

Cardiologie

De behandeling van hypertensie bij patiënten met een risico van beroerte

Van alle beïnvloedbare risicofactoren voor beroerte is hypertensie ongetwijfeld de belangrijkste. Het risico van beroerte blijkt duidelijk sterker te reageren op bloeddrukverlaging dan het risico van coronarialijden. Hoe kan men de bloeddruk verlagen bij personen met een hoog risico van beroerte?

M. Langendries

Naar een lezing van dr. A. Persu tijdens de 13e Journée de Cardiologie pour le Médecin Généraliste van de UCL en de Clinique Saint-Pierre d'Ottignies op 15 oktober 2005.

EXPRESINFORMATIE

Het gunstige effect van een bloeddrukverlagende behandeling op het risico van beroerte is duidelijk aangetoond. Een daling van de bloeddruk vermindert nog meer het beroerterisico dan het risico van coronarialijden.

Bloeddruk en risico van beroerte

Hypertensie is de belangrijkste beïnvloedbare risicofactor voor beroerte.¹ Dat heeft zowel te maken met de hoge prevalentie van hypertensie als met de nauwe samenhang tussen de bloeddruk en de incidentie van beroerte.²⁻⁴ Het verband tussen bloeddruk en beroerte bestaat in situaties van zowel primaire als secundaire preventie. Met andere woorden: de bloeddrukwaarde bepaalt niet alleen het risico van een eerste beroerte maar ook dat van een recidief.^{3,4}

Effecten van bloeddrukverlaging

Het is aangetoond dat bloeddrukverlaging een gunstig effect heeft op het risico van beroerte; de vermindering van het risico staat in verhouding tot de daling van de bloeddruk als

gevolg van de behandeling.^{5,6} Ook bij personen ouder dan 80 jaar wordt dit gunstige effect gezien.⁷

De risicovermindering die is toe te schrijven aan de bloeddrukverlagende behandeling wordt geschat op ongeveer 42% voor beroerte en slechts 14% voor coronarialijden. Daarmee lijkt het risico van beroerte veel gevoeliger voor een daling van de bloeddruk dan het risico van coronarialijden. Een reductie van de systolische druk met 5% vermindert de mortaliteit door beroerte met 14%.⁹ De strijd tegen beroerte vormt daardoor een van de belangrijkste doelstellingen van de behandeling van de bloeddruk.

EXPRESINFORMATIE

Gegevens uit de literatuur maken het mogelijk het belang van de verschillende bloeddrukverlagende behandelingen voor de preventie van beroerte in te schatten. Op grond daarvan kunnen richtlijnen voor de dagelijkse praktijk worden gegeven.

Keuze van de behandeling

Voor de preventie van cardio- en cerebrovasculaire ziekten is de bereikte

bloeddrukwaarde van groter belang dan de geneesmiddelenklasse die wordt ingezet om de daling te bewerken.¹⁰ Toch biedt de recente literatuur een goed zicht op de mogelijkheden van verschillende klassen antihypertensiva bij patiënten met een risico van beroerte.

Diuretica en calcium-antagonisten

De eerste grootschalige observaties over het preventieve effect van een bloeddrukverlagende behandeling op het risico van beroerte bij ouderen, zijn afkomstig uit de SHEP-studie.¹¹ Dit onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten van 60 jaar en ouder met geïsoleerde systolische hypertensie. Uit de studie blijkt dat toediening van een thiazidediureticum het risico van beroerte met 36% kan verminderen. Uit posthocanalyses ontstaat echter de indruk dat de behandeling bij hypokaliëmie ineffectief en zelfs schadelijk wordt.¹²

In de omvangrijke ALLHAT-studie is chloortalidon effectiever gebleken in het verminderen van het beroerterisico dan de ACE-remmer lisinopril.¹³ Een meer nauwgezette analyse wijst echter uit dat dat verschil geheel op het conto



© Belpress

te schrijven is van patiënten van Afrikaanse origine, die een derde van de populatie uitmaakten. Bij personen van het Kaukasische ras bleken de twee behandelingen evenwaardig te zijn.

In een andere populatie van zestig-plussers met geïsoleerde systolische hypertensie is door toediening van een calciumantagonist een vermindering van het beroerterisico met 42% bereikt (Syst-Eur-studie).¹⁴ Sindsdien zijn er uit diverse meta-analyses aanwijzingen naar voren gekomen dat de calciumantagonisten lichtjes effectiever zijn in het reduceren van het beroerterisico dan diuretica en ACE-remmers, bij een gelijke bloeddrukvermindering.¹⁵⁻¹⁷ Deze conclusies moeten echter nog worden bevestigd.

ACE-remmers, AII-antagonisten en bètablokkers

De HOPE-studie is uitgevoerd bij een populatie met een hoog cardiovasculair risico, die voor een gedeelte bestond uit niet-hypertensieve patiënten. In dit onderzoek ging behandeling met ACE-remmers gepaard met een vermindering van het beroerterisico

met 32%, bij een gemiddelde daling van de systolische bloeddruk met 3 mm Hg ten opzichte van placebo.¹⁸ Het voordeel was ook merkbaar in de subgroep van patiënten zonder hypertensie. Bij patiënten met en zonder hypertensie die al een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt, leidde de combinatie van een ACE-remmer en een diureticum tot een vermindering van het recidiefisico met 43%, dankzij een niet te verwaarlozen daling van de systolische bloeddruk met 12 mm Hg ten opzichte van placebo (PROGRESS-studie).¹⁹

De SCOPE-studie, die werd uitgevoerd bij patiënten met hypertensie van 70 jaar en ouder, vergeleek een groep die werd behandeld met een AII-antagonist met een controlegroep, waarin veel patiënten werden behandeld met een thiazidediureticum.²⁰ De resultaten toonden aan dat er bij behandeling met AII-antagonisten een trend tot afname van het risico bestaat; het verschil was significant in de subgroep van niet-fatale beroertes.

In de LIFE-studie zijn de effecten van de bètablokker atenolol vergeleken

met die van een AII-antagonist bij patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie. De vergelijking viel uit in het voordeel van de AII-antagonist, die het beroerterisico met 25% verminderde ten opzichte van atenolol, bij een gelijke bloeddrukverlaging.²¹ Een recente meta-analyse toont dat het voordeel van atenolol ten opzichte van placebo in het algemeen gering is, vooral als het gaat om vermindering van het risico van beroerte; atenolol scoort ongunstig in vergelijkingen met andere klassen antihypertensiva.²²

Vorig jaar heeft de ASCOT-studie de combinatie van atenolol en een thiazide vergeleken met de combinatie amlodipine-perindopril bij patiënten met hypertensie. De tweede combinatie verminderde het risico van beroerte met 25% ten opzichte van de eerste behandeling.²³ Het gunstige effect van de calciumantagonist en de ACE-remmer was ook zichtbaar bij de meeste typen cardiovasculaire accidenten.

In de eveneens in 2005 gepubliceerde MOSES-studie bleek eprosartan doeltreffender in het verminderen van het recidiefisico dan de calciumantagonist nitrendipine, bij een gelijke bloeddruk.²⁴ MOSES was toegespitst op patiënten die in het verleden één of meer beroertes hadden doorgemaakt. Als men bij de statistische analyse evenwel alleen het eerste accident in aanmerking nam, dan was er geen significant verschil in effectiviteit tussen de AII-antagonist en de calciumantagonist.

Aanbevelingen

Bij patiënten met een risico van beroerte is een strikte controle van de bloeddruk van het grootste belang. Uit de huidige beschikbare literatuur kan men de volgende boodschappen afleiden.

- Bij patiënten van 60 en ouder met geïsoleerde systolische hypertensie zijn

calciumantagonisten de eerste keuze. Thiazidediuretica vormen een redelijk alternatief, al moet hun lage kostprijs worden afgewogen tegen het risico van hypokaliëmie en zelfs dehydratatie bij ouderen die vaak in een instelling verblijven of last hebben van cognitieve stoornissen.

- Bij jongere patiënten met een hoog coronair risico kunnen ACE-remmers en/of AII-antagonisten de voorkeur hebben. Deze middelen zouden ook kunnen worden gekozen voor de secundaire preventie van beroerte, meestal in combinatie met een diureticum.

- Bètablokkers zijn niet aan te bevelen als eerste keuze voor patiënten met een risico van beroerte. Deze groep antihypertensiva behoudt wel zijn eigen specifieke indicatie (angina pectoris, hartfalen, migraine, enzovoort) of kan worden ingezet als adjuvans als met andere klassen de nagestreefde bloeddrukwaarden niet worden bereikt.

- Meestal zal een combinatie van twee of zelfs drie middelen of meer nodig zijn om de beoogde drukwaarden te bereiken. Het lijkt gerechtvaardigd om de voorkeur te geven aan de combinatie van een calciumantagonist en een ACE-remmer, omdat deze combinatie aantoonbaar effectief is gebleken ten opzichte van de combinatie bètablokker-diureticum. Het voordeel van andere behandelingsstrategieën moet nog worden bestudeerd. ■

Dr. Alexandre Persu is werkzaam bij de afdeling nefrologie van de Cliniques Universitaires Saint-Luc in Brussel.

Dr. Michèle Langendries is hoofdredacteur van Patient Care.

Referenties:

1. Gorelick PB. Stroke prevention. *Arch Neurol* 1995;52(4):347-55.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
3. Donnan GA, Davis SM, Thrift A. The role of blood pressure lowering before and after stroke. *Curr Opin Neurol* 2003;16(1):81-6.
4. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(12):1044-54.
5. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35(4):1024.
6. Li C, Engstrom G, Hedblad B, et al. Blood pressure control and risk of stroke: a population-based prospective cohort study. *Stroke* 2005;36(4):725-30.
7. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999;353(9155):793-6.
8. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al.; ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21(10):1779-86.
9. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, et al.; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288(15):1882-8.
10. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
11. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
12. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35(5):1025-30.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288(23):2998-3007.
14. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350(9080):757-64.
15. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens* 2002;15(7 Pt 2):85S-93S.
16. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens* 2004;17(9):817-22.
17. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46(2):386-92.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
19. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-41.
20. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21(5):875-86.
21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
22. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9.
23. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
24. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al.; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-26.