

Een systematische review en meta-analyse over **het effect van stenting op de bloeddruk op middellange termijn**

In deze laatste aflevering van de driedelige serie artikelen over de coarctatie van de aorta beschrijven de auteurs de uitkomsten van een meta-analyse om het effect van stenten op de bloeddruk op de middellange termijn te verduidelijken. Ook gaan ze in op parameters die het effect van de stenting mogelijk beïnvloeden.

Han Dronkert, Verpleegkundig Specialist cardiologie en Timion Meijs, ANIOS cardiologie, Amsterdam UMC; Evangeline Warmerdam, arts-onderzoeker, Gregor Krings, kindercardioloog, Michiel Voskuil, cardioloog, allen UMC Utrecht
E-mail: j.c.dronkert@amsterdamumc.nl

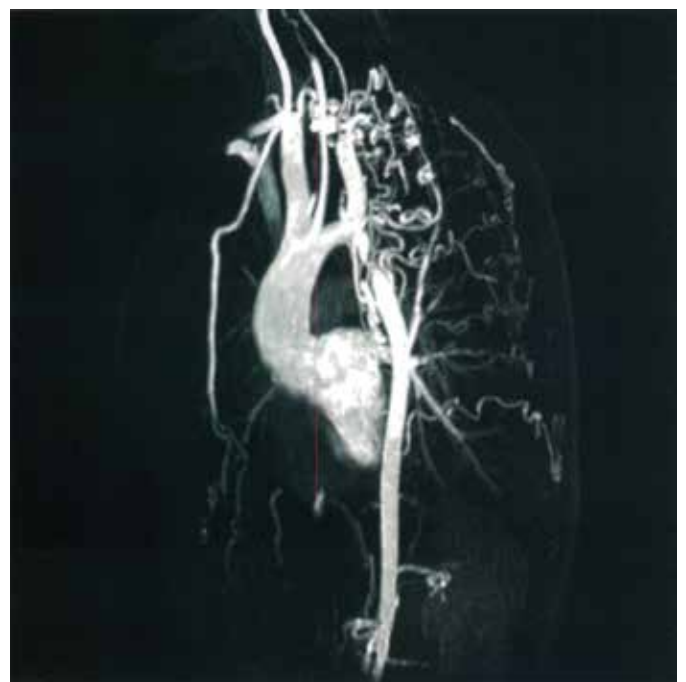
Coarctatie van de aorta (CoA) is een aangeboren vernauwing van (het lumen van) de aorta. Deze aandoening komt voor bij 5-7% van de kinderen die met een aangeboren hartafwijking worden geboren.¹ Voor Nederland betekent dit dat er elk jaar 65-80 kinderen met deze afwijking worden geboren. Hoewel de meerderheid van deze kinderen met succes wordt geopereerd, blijft systemische hypertensie een belangrijk probleem op de langere termijn met een gerapporteerde prevalentie tot 60% bij langjarige follow-up.² Ten gevolge van hypertensiegerelateerde complicaties is de prognose van patiënten met een CoA verminderd. Zo hebben deze patiënten onder andere een verhoogd risico op coronarialijden, hartfalen, aneurysmavorming en cerebrovasculaire problematiek.³

Hoewel de aanwezigheid van een restvernauwing of restenose een belangrijke oorzaak is van hypertensie, zien we niet bij iedere patiënt met een (gecorrigeerde) CoA en

Waarom sommige patiënten toch hypertensief blijven na stenting is helaas niet duidelijk

Dit artikel is het derde en laatste deel van een drieluik naar aanleiding van recente resultaten van onderzoek naar de aangeboren hartafwijking coarctatie aortae. Het eerste deel is verschenen in Cordiaal 4, 2020 en het tweede deel in Cordiaal 5, 2020.

hypertensie een dergelijk anatomisch 'substraat'. Hierdoor blijft de werkelijke oorzaak van hypertensie in deze populatie onderwerp van debat. In voorgaande artikelen zijn de anatomie van de aortaboog (hypoplastische of gotische boog), veranderde bloedstroompatronen, verminderde gevoeligheid van de in de aortawand aanwezige baroreceptoren en de aanwezigheid van gegeneraliseerde vaatafwijkingen al genoemd als factoren voor de aanhoudende hypertensie.⁴⁻⁶ Ook toonden we aan dat stenten van de aorta een positief effect lijkt te hebben op de bloeddruk. Dit effect kunnen we alleen aantonen op kortere termijn. Het is nog onduidelijk of het ook behouden



Afbeelding 1. Coarctatie van de Aorta

blijft op middellange termijn (1-5 jaar). Hoewel meerdere onderzoeken hiernaar hebben gekeken, zijn dit voornamelijk kleine, observationele studies. Door de resultaten van deze onderzoeken te bundelen, zijn we beter in staat om hier een uitspraak over te doen. Daarom is deze meta-analyse uitgevoerd met het doel het effect van stenten van (re-) CoA op de bloeddruk op de middellange termijn te verduidelijken. Daarnaast is gekeken naar parameters die het effect van CoA-stenting kunnen beïnvloeden.

Methode

Er is in PubMed, EMBASE en de Cochrane Library gezocht naar niet-gerandomiseerde cohortstudies die rapporteerden over (gemiddelde) systolische bloeddruk minstens 12 maanden na stentimplantatie. De gebruikte zoektermen waren gerelateerd aan coarctatie van de aorta, stentimplantatie en bloeddruk. Er is ook nog gezocht naar niet gepubliceerde onderzoeken en zogenaamde 'grijze' literatuur. Er waren geen restricties voor taal en

jaar van publicatie. Case reports, reviews, commentaren, dierstudies en studies waarbij stenting werd gebruikt als tijdelijke oplossing voorafgaand aan chirurgische interventie zijn niet meegenomen in deze meta-analyse. Als belangrijkste uitkomstmaat is gekeken naar de bloeddruk op middellange termijn na stentimplantatie ten opzichte van de bloeddruk voor stentimplantatie. De kwaliteit van de studies is beoordeeld aan de hand van de GRADE-criteria.⁹ Zo is bijvoorbeeld gekeken naar verandering in antihypertensieve medicatie, verandering in BMI, chronisch nierlijden en andere mogelijke factoren die de resultaten van de onderzoeken zouden kunnen beïnvloeden. De gegevens van de geselecteerde studies zijn door twee afzonderlijke onderzoekers vastgelegd en wederzijds gecontroleerd.

Resultaten

Bij de initiële zoekopdracht werden 2314 artikelen gevonden. Na screening van de titels en abstracts en

Eerste auteur, jaar	Aantal (totaal)	Vrouw (%)	Leeftijd (jaren)	Natieve CoA (%)	Re-stenose CoA (%)	SDG*base-line (mmHg)	SDGpost (mmHg)	Duur FU* (maanden)
Agnoletti, 2005	15	NA	17	0	100	27	4	22
Bentham, 2013	40	28	25	50	50	25	3	52
Bondanza, 2016	34	29	11	68	32	41	2	120
Forbes, 2011	217	31	17	100	0	37	5	33
Grondahl, 2017	9	22	34	0	100	14	2	21
Haji Zeinali, 2017	62	36	31	95	5	62	3	46
Hamdan, 2001	34	26	16	38	62	32	4	29
Harrison, 2001	27	44	30	74	26	46	3	22
Honing-Hemmers, 2003	33	33	21	33	67	37	7	21
Kische, 2015	52	44	37	100	0	55	3	48
Krasemann, 2011	68	38	26	60	40	25	5	41
Lam, 2007	21	48	34	62	38	43	12	14
Macdonald, 2003	15	NA	32	67	33	43	3	36
Mahadevan, 2006	37	41	31	65	35	28	4	12
Meadows, 2015	104	NA	NA	NA	NA	29	2	24
Moltzer, 2010	24	50	35	25	75	19	0	27
Musto, 2008	21	38	34	71	29	59	11	51
Pedra, 2005	21	33	24	100	0	47	0	22
Sadiq, 2013	56	31	22	100	0	51	5	46
Sohrabi, 2014	120	33	24	100	0	55	3	31
Tanous, 2010	22	50	39	64	36	29	3	12
Tyagi, 2003	21	24	29	100	0	68	8	41
Tzifa, 2006	30	NA	28	47	53	36	4	12
van der Burg, 2018	43	40	41	60	40	28	3	20
Yeaw, 2016	9	22	40	100	0	42	NA	14
Zabal, 2003	22	36	26	100	0	64	3	22
Mediaan	32	35	29	67	33	39	3	26
(range)	(9-217)	(22-50)	(11-41)	(0-100)	(0-100)	(14-68)	(0-12)	(12-120)

Studiegegevens worden weergegeven als percentages voor dichotome of tweedelige variabelen en gemiddelde of mediaan voor continue variabelen. De totalen over alle studies worden weergegeven als mediaan en range.

*) SDG: systolische druk gradiënt over de CoA; FU: follow-up; NA: niet beschikbaar (Not Available)

Tabel 1. Karakteristieken van de individuele studies betreffende bloeddruk na CoA stenting

het verwijderen van duplicaten bleven 128 artikelen over voor volledige review. Uiteindelijk voldeden 26 studies aan de inclusiecriteria van deze meta-analyse. De leeftijd van de patiënten tijdens interventie lag tussen 11 en 41 jaar oud. De meerderheid van de patiënten werd voor de eerste keer behandeld (67%), een kleiner deel had al eerder behandeling ondergaan (33%). De duur van de follow-up bedroeg 12 tot 120 maanden met een mediaan van 26 maanden. In de geselecteerde studies werden in totaal 1157 patiënten behandeld. In 25 van de 26 studies werd alleen gebruik gemaakt van niet-invasieve bloeddrukmeting (i.e. met een 'gewone' bloeddrukmeter). In één studie werd een combinatie van invasieve en niet-invasieve meting van de bloeddruk gebruikt. Stentimplantatie leidde, over alle studies gemeten, tot een reductie van de systolische bloeddruk van 20,3 mmHg. Daarnaast werd in 12 studies met 413 geïncludeerde patiënten ook een daling in de diastolische bloeddruk gezien van 8,2 mmHg. De verlaging van de systolische bloeddruk was sterker bij patiënten boven

de 18 jaar en bij de groep patiënten die voor het eerst een interventie onderging. Hoewel de verschillende studies ook verschillende definities gebruikten voor de term 'hypertensie' daalde het aantal patiënten met hypertensie na stentimplantatie van 78% naar 27%. Het aantal patiënten dat antihypertensiva gebruikte nam af met 40%. Van de patiënten die na stentimplantatie nog wel antihypertensieve medicatie gebruikten, was bij 70% de dosering lager dan voorafgaand aan stentimplantatie. Hierbij moet worden aangegeven dat uitkomsten gemeten met behulp van 24-uurs bloeddrukmeting een minder duidelijke verlaging van de systolische bloeddruk lieten zien dan bloeddrukmetingen die werden gemeten in de spreekkamer.

Discussie

Deze meta-analyse biedt inzicht in het effect van het stenten van CoA op de bloeddruk op de middellange termijn. Door het combineren van 26 studies waarin 1157 patiënten werden behandeld, laten we zien dat

Subgroep	Studies	Gemiddelde verandering in SBD (mmHg)		
		I ² (%)	ES (95% CI)	P-waarde ^a
Geslacht				0.80
≥ 35% vrouw	11	78	-21.82 (-29.76, -13.88)	
< 35% vrouw	11	75	-20.51 (-26.41, -14.61)	
Leeftijd (jaren)				0.03
> 25	16	82	-22.38 (-29.43, -15.32)	
18 - 25	5	0	-24.96 (-29.90, -20.02)	
< 18	4	55	-14.93 (-20.61, -9.25)	
Natief versus re-stenose CoA				< 0.00001
Alleen natief	8	63	-28.99 (-35.36, -22.63)	
≥ 50% natief	11	65	-20.95 (-27.60, -14.29)	
> 50% re-stenose	4	0	-12.76 (-17.48, -8.05)	
Alleen re-stenose	2	22	-5.43 (-11.20, 0.34)	
SBD baseline (mmHg)				0.009
> 160	6	79	-32.77 (-47.07, -18.47)	
140 - 160	17	65	-19.64 (-23.42, -15.87)	
< 140	3	60	-9.22 (-17.09, -1.36)	
Gradiënt baseline (mmHg)				< 0.00001
> 40	13	56	-29.63 (-35.54, -23.72)	
20 - 40	11	20	-16.21 (-18.75, -13.67)	
< 20	2	0	-4.55 (-9.85, 0.76)	
Gradiënt post-stenting (mmHg)				0.22
> 8	3	69	-27.39 (-47.90, -6.87)	
4 - 8	7	47	-15.85 (-20.53, -11.17)	
< 4	15	82	-21.56 (-27.39, -15.74)	
Verandering anti-hypertensieve medicatie^b				0.004
Reductie > 25%	6	0	-27.97 (-32.79, -23.14)	
Reductie ≤ 25%	7	83	-17.93 (-25.12, -10.74)	
Toename of geen verandering	2	58	-7.82 (-20.85, 5.22)	
Follow-up duur (jaren)				0.85
> 4	3	37	-20.66 (-31.08, -10.23)	
2 - 4	11	63	-21.18 (-26.22, -16.15)	
< 2	12	84	-18.70 (-25.59, -11.81)	

>>

Subgroep	Studies	Gemiddelde verandering in SBD (mmHg)		
		I ² (%)	ES (95% CI)	P-waarde ^a
Study design				0.80
Prospectieve cohort study	12	64	-20.92 (-25.36, -16.49)	
Retrospectieve cohort study	14	80	-19.90 (-26.55, -13.26)	
Jaar van publicatie				0.13
2010 - 2018	14	70	-17.35 (-21.81, -12.90)	
Voor 2010	12	78	-23.74 (-30.72, -16.76)	
Methode bloeddrukmeting				0.05
24-uurs ABPM	2	58	-7.82 (-20.85, 5.22)	
Poliklinische meting	24	70	-21.12 (-24.85, -17.40)	
Incomplete follow-up^c				0.79
< 5%	14	84	-21.74 (-28.84, -14.63)	
5 - 20%	7	48	-18.68 (-23.83, -13.53)	
> 20%	5	56	-19.44 (-26.79, -12.09)	

Data weergegeven als mean verschil (in mmHg) en 95% confidence interval binnen een random-effects model. a Tussen subgroepen. b Percentuele verandering van patiënten met enige vorm van antihypertensieve medicatie tussen baseline to laatste follow-up. c Percentage patiënten zonder bloeddruk gegevens \geq 12 maanden na CoA stenting. SBD: systolische bloeddruk; ES: effect size; CI: confidence interval; PSG: peak systolische gradiënt (gemeten over de CoA); AHM: anti-hypertensieve medicatie; ABPM: ambulatory blood pressure monitoring.

Tabel 2. Gemiddelde verandering in SBD van baseline tot einde follow-up, verspreid over subgroepen

stentimplantatie is geassocieerd met een significante verlaging van systolische en diastolische bloeddruk, die tot 10 jaar na de behandeling aanhoudt. Het meest uitgesproken was het effect bij patiënten ouder dan 18 jaar, patiënten met een hogere systolische bloeddruk voorafgaand aan de behandeling en bij patiënten die voor het eerst werden behandeld voor een CoA. Naast een lagere systolische bloeddruk bleek ook een vermindering in het gebruik van antihypertensieve medicatie. Deze resultaten tonen nu ook op de middellange termijn bij een groot patiëntencohort een positief effect op de bloeddruk na stenten van CoA. Het effect kan klinisch significant worden genoemd, omdat eerder is aangetoond dat al een reductie van systolische bloeddruk met 10 mmHg

Stentimplantatie leidde, over alle studies gemeten, tot een reductie van de systolische bloeddruk van 20,3 mmHg

en diastolische bloeddruk met 5 mmHg het risico op belangrijke cardiovasculaire events vermindert.⁸ Het gemeten effect kan niet worden toegeschreven aan een toename van het gebruik van antihypertensieve medicatie na stenting. Integendeel, het aantal patiënten dat medicatie gebruikt daalt met 40%. Dit neemt niet weg dat op de langere termijn nog steeds ruim 30% van de patiënten antihypertensieve medicatie gebruikt. Waarom sommige patiënten toch hypertensief blijven na stenting is helaas niet duidelijk. De laatste jaren zijn er steeds vaker aanwijzingen dat (een gebrek aan) elasticiteit van de aorta hierin een

rol speelt. Ook een verhoogde perifere vaatweerstand, al dan niet als gevolg van een meer gegeneraliseerde vaataandoening, kan een reden zijn voor deze persisterende hypertensie, net zoals een afwijkende anatomie en beloop van de aortaboog en een verminderde functionaliteit van baroreceptoren. Wellicht speelt ook de manier waarop het bloed door de aorta stroomt een rol. Nieuwe technieken, zoals 4-dimensionele flow-MRI, kunnen hopelijk in de nabije toekomst helpen om meer inzicht te krijgen in de bloedstroming in de aorta en de klinische consequenties daarvan.

Parameters

In deze studie zijn enkele parameters gevonden die een duidelijk sterkere afname lieten zien van de bloeddruk na stenting. De belangrijkste is de gradiënt: bloeddrukverschil voor en na de CoA. Bij een gradiënt lager dan 20 mmHg werd zelfs geen enkel effect op de bloeddruk gezien na stenting. Opvallend hierbij is dat een beperkte gradiënt na stenting niet werd geassocieerd met hypertensie op de middellange termijn. Daarnaast tonen we aan dat patiënten die al eerder zijn behandeld voor CoA een groter risico hebben op hypertensie dan mensen met 'natieve' CoA; die nog niet eerder een ingreep hebben ondergaan. Mogelijk heeft dit te maken met het gebruik van stug kunststofmateriaal en littekenweefsel bij eerder chirurgisch ingrijpen. Hierbij moet wel worden aangegeven dat mensen die al eerder zijn behandeld voor CoA vaak beter onder controle staan en mogelijk al bij milde hypertensie een stentimplantatie krijgen. De winst die te behalen valt op de bloeddruk is dan wellicht kleiner dan bij 'nieuwe' CoA-patiënten die zich vaak met ernstige hypertensie presenteren.

Conclusies

De meta-analyse laat zien dat op middellange termijn na stenting van CoA een duidelijke daling van de bloeddruk

optreedt, wat het risico op cardiovasculaire complicaties zou kunnen verminderen. Patiënten met een natieve CoA en patiënten met een hoge(re) bloeddruk en gradiënt voorafgaand aan stenting hadden het meest gunstige effect op de bloeddruk na stenting. De onderliggende oorzaken van hypertensie in deze populatie zijn nog niet geheel duidelijk en blijven onderwerp van onderzoek en debat. In de toekomst kan onderzoek gericht op bloedstroomveranderingen in de aorta mogelijk meer inzicht geven in dit probleem.

Literatuur

- 1 Torok, R.D., Campbell, M.J., Fleming, G.A. et al. Coarctation of the aorta: management from infancy to adulthood. *World J Cardiol* 2015;7:765–75.
- 2 Brown, M.L., Burkhart, H.M., Connolly, H.M. et al. Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1020–5.
- 3 Cohen, M., Fuster, V., Steele, P.M. et al. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1989;80:840–5.
- 4 Ou, P., Bonnet, D., Auricombe, L. et al. Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta. *Eur Heart J* 2004;25:1853–9.
- 5 Hager, A., Kanz, S., Kaemmerer, H. et al. Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:738–45.
- 6 Morgan, G.J., Lee, K.J., Chaturvedi, R. et al. Systemic blood pressure after stent management for arch coarctation, implications for clinical care. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:192–201.
- 7 Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N.M. et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–57.
- 8 Thomopoulos, C., Parati, G., Zanchetti, A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–95.
- 9 Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6

Dit is een Nederlandstalige samenvatting van het artikel: T.A. Meijs et al. 'Medium-term systemic blood pressure after stenting of aortic coarctation: a systematic review and meta-analysis. Het is eerder verschenen in Heart (2019;105:1464-1470).

Nieuwsflits

Invoering wettelijke gezondheidsplicht

Zilveren Kruis, CZ en Menzis willen dat het verplicht wordt om in te zetten op preventie. Naast een zorgplicht moet er een gezondheidsplicht komen. Dat betekent dat zorgprofessionals de plicht krijgen om zich in te zetten voor een betere volksgezondheid en preventie. Zo moet er meer aandacht komen voor zaken als overgewicht, te weinig lichaamsbeweging en stress. In *de Volkskrant* zei Ruben Wenselaar van Menzis: "Wij moeten een gezondheidsplicht invoeren in alle vijf zorgwetten die we hebben. Die plicht moet niet alleen gelden voor zorgprofessionals, maar ook voor zorgverzekeraars, gemeenten, GGD's en zorgkantoren."

Bron: *Skipr*

Antioxidanten verkleinen je kans op een hartinfarct niet

In een nieuwe studie tonen onderzoekers van het LUMC aan dat antioxidanten de kans op een hartinfarct niet verkleinen. Ze kregen voor dit onderzoek, dat plaatsvond onder 900.000 deelnemers, steun van de Hartstichting. De een heeft van nature meer antioxidanten in zijn bloed dan de ander; kwestie van erfelijkheid. De onderzoekers keken of er een verschil was in het risico om een hartinfarct te krijgen tussen deze twee groepen. Er werd geen verschil gevonden in de hoeveelheid antioxidanten in het bloed tussen gezonde personen en mensen die een hartinfarct hadden doorgemaakt. Deze onderzoeksresultaten ondersteunen

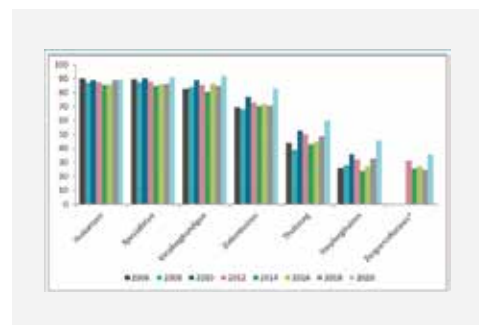
eerdere klinische studies en nemen veel van bestaande onenigheid weg. Epidemioloog Raymond Noordam zegt dan ook dat er geen bewijs is dat multivitaminen die als antioxidant werken het risico op een hartinfarct verkleinen.

Bron: *Hartstichting*

Nederlanders hebben meer vertrouwen in gezondheidszorg dan in 2018

Het publiek vertrouwen in de gezondheidszorg is groot. Mensen in Nederland hebben het meeste vertrouwen in huisartsen,

specialisten en verpleegkundigen. Het vertrouwen in de ziekenhuizen, thuiszorg en verpleeghuizen is in 2020 groter dan in 2018. Dit blijkt uit de nieuwe cijfers van de



'Barometer Vertrouwen in de Gezondheidszorg' van het Nivel. Het is mogelijk een gevolg van de manier waarop instellingen zijn omgegaan met de uitdagingen die de coronacrisis met zich meebracht. Om het jaar meet het Nivel het publiek vertrouwen in een aantal beroeps groepen in de gezondheidszorg en in instellingen zoals ziekenhuizen en verpleeghuizen.

Bron: *Nivel*