uitkomstmaten werd geen significant verschil gezien tussen beide groepen; patiënten in de groep met striktere bloeddrukstreefwaarden hadden wel significant vaker last van hypotensie.

Enkele bemerkingen:

- De bovengrens van de streefwaarden in de minder intensief behandelde groep bedroeg 150 mmHg, wat boven de, ook bij ouderen, algemeen aanvaarde streefwaarde van 140 mmHg ligt. Men kan zich dus de vraag stellen of minstens een aantal patiënten in de minder intensief behandelde groep niet onderbehandeld zijn.
- De studie werd uitgevoerd in een uitsluitend Chinese populatie. De pathofysiologie en risicofactoren van hypertensie en cardiovasculaire aandoeningen in de Oosterse populatie verschillen sterk van deze in de Westerse populatie en de resultaten kunnen dus niet zomaar naar andere populaties geëxtrapoleerd worden.
- De Number Needed to Treat over de mediane duur van de follow up van 3,34 jaar bedraagt 91. Om 1 cardiovasculair event te voorkomen, zouden 91 patiënten dus gedurende 3,34 jaar een striktere bloeddrukcontrole met streefwaarde 110-130 mmHg systolische bloeddruk moeten krijgen en blootgesteld worden aan de ongewenste effecten, gepaard gaand met deze strikte bloeddrukcontrole.

Conclusie

Wanneer men de werkzaamheid van lagere bloeddrukstreefwaarden wil evalueren, lijkt het het meest correct dit te doen op basis van gerandomiseerde studies die effectief een strategie onderzoeken van aanpassing van de behandeling op basis van de huidige bloeddrukstreefwaarden. In die zin zijn de resultaten van de Cochrane-reviews relevanter voor het beantwoorden van deze vraag dan deze van de meta-analyse van de BPLTTC, die ook placebogecontroleerde studies en onderling vergelijkende studies tussen verschillende antihypertensieve geneesmiddelen (zonder duidelijk intensief en minder intensief behandelde groep) includeerde.

De auteurs van de Cochrane reviews concluderen dat, op basis van gegevens uit gerandomiseerde studies, niet bewezen is dat de voordelen van een intensievere bloeddrukverlaging opwegen tegen de

nadelen ervan. De STEP-studie voldoet met zijn bovengrens van 150 mmHg systolische bloeddruk in de minder intensief behandelde groep wellicht niet aan de inclusiecriteria van de Cochrane-reviews en zal de conclusies ervan dus niet veranderen.

Het BCFI ziet hiermee haar standpunt bevestigd dat de aanbevelingen voor lagere bloeddrukstreefwaarden uit de recente Amerikaanse en Europese hypertensierichtlijnen niet voldoende onderbouwd waren en dit tot op vandaag blijven. Zelfs een lichte daling van de definitie en streefcijfers bij hypertensie heeft een erg grote invloed op het aantal betrokken patiënten. Of en voor welke patiënten een intensievere bloeddrukverlaging een meerwaarde kan betekenen, blijft onduidelijk op basis van de resultaten van gerandomiseerde onderzoeken.

Bronnen

- 1 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
- 2 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Via <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of-> (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)
- 3 Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension *Cochrane Database Syst Rev.* 2020, Issue 12. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub3.
- 4 Saiz LS, Gorricho J, Garjon J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020, Issue 9. Art. No.: CD010315. DOI: 10.1002/14651858.CD010315.pub4
- 5 The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 397: 1625-36. doi:10.1016/s0140-6736(21)00590-0
- 6 Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension *New Engl J Med.* 2021; 385: 1268-79. doi:10.1056/NEJMoa2111437

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.