

*Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 081219. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd. Detta svar är granskat av Dr Nils Wahlgren och Dr Mia von Euler, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.*

## **Blodtryckssänkning under den akuta fasen av spontan hjärnblödning**

### **1. Fråga**

Vilka effekter har en farmakologisk sänkning av blodtrycket under den akuta fasen av en spontan hjärnblödning (Intracerebralt hematoma, ICH) på död och funktionsnedsättning?

### **2. Sammanfattning**

Det är vanligt med förhöjt blodtryck under den akuta fasen av en spontan hjärnblödning. Ett flertal observationsstudier visar ett samband mellan kraftigt förhöjt blodtryck och blödningens storlek, liksom risken för död och funktionsnedsättning.

- Vi har inte kunnat finna några studier som har syftat till att jämföra aktiv, farmakologisk blodtryckssänkning vid akutfasen av ICH med placebo eller avsaknad av blodtrycksbehandling.
- I två randomiserade studier med 404 respektive 42 deltagare jämfördes effekterna av intensiv<sup>1</sup> blodtryckssänkning med måttlig<sup>2</sup> blodtryckssänkning vid akut spontan hjärnblödning. I dessa fanns ingen statistiskt säkerställd skillnad avseende död eller funktionsnedsättning mellan de två grupperna.
- Det pågår en stor randomiserad studie med 2800 deltagare. I studien jämförs effekterna av intensiv blodtryckssänkning med måttlig blodtryckssänkning. Studien beräknas vara avslutad 2011. Ytterligare en stor randomiserad studie är under planering.
- Kunskapsunderlaget är inte tillräckligt för att medge säkra slutsatser beträffande effekterna av en farmakologisk sänkning av blodtrycket under den akuta fasen av en hjärnblödning på död och funktionsnedsättning.

---

<sup>1</sup> Intensiv blodtryckssänkning: Mål för Systoliska blodtrycket 140 mmHg [11] eller Medelarteriellt blodtryck (MAP) <110 mmHg [12].

<sup>2</sup> Måttlig blodtryckssänkning: Mål för Systoliska blodtrycket 180 mmHg eller MAP 110-130 mmHg.

### 3. Bakgrund

Det är vanligt med förhöjt blodtryck under den akuta fasen av en spontan hjärnblödning. 75% av alla patienter med stroke, orsakad av såväl hjärnblödning som infarkt, har förhöjt blodtryck i den akuta fasen [1]. För patienter med hjärnblödning skulle det förhöjda blodtrycket kunna öka blödningens storlek, och en blodtryckssänkning kan därmed potentiellt minska denna risk. Ett sänkt blodtryck skulle potentiellt kunna leda till ett försämrat blodflöde och därmed ökad risk för påföljande skada.

Ett flertal observationsstudier visar ett samband mellan kraftigt förhöjt blodtryck och blödningsstorlek [2] liksom risk för död och funktionsnedsättning [3-7].

I internationella och nationella riktlinjer från The European Stroke Initiative (EUSI) [8], The American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) [9] och Socialstyrelsen [10] förordas en måttlig blodtryckssänkning med angivande av önskvärda blodtrycksnivåer. Mot denna bakgrund fokuserar kliniska studier idag på att jämföra intensiv med måttlig sänkning av blodtrycksnivåerna.

### 4. Resultat

Vi har inte kunnat finna några studier som har syftat till att jämföra aktiv, farmakologisk blodtryckssänkning vid akutfasen av ICH med placebo eller avsaknad av blodtrycksbehandling. Däremot har man i två randomiserade studier (RCT) jämfört intensiv med måttlig farmakologisk sänkning av blodtrycksnivåerna (Andersson (INTERACT) [11], n=404 och Koch [12], n=42). Dessa visade ingen statistiskt säkerställd skillnad avseende död, beroende eller neurologisk försämring mellan de två grupperna. Inga patienter med systoliskt blodtryck över 220 mmHg var inkluderade i den större studien.

Två systematiska litteraturoversikter om akut stroke [1, 13] konstaterar avsaknad av relevanta kontrollerade studier.

I två pågående kliniska prövningar jämförs effekterna av intensiv med måttlig blodtryckssänkning vid akut ICH; INTERACT2 [14], n=2800 och ATACH [15], n=60.

### 5. Identifierade studier

#### 5.1 Två randomiserade, kontrollerade studier

**Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. Lancet Neurol 2008;7:391-9. [11]**

Multicenter, pilotstudie inför en större klinisk prövning. Syftet var att undersöka om intensiv blodtrycksbehandling är säker och effektiv.

I studien ingick 404 patienter med akut, spontan ICH. Patienternas medelålder var 62.5 år. Vid studiestart hade ingen patient systoliskt blodtryck över 220 mmHg. Blodtrycket var, vid studiestart, i snitt 180/101 mmHg och 182/105 mmHg i behandlings respektive kontrollgruppen. 74% av

patienterna hade känt högt blodtryck (>150 mmHg systoliskt) sedan tidigare och cirka 20% av patienterna hade tidigare haft ischemisk stroke eller hjärnblödning.

Hjärnblödningen CT-diagnostiserades och patienterna randomiserades till intensiv blodtryckssänkning (140 mmHg systoliskt) eller sänkning enligt riktlinjer från AHA/ASA (180 mmHg systoliskt). Den genomsnittliga tiden från symtomdebut till behandlingsstart var 4:00 eller 4:40 timmar i behandlings- respektive kontrollgruppen. Olika läkemedelsgrupper (diuretika, alfa<sub>1</sub>-antagonister, nitropreparat, betaantagonister, kalciumantagonister, ACE-hämmare) såväl som administrationssätt användes för blodtryckssänkning.

Primärt effektmått var relativ förändring i hematovolymp vid 24 timmar. Sekundära effektmått var bland annat absolut och substantiell (>33%) tillväxt av hematovolymp och det huvudsakliga kliniska effektmåttet var en kombination av död och beroende, definierat som The modified Rankin Score (mRS) 3-5, till och med dag 90. Även neurologisk försämring inom 72 timmar enligt NIH stroke scale (NIHSS) respektive Glasgow coma scale (GCS) och andra kliniska parametrar rapporterades.

Författarna fann ingen skillnad i död, beroende eller neurologisk försämring mellan grupperna. Hematomtillväxten var lägre i behandlingsgruppen jämfört med i kontrollgruppen. Detta gav dock ingen signifikant skillnad i slutlig genomsnittlig hematovolymp, då kontrollgruppen hade lägre initialvärden. Det är ovisst om de olika initiala nivåerna hade någon betydelse för tillväxten. Den kliniska betydelsen av den minskade blödningstillväxten är oklar och behöver studeras vidare.

**Koch S, Romano JG, Forteza AM, Otero CM, Rabinstein AA. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety. *Neurocrit Care* 2008;8:316-21. [12]**

Syftet var att undersöka om intensiv blodtrycksbehandling är möjlig och säker. I studien ingick 42 patienter med akut, spontan ICH. Patienternas medelålder var 60.6 år. Det medelarteriella blodtrycket (MAP) var, vid studiestart, i snitt  $144.3 \pm 15.8$  mmHg och  $150.7 \pm 20.1$  mmHg i behandlings- respektive kontrollgruppen. 88% hade känt högt blodtryck sedan tidigare.

Hjärnblödningen CT-diagnostiserades och patienterna randomiserades till intensiv blodtryckssänkning (MAP<110mmHg) eller sänkning enligt riktlinjer från AHA (MAP 110-130 mmHg). Behandlingen startades i snitt inom  $3.2 \pm 2.2$  timmar efter symtomdebut. Patienterna behandlades med infusioner av labetalol (betaantagonist) följt av nicardipin (kalciumantagonist) för att uppnå måltryck. De mest allvarliga fallen behandlades med nitroprusid (nitropreparat).

Primärt effektmått var neurologisk försämring vid 48 timmar enligt NIHSS och GCS. Sekundära effektmått var hematovolymp efter 24 timmar samt beroende enligt mRS till och med dag 90.

Man fann inga kliniskt relevanta skillnader mellan grupperna. Författarna har ej redovisat några beräkningar av studiens statistiska styrka, men påpekar att materialet kan vara för litet för att upptäcka effekter på hematovolymp.

## 5.2 Två systematiska litteraturöversikter

### **Geeganage C, Bath PMW. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. [1]**

Systematisk litteraturöversikt om farmakologisk blodtrycks kontroll vid akut stroke. Av tolv ingående studier har endast en inkluderat fler än fem patienter med ICH (Andersson [11], se ovan). Övriga elva studier fokuserar på patienter med ischemisk stroke.

Författarnas slutsatser: *"There is insufficient evidence to evaluate the effect of altering blood pressure on outcome during the acute phase of stroke."*

### **Sharma M, Clark H, Armour T, Stotts G, Cote R, Hill MD, et al. Acute stroke: evaluation and treatment. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005:1-7. [13]**

Systematisk litteraturöversikt om utvärdering och behandling av akut stroke. För ICH har man dock bara identifierat två små icke-kontrollerade studier (totala n=32). Båda studierna följde det intrakraniella trycket (ICP) och det cerebrala perfusionstrycket (CPP) efter blodtryckssänkning vid akut ICH. Död och funktionsnedsättning rapporterades inte.

Författarnas slutsatser; *"In spite of potential importance, availability of therapy and ease of administration of antihypertensive agents, very little data exists to suggest that their use is of benefit (or results in harm) in the setting of acute ICH."*

## 6. Pågående studier

### **Anderson C. INTERACT2. The Second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial. [14]**

Randomiserad studie med avsikt att inkludera 2800 patienter. Patienter med ICH och förhöjt blodtryck (150-220 mmHg systoliskt) randomiseras inom sex timmar efter symptomdebut till intensiv blodtryckssänkande behandling (<140 mmHg systoliskt) eller riktlinjebehandling enligt AHA (<180mmHg systoliskt). Effektmått är död och beroende efter 90 dagar enligt mRS, fysisk funktion, livskvalitet, återfall i stroke och andra hjärt-kärl- komplikationer, behov av permanent hjälp och andra allvarliga händelser.

Studien beräknas pågå 2008-2011.

**Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. Neurocrit Care 2007;6:56-66. [15]**

Pilotstudie med avsikt att inkludera 60 patienter. Patienter med ICH och förhöjt blodtryck (>170 mmHg systoliskt) behandlas med nicardipin för att gradvis sänka blodtrycket till tre olika målnivåer; 170-200, 140-170 och 110-140 mmHg systoliskt. Behandling påbörjas inom de första 24 timmarna efter symptomdebut.

Studien syftar till att studera initial säkerhet och biverkningar samt efter 90 dagars uppföljning. Pilotstudien ska ha avslutats i maj 2008, men har ännu inte slutrapporterats.

Syftet är att följa upp studien med en stor randomiserad prövning.

## 7. Riktlinjer

**Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovasc Dis 2006;22:294-316. [8]**

**Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2007;116:e391-413. [9]**

**Socialstyrelsen; Nationella riktlinjer för strokesjukvård 2005. En uppdatering av riktlinjerna för stroke planeras att komma i slutet av januari 2009. [10]**

## 8. Referenser

1. Geeganage C, Bath PMW. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD000039. DOI:1002/14651858.CD000039.pub2.  
[www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD000039/frame.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD000039/frame.html)
2. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004;35:1364-7.
3. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5.
4. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:21-4.
5. Meyer JS, Bauer RB. Medical treatment of spontaneous intracranial hemorrhage by the use of hypotensive drugs. *Neurology* 1962;12:36-47.
6. Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, Suarez JI, Siddiqui AM, Kirmani JF, et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2005;20:34-42.
7. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004;43:18-24.
8. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
9. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:e391-413.
10. Socialstyrelsen; nationella riktlinjer för strokesjukvård 2005.
11. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391-399.
12. Koch S, Romano JG, Forteza AM, Otero CM, Rabinstein AA. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety. *Neurocrit Care* 2008;8:316-21.
13. Sharma M, Clark H, Armour T, Stotts G, Cote R, Hill MD, et al. Acute stroke: evaluation and treatment. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005:1-7.
14. Anderson C. INTERACT2. The Second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial. In: *Stroke Trials Directory*, Internet Stroke Center: [www.strokecenter.org/trials/](http://www.strokecenter.org/trials/); 2008.
15. Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocrit Care* 2007;6:56-66.

## 9. Arbetsgrupp

Detta svar är sammanställt av personal på SBU:s kansli; programsamordnare Bo Freyschuss, projektledare Susanna Kjellander, och informationsspecialist Sara Wickström. Övriga medarbetare var Nasim Farrokhnia, Magnus Nord och Susanne Allander, SBU.

## 10. Granskning

Detta svar är granskat av Dr Nils Wahlgren och Dr Mia von Euler vid Institutionen för Klinisk neurovetenskap, Karolinska Sjukhuset, Solna.

## 11. Litteratursökning

Till och med 081107

<b>CRD Databases</b>
Intracerebral hemorrhage
<b>INAHTA, HTA database</b>
Intracerebral hemorrhage
<b>The Cochrane Library</b>
Intracerebral hemorrhage AND blood pressure
<b>Pub Med 2000 - 2008 (oktober)</b>
Intracerebral hemorrhage AND blood pressure
Limits: Systematic reviews, Meta-analysis, Randomized Clinical trials, Clinical trials, Practice guidelines.
<b>EMBASE</b>
Intracerebral hemorrhage AND blood pressure
<b>UpToDate</b>
Intracerebral hemorrhage AND blood pressure
<b>Clinical Evidence</b>
Intracerebral hemorrhage AND blood pressure
<b>ClinicalTrials.gov</b>
Intracerebral hemorrhage AND blood pressure