



Leids Universitair
Medisch Centrum

Behandeling van hypertensie in de acute fase van een beroerte.

**Nascholing Neurovasculaire Werkgroep
17-01-2020**

Nyika Kruyt

Neuroloog, LUMC



Belangenverstrengelingen

- Thrombolysis and Uncontrolled Hypertension Study (TRUTH)



Concrete adviezen voor de praktijk?



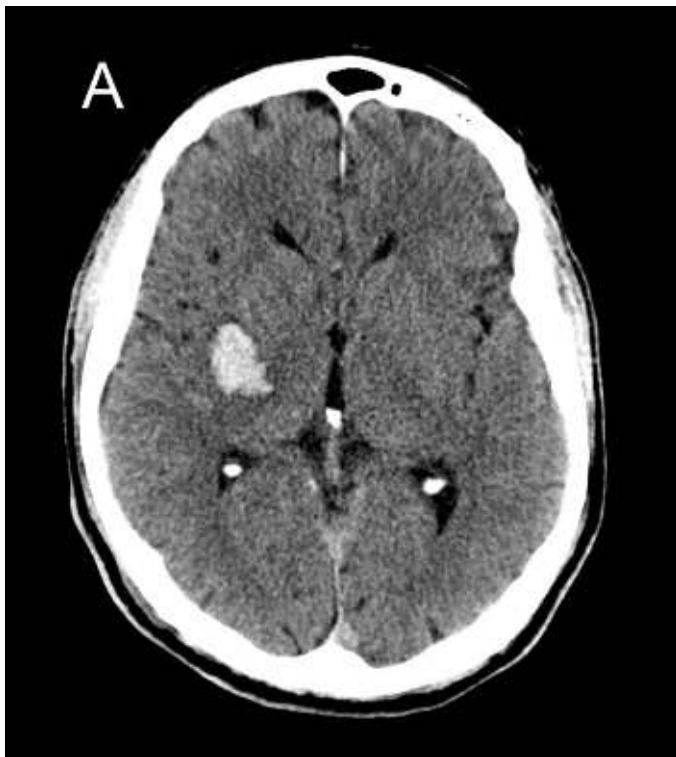
Bloeddruk bij herseninfarct > intracerebrale bloedingen (ICH, reeds in 2017)

Casus

Man, 67 jaar, bekend met hypertensie

Sinds 2 uur uitval links

O/ RR 179/98; faciale asymmetrie tnv links en hemiparese links



Vraag:

Wat zijn uw overwegingen? (ICH sinds 2 uur; RR 179/98; spot sign)

- a) Bloeddruk verlaging discutabel: in dubio abstinence!
- b) Geleidelijke bloeddruk daling over 24 uur is de beste behandeling
- c) De bloeddruk moet snel (< 1 uur) verlaagd worden zeker omdat er een actieve bloeding is (spot sign)
- d) De bloeddruk moet sowieso snel (< 1 uur) verlaagd worden, spot sign is irrelevant

Verlaging hoge bloeddruk bij ICH <6 uur

- INTERACT II* en ATACH II** : net niet bewezen effectief
- We doen het toch
 - controle groepen in trials al intensiever behandeld dan in NL
 - → effect verdunning
- Veilig



- subgroepen patiënten?
- karakteristieken behandeling?

Subgroep: spot sign

Actieve bloeding → meer gebaat bij bloeddruk verlaging?

Intensive Blood Pressure Reduction and Spot Sign in Intracerebral Hemorrhage A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

(ATACH II n=1000)

Conclusie

- spot sign niet meer gebaat bij intensieve bloeddruk verlaging
- echter: kleine studie (133 CTA; 53 spot-sign)

Karakteristieken behandeling van belang?

Subgroep analyse INTERACT II en ATACH II (N=3809)

Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data

Lancet Neurol 2019; 857-64

Associatie verschillende bloeddruk maten met klinische uitkomstmaten

- gemiddeld behaalde systolische bloeddruk in eerste 24 uur
- variabiliteit systolische bloeddruk in eerste 24 uur
- gemiddelde bloeddruk daling in eerste uur

Bevindingen

- Grotere daling in systolische bloeddruk in eerste 24 uur → **betere** klinische uitkomst
- Hogere bloeddruk variabiliteit in eerste 24 uur → **slechtere** klinische uitkomst
- Grootte van bloeddrukdaling in eerste uur → vroege **neurologische achteruitgang** en **mortaliteit** (met name bij dalingen >60 mmHg)

Concluderend bloeddruk behandeling bij ICH

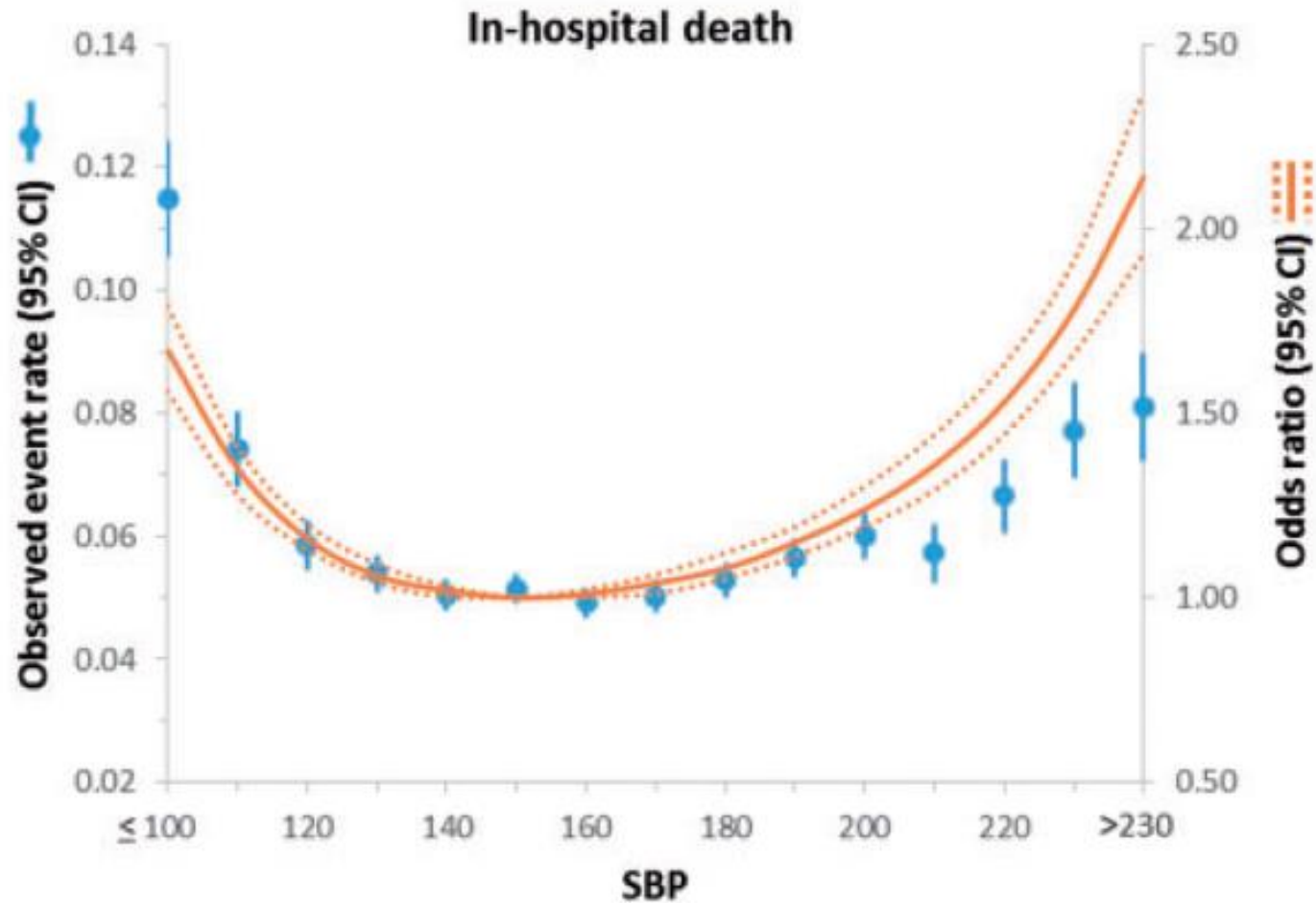
- Geen aanwijzingen dat **spot sign** reden is tot agressiever behandelen
- Mogelijk geleidelijke beter dan snelle daling in eerste uur
 - (CBO* richtlijn: streef naar **snelle** bloeddruk daling < 1 uur)



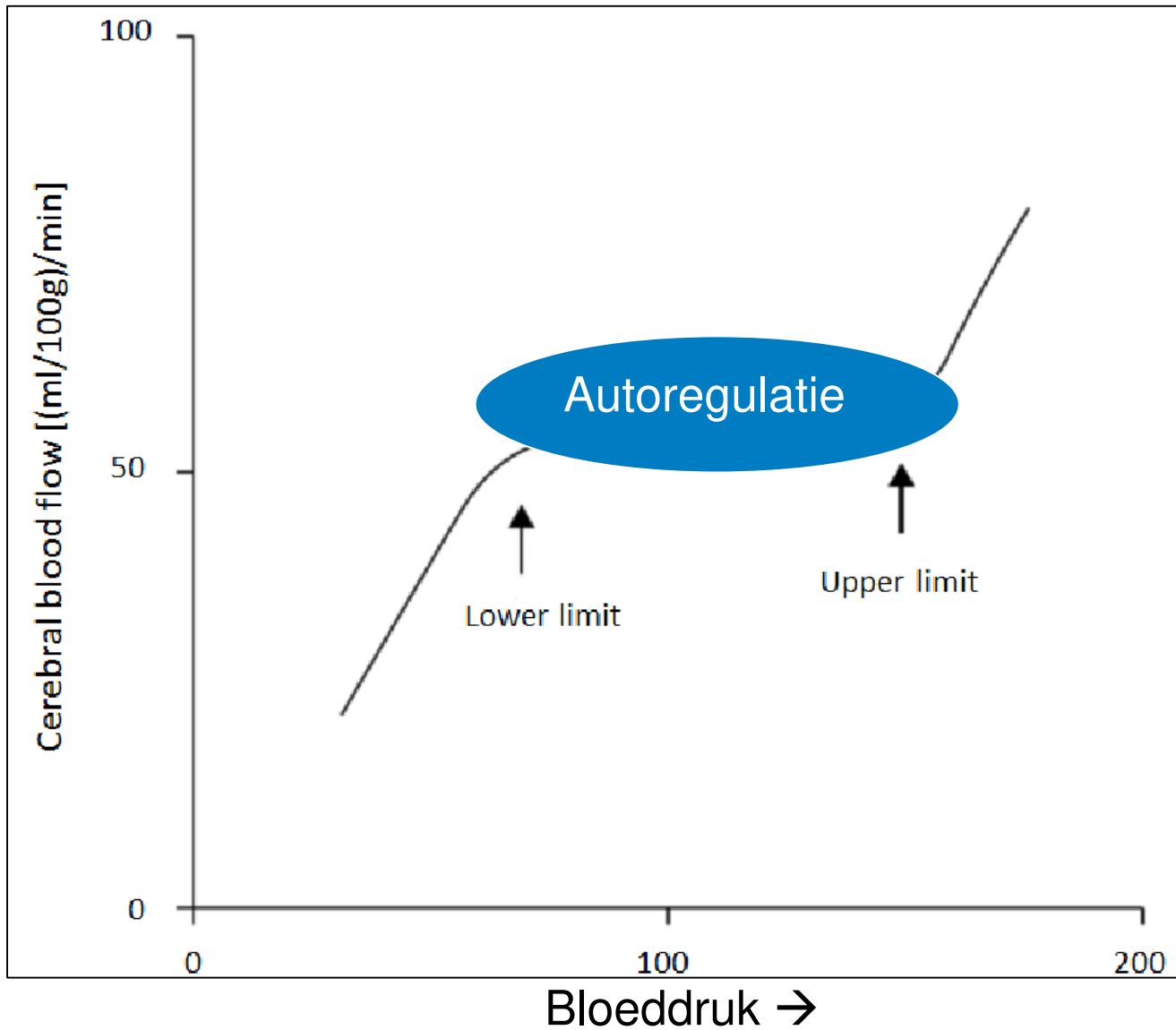
Bloeddruk bij herseninfarct

- 75% bekend met hypertensie
- 80% systolische bloeddruk boven >135 mmHg
- Sterkste onafhankelijke voorspeller slechte klinische uitkomst

Associatie met klinische uitkomst niet lineair



Cerebrale autoregulatie



$$\text{CBF} = \frac{\text{bloeddruk}}{\text{weerstand}}$$

Autoregulatie

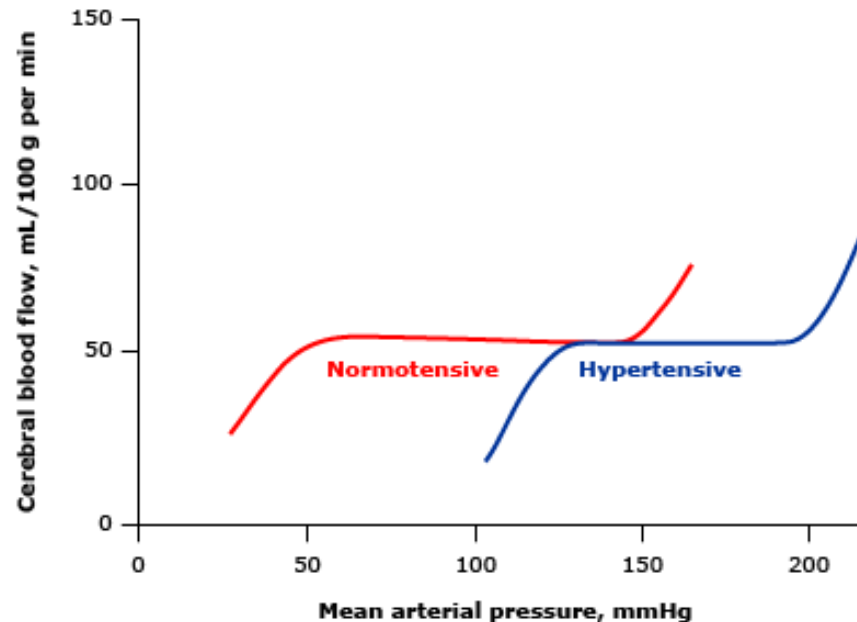
Indien de bloeddruk daalt → weerstand verhoogd door:

- druk afhankelijke sensoren in arteriolen → myogene autoregulatie
- metabole factoren (o.a. NO) → ongeveer 20% van autoregulatie
- sympatische en parasympatische innervatie (veel minder)

Onze patientpopulatie: chronische hypertensie

Hypertensie → verdikking arteriolen → autoregulatie relatief laat

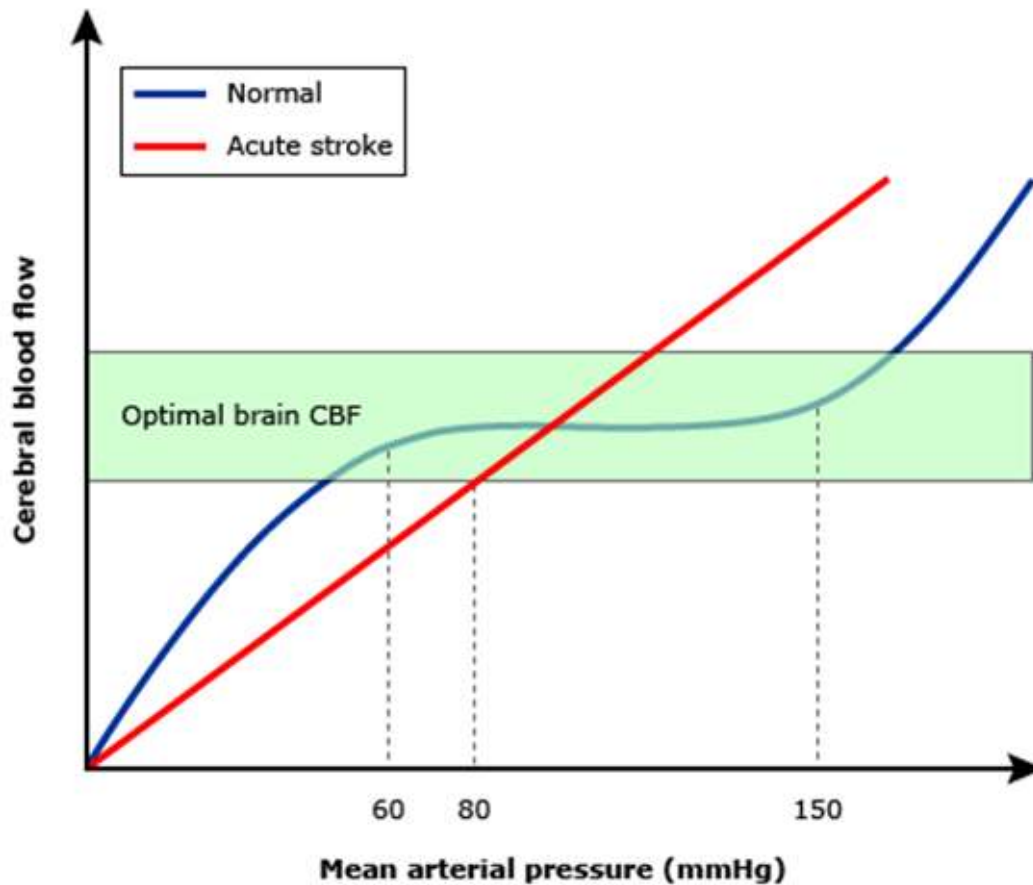
Cerebral autoregulation in hypertension



Systeem minder goed in staat om (iatrogeen geïnduceerde) lage bloeddrukken te compenseren → **risico op ischemie**

Autoregulatie tijdens herseninfarct

maximale dilatatie van arteriolen → autoregulatie faalt → gevoelig voor lage bloeddruk



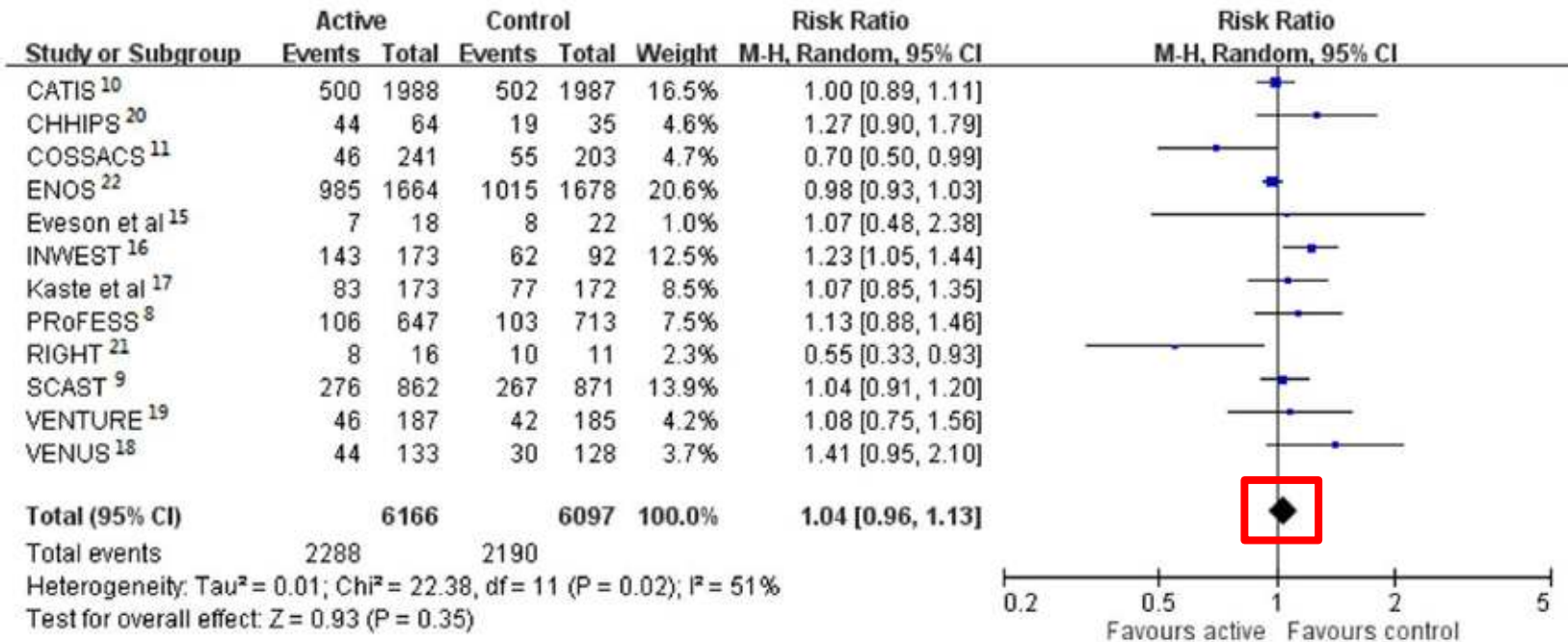
To treat or not to treat?

- epidemiologie
- iets 'willen doen'
- therapie voorhanden



- pathofysiologie
- causaal ?

RCT's bloeddrukverlaging bij 'acuut' herseninfarct



Geen effect actieve bloeddrukverlaging

Neutrale trials → epifenomeen?

- Bij subgroepen wel effectief?
- Small vs. large vessel infarct → SCAST* (n=1733): geen verschil
- Reperfusie therapie (later)
- **Timing** (window of opportunity?)

Timing bloeddruk verlaging t.o.v. ictus

Studie	middel	N	start	resultaat
Bridgers	Nimodipine	204	<24 uur	negatief
INWEST	Nimodipine	202	<24 uur	negatief
CATIS	ACE	4017	<24 uur	neutraal
SCAST IS	ARB	1733	<30 uur	neutraal
VENTURE	ARB	393	<48 uur	neutraal
ENOS	nitroglycerine	4011	<48 uur	neutraal
<i>ENOS early</i>	<i>nitroglycerine</i>	<i>273</i>	<i><6 uur</i>	<i>positief</i>

Pre-hospitaal?



CONTRAST



Hypothese

Behandeling met nitroglycerine binnen 3 of 4 uur na de ictus geeft beter herstel dan placebo na een herseninfarct of hersenbloeding.



Trial patiënten (pre-hospitaal)



Ictus	<4 uur	<3 uur
bloeddruk	>120	>140
interventie	nitroglycerine 5 mg/4 dagen	nitroglycerine 5 mg/24 uur
N	1149	1400

RIGHT-2

Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial

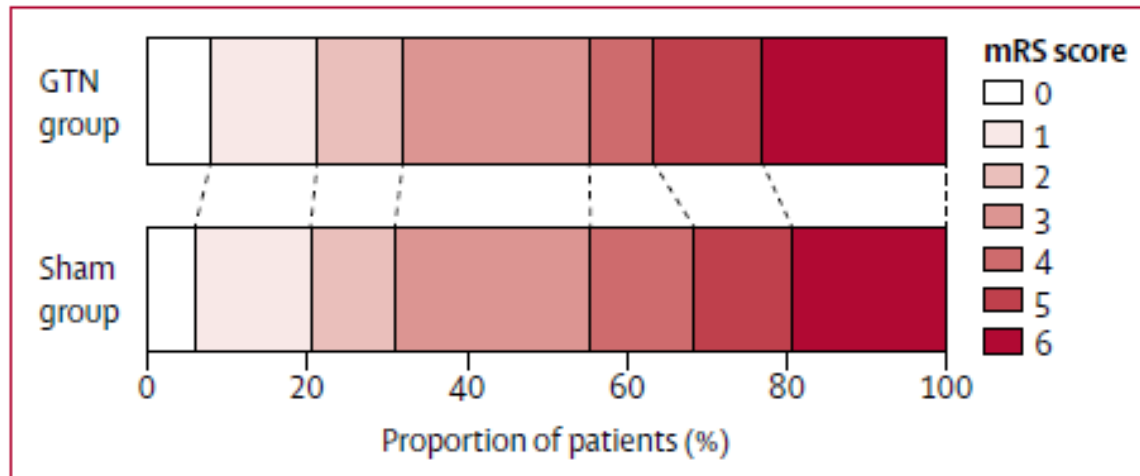
The RIGHT-2 Investigators*

- Ictus-randomisatie 71 minuten
- Systolische bloeddruk eerste 24 uur met 6 mmHg verlaagd
- N=1149
 - **52% herseninfarct**
 - 9% TIA
 - 13% ICH
 - 26% stroke mimic.

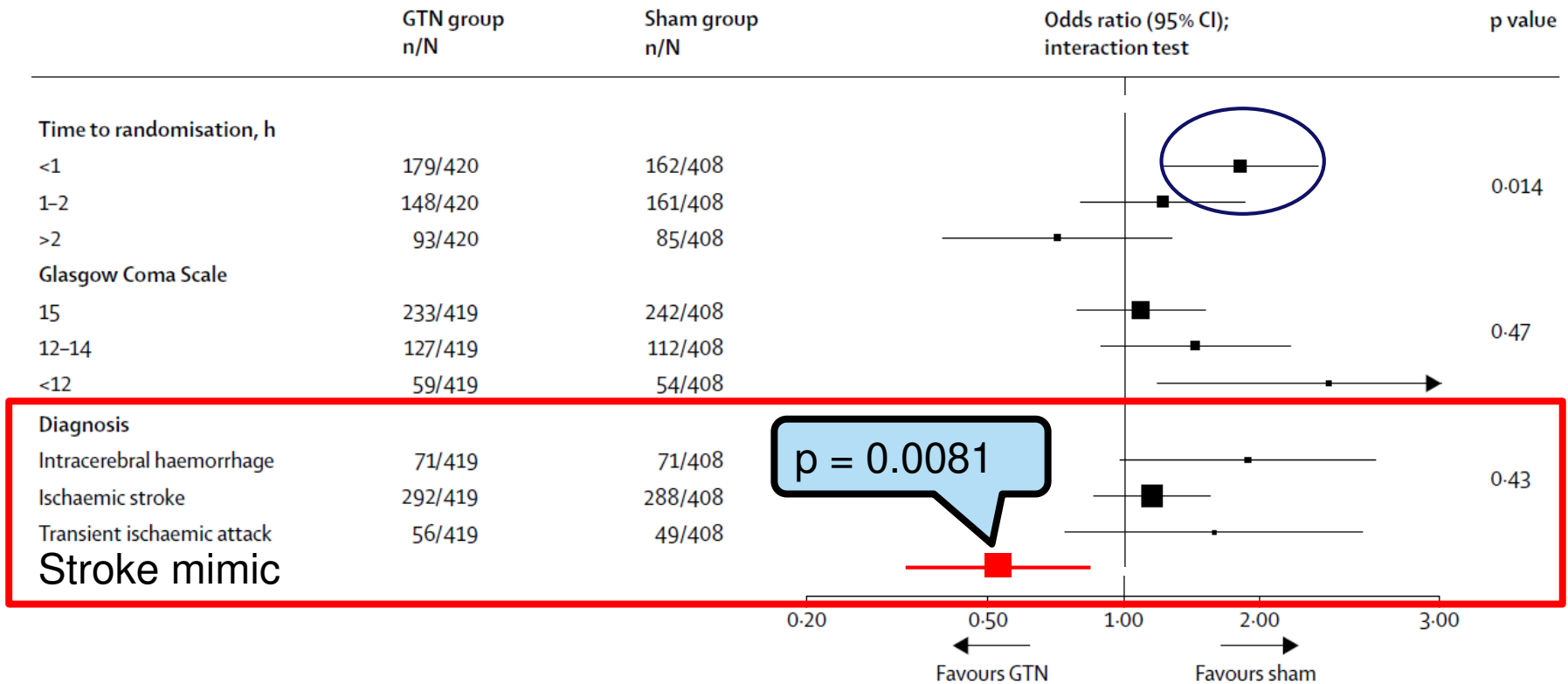


Uitkomsten RIGHT 2

- Geen verschil primaire uitkomst (herseninfarct groep n=827)



Subgroepen in RIGHT 2



Implicaties voor MR ASAP?

- negatieve resultaten RIGHT-2 effect van kans?
- gezondheidszorg in VK anders dan in NL
- interim-analyse door DSMB: geen veiligheidsprobleem, doorgaan



Hoge bloeddruk bij IV trombolyse

- Sterkste onafhankelijke voorspeller symptomatische bloedingen (sICH)
- Richtlijn 185/110
- Wel/ niet actief verlagen?

RR 170-185:
kans op sICH 4
maal hoger

Penumbra?

Gestoorde
autoregulatie

U-curve
RR/uitkomst

Thrombolysis and Uncontrolled Hypertension Study (TRUTH)

Prospectieve observationele cluster gebaseerde follow-up studie (36 centra)
1235 patiënten \geq RR als enige contra-indicatie voor IV trombolyse

Uitkomstmaten: mRS 3 maanden; sICH

1^e interim analyse (N=600); advies DSMB: 2^e interim analyse bij 930 patiënten

885

<https://www.lumc.nl/org/neurologie/research/truth-study/>

Google: TRUTH + LUMC



Bloeddruk verlaging na IV trombolyse

- Toevoer penumbra hersteld (?)
- Kan actieve verlaging bloeddruk symptomatische bloedingen voorkomen en geeft het een betere klinische uitkomst?

ENCHANTED

Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial

Lancet 2019; 393: 877-88

ENCHANTED

Patiënten

- **Na** IV trombolysie systolische RR 150 -185 mmHg

Interventie

- Systolische RR 130-140 mmHg <1 uur vs. standaard behandeling (RR <180 mmHg)

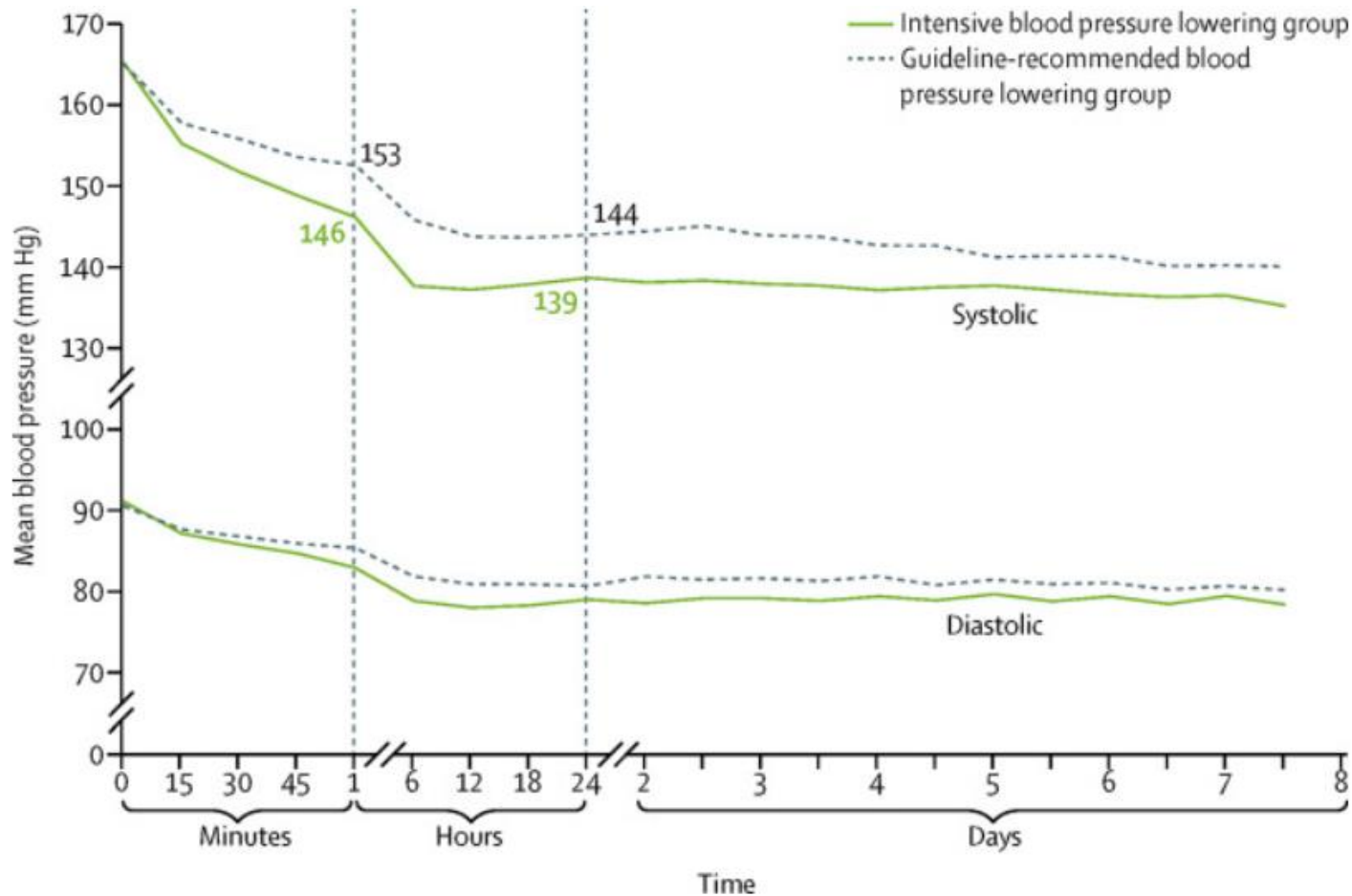
Uitkomstmaten

- mRS na 3 maanden; mortaliteit, achteruitgang NIHSS bij 24 uur
- Safety outcome: sICH

Patiënten ENCHANTED (N=2196)

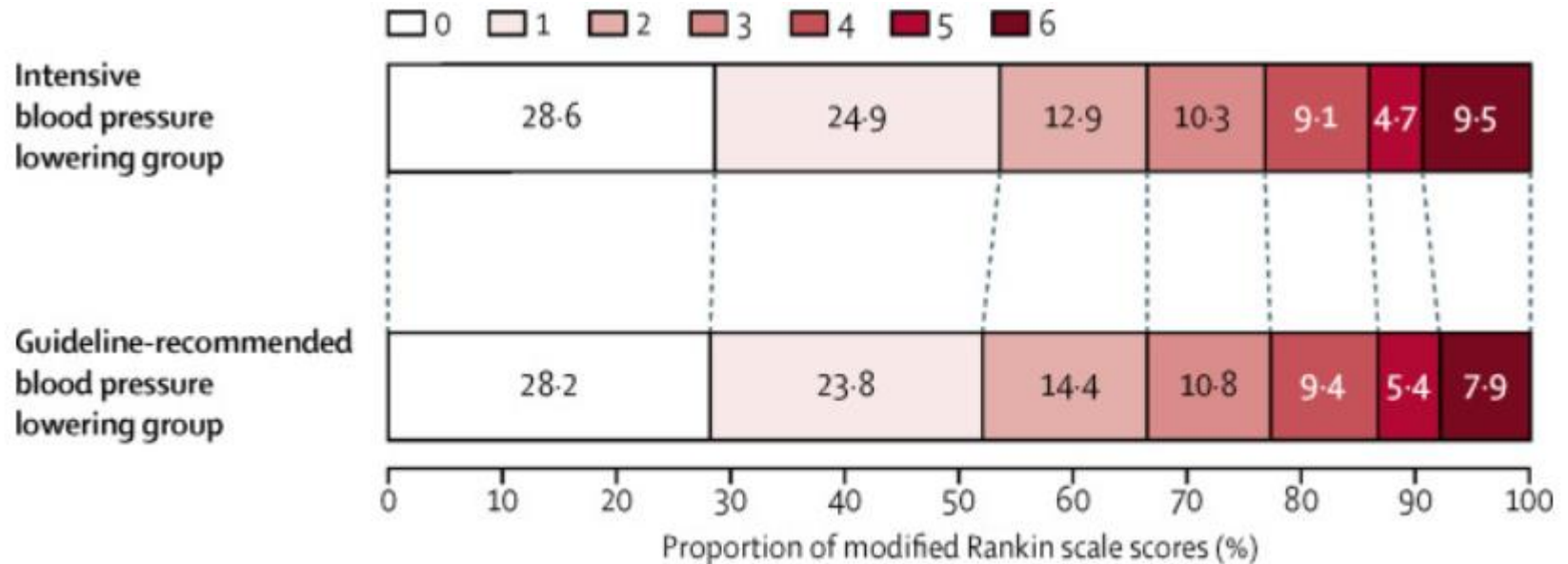
	Intensief (n=1081)	Richtlijn (n=1115)
Tijd ictus-randomisatie (hr)	3.4 (2.5–4.1)	3.3 (2.6–4.1)
Aziaat (%)	74	74
NIHSS	7 (4-12)	8 (4-12)

Bloeddruk



Systolische RR eerste 24 uur: 144 vs. 150 mmHg

Primaire uitkomstmaat



aOR: 1,01 (95% CI 0,87 – 1,17)

Symptomatische bloedingen

	Intensief	standaard	OR (95% CI)
sICH	1.3%	2%	0.65 (0.33 – 1.28)

Conclusies en vragen ENCHANTED

- Intensieve bloeddruk verlaging na IV trombolyse
 - niet effectief maar veilig
 - mogelijk minder sICH?
- Bloeddruk daling (6 mmHg eerste 24 uur) te gering?
- Echter wellicht is daling (dan) ook **te gering** om te concluderen dat agressieve bloeddrukdaling **veilig** is

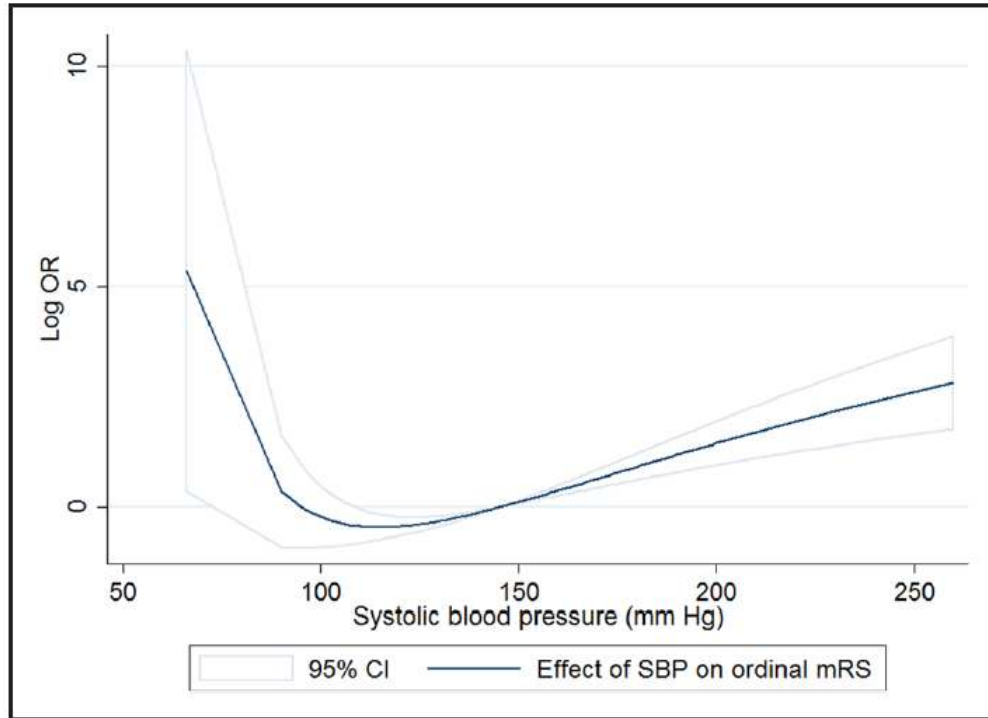
Bloeddrukverlaging bij proximale occlusie/IAT

- Penumbra groter + meer afhankelijk van collateralen → gevoeliger voor lager bloeddruk
- Indien IAT slaagt → snelle daling bloeddruk → fysiologisch mechanisme (?)
- Duidelijke relatie hoge bloeddruk en sICH
- Onduidelijk of er interactie is tussen hogere bloeddruk en effect van IAT

MR CLEAN substudie (n=500)

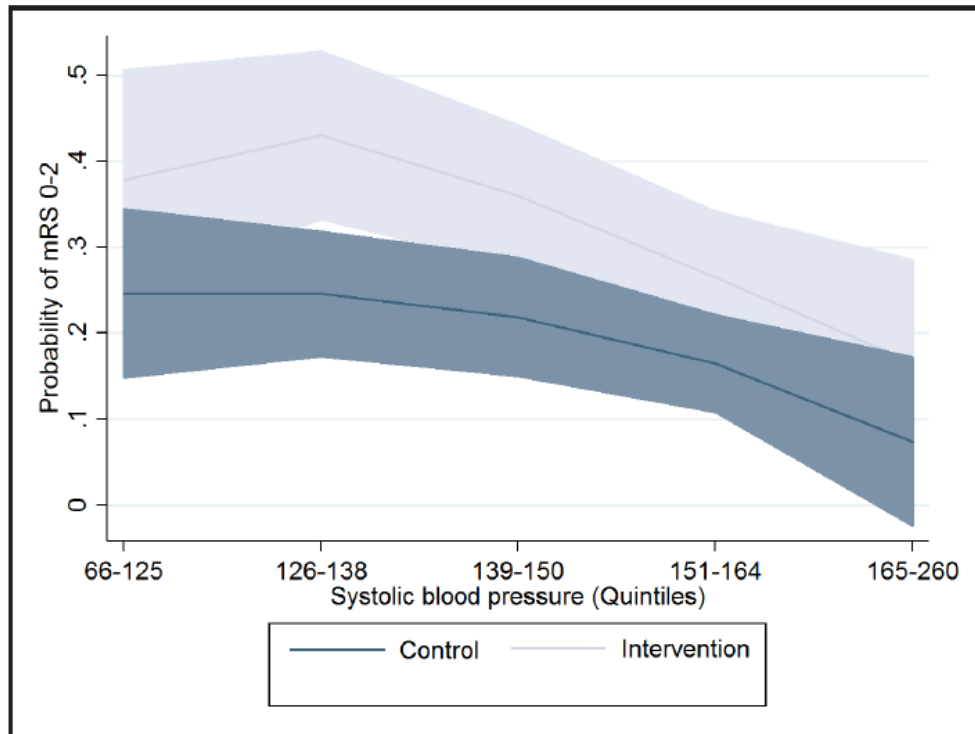
- Associatie bloeddruk opname
 - klinische uitkomst na 3 maanden
 - symptomatische bloedingen (ECASS III)
- Interactie tussen hoge bloeddruk en het effect van IAT?

Bloeddruk en uitkomsten (alle patiënten)



sICH: elke 10 mmHg stijging aOR: 1.25 (1.09 – 1.44) op sICH

Interactie bloeddruk en IAT



Relatief effect: $p=0.52$

Geen interactie tussen bloeddruk en IAT voor sICH

Conclusie

- Geen interactie bloeddruk en IAT voor klinische uitkomst of sICH
- Echter: systolische bloeddruk <185 voor bijna alle patiënten

Conclusies bloeddrukverlaging bij beroerte

- Intracerebrale bloeding: behandelen hoge bloeddruk “work in progress”
 - wellicht niet snelheid maar geleidelijkheid van belang
- Bij **herseninfarct** vooralsnog **géén** bewijs voor bloeddrukverlaging
 - pre-hospitaal (RIGHT 2: in afwachting van MR ASAP)
 - direct vóór IVT (in afwachting van TRUTH)
 - direct na IVT (ENCHANTED)
 - vóór IAT (pathofysiologisch gezien risicovol) (TRUTH)

To *treat*, or not to *treat*: that is the question:
Whether 'tis nobler in the mind to suffer
The slings and arrows of outrageous *pressure*,
Or to take *drugs* against a sea of *blood*,
And by opposing end them? To *live*: to *walk*;
—With apologies to *Shakespeare, Hamlet Act III,*
Scene I

