Étude ATACH II

Jean-Martin Boulanger, Neurologue, HCLM

Conflits d'intérêts

BI, Sanofi-Aventis, BMS,
 Roche, Bayer, Novartis, Solvay,
 Allergan, Merz, Octa-Pharma,
 Servier



Connaître les résultats de l'étude ATACH II.

Intégrer dans sa pratique des approches thérapeutiques judicieuses basées sur des données récentes de la littérature.

Reconnaître les forces et les faiblesses de l'étude ATACH II.

La raison d'être de l'étude

Les hématomes intracérébraux ont tendance à croître dans les premières heures. Cette croissance est liée à un moins bon devenir clinique.

🕅 La TA augmente en hémorragie cérébrale.

Une TA élevée a parfois été associée avec une majoration du volume de l'hématome.

Certaines données suggèrent qu'un traitement agressif de la TA diminue le volume des hématomes. Impact sur le devenir clinique? Cible de TA à viser?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 20, 2013

VOL. 368 NO. 25

Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage

Craig S. Anderson, M.D., Ph.D., Emma Heeley, Ph.D., Yining Huang, M.D., Jiguang Wang, M.D., Christian Stapf, M.D., Candice Delcourt, M.D., Richard Lindley, M.D., Thompson Robinson, M.D., Pablo Lavados, M.D., M.P.H., Bruce Neal, M.D., Ph.D., Jun Hata, M.D., Ph.D., Hisatomi Arima, M.D., Ph.D., Mark Parsons, M.D., Ph.D., Yuechun Li, M.D., Jinchao Wang, M.D., Stephane Heritier, Ph.D., Qiang Li, B.Sc., Mark Woodward, Ph.D., R. John Simes, M.D., Ph.D., Stephen M. Davis, M.D., and John Chalmers, M.D., Ph.D., for the INTERACT2 Investigators*



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage

Adnan I. Qureshi, M.D., Yuko Y. Palesch, Ph.D., William G. Barsan, M.D., Daniel F. Hanley, M.D., Chung Y. Hsu, M.D., Renee L. Martin, Ph.D., Claudia S. Moy, Ph.D., Robert Silbergleit, M.D., Thorsten Steiner, M.D., Jose I. Suarez, M.D., Kazunori Toyoda, M.D., Ph.D., Yongjun Wang, M.D., Haruko Yamamoto, M.D., Ph.D., and Byung-Woo Yoon, M.D., Ph.D., for the ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network*

ATACH II: Critères

 Hémorragie cérébrale avec un tx institué en moins de 4.5h et poursuivi ad 24h

- Glasgow Coma Scale ≥ 5
 et volume de l'hématome <
 60cm³
- Au moins une TA >
 180mmHg avant la randomisation



ATACH II: but de l'étude

Maintenir une TA systolique horaire minimale entre <u>140-179 mmHg</u> dans le groupe « standard » vs entre <u>110-139</u> <u>mmHg</u> dans le groupe « avec traitement agressif » et ce, pour les 24h après la randomisation.

ATACH II: Protocole

Possibilité de recevoir un tx anti-HTA avant la randomisation si TA > 180mmHg.

La TA ne devait pas être
 < 140mmHg avant la
 randomisation.

ATACH II: Protocole

Après la rando:

☑ Nicardipine IV 5mg/h☑ Majoration de 2.5mh/h q 15min ad max 15mg/h

Si TA demeure au-dessus des cibles après 30 minutes: Labétalol IV Diltiazem IV ou Urapidil IV si Labétalol non disponible

ATACH II: Protocole

CT au baseline et à 24h

Contact téléphonique à 1 mois puis évaluation en personne à 3 mois.

Évaluateur à l'aveugle du groupe de traitement.

Issue primaire:

Proportion de patients avec une atteinte fonctionnelle sévère (MRS 4-6) à 3 mois

ATACH II: Résultats

Début en Mai 2011 et fin en Septembre 2015.

110 sites (É-U, Japon, Chine, Taiwan, Corée du Sud et Allemagne).

8532 patients dépistés et 1000 patients randomisés.



Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants, According to Treatment Group.*						
Characteristic	Intensive Treatment (N = 500)	Standard Treatment (N = 500)				
Age — yr	62±13.1	61.9±13.1				
Male sex — no. (%)	304 (60.8)	316 (63.2)				
Race — no. (%)†						
Asian	277 (55.4)	285 (57.0)				
Black	73 (14.6)	58 (11.6)				
White	142 (28.4)	145 (29.0)				
Other or unknown	8 (1.6)	12 (2.4)				
Hispanic ethnic group — no. (%)†	38 (7.6)	41 (8.2)				
Recruited at site in Asia — no. (%)	264 (52.8)	273 (54.6)				
Glasgow Coma Scale score — no. (%)‡						
3–11	73 (14.6)	74 (14.8)				
12–14	152 (30.4)	142 (28.4)				
15	275 (55.0)	284 (56.8)				
Systolic blood pressure at presentation in emergency department — mm Hg§	200±27.1	201.1±26.9				
Median NIHSS score (range)¶	11 (0-40)	11 (0-40)				
Intracerebral hematoma volume						
>30 cm ³ — no./total no. (%)	45/496 (9.1)	51/492 (10.4)				
Median (range) — cm ³	10.3 (2.3-85.2)	10.2 (0.98–79.1)				
Intraventricular hemorrhage — no./total no. (%)	122/496 (24.6)	142/492 (28.9)				
Location of hemorrhage — no./total no. (%)						
Thalamus	193/496 (38.9)	180/492 (36.6)				
Basal ganglia	255/496 (51.4)	251/492 (51.0)				
Cerebral lobe	48/496 (9.7)	60/492 (12.2)				
Cerebellum	0/496	1/492 (0.2)				

ATACH II: Résultats

Temps moyen sx-rando = 182.2 min (groupe intensif) vs 184.7 min (groupe standard)

TA horaire moyenne des 2 premières heures = 128.9mmHg (intensif) vs 141.1 mmHg (standard)

Taux d'échec au:
 Premier traitement = 12.2% vs 0.8% (p<0.001)
 Deuxième traitement = 15.6% vs 1.4% (p<0.001)



Figure 1. Mean Hourly Minimum Systolic Blood Pressure during the First 24 Hours after Randomization, According to Treatment Group.

The dashed vertical line indicates 2 hours, and I bars 95% confidence intervals.

Outcome	Intensive Treatment (N = 500)	Standard Treatment (N = 500)	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis†	
			Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value	Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value
Primary outcome: death or disability — no./total no. (%)‡	186/481 (38.7)	181/480 (37.7)	1.02 (0.83 to 1.25)	0.84	1.04 (0.85 to 1.27)	0.72
Hematoma expansion — no./total no. (%)§	85/450 (18.9)	104/426 (24.4)	0.78 (0.59 to 1.04)	0.09	0.78 (0.58 to 1.03)	0.08
Neurologic deterioration within 24 hr — no. (%)¶	55 (11.0)	40 (8.0)	1.38 (0.92 to 2.07)	0.13	1.39 (0.92 to 2.09)	0.11
Treatment-related serious adverse event within 72 hr — no. (%)	8 (1.6)	6 (1.2)	1.33 (0.46 to 3.84)	0.59	1.37 (0.47 to 3.95)	0.56
Any serious adverse event within 3 mo — no. (%)	128 (25.6)	100 (20.0)	1.28 (0.99 to 1.66)	0.06	1.30 (1.00 to 1.69)	0.05
Hypotension within 72 hr — no. (%)	6 (1.2)	3 (0.6)	2.00 (0.50 to 8.00)	0.33	1.96 (0.49 to 7.87)	0.34
Death — no. (%)	33 (6.6)	34 (6.8)	0.97 (0.60 to 1.57)	0.90	0.99 (0.61 to 1.60)	0.97
EQ-5D utility index score**††			-0.01 (-0.05 to 0.02)	0.47	-0.02 (-0.05 to 0.02)	0.29
Median	0.7	0.7				
Range	-0.1 to 1.0	0 to 1.0				
EQ-5D visual-analogue scale score**‡‡			-1.14 (-5.28 to 2.99)	0.59	-1.32 (-5.25 to 2.60)	0.51
Median	62.5	70				
Range	0 to 100	0 to 100				

Table 2. Primary, Secondary, and Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Analyse post hoc: Taux de complications rénales à 7 jours plus important dans le groupe intensif: 9.0% vs 4.0% (p 0.002) mais pas de différence pour les complications rénales sérieuses (0.8À% vs 0.2%-p= 0.1804)

Étude cessée pour futilité avant le 1280 patients souhaités



Subgroup	No. of Patients	Relative R	lisk (95% CI)		P Value for Interaction
Glasgow Coma Scale score					0.62
3–11	143	⊢		0.90 (0.71-1.14)	
12–14	278			1.16 (0.90-1.49)	
15	540	⊧ <mark>⊨</mark>	4	0.97 (0.73-1.28)	
Intraventricular hemorrhage					0.53
Yes	253			1.14 (0.95-1.37)	
No	697	⊢	4	1.00 (0.79–1.26)	
Baseline hematoma volume					0.73
>30 cm ³	91	► =		0.95 (0.73-1.22)	
≤30 cm ³	859	▶ 	ł	1.04 (0.86-1.25)	
Hematoma location					0.75
Basal ganglia	486	⊢		1.06 (0.83-1.35)	
Cerebral lobe	104	F		1.16 (0.65-2.06)	
Thalamus	359	► _		0.92 (0.74-1.15)	
Type 2 diabetes mellitus					0.75
Yes	166	⊧ <u>i</u> ≡		1.09 (0.75-1.59)	
No	778	⊢		1.00 (0.84-1.20)	
Met systolic blood pressure target	t within 2 hr				0.51
Yes	901	· 		1.02 (0.87-1.21)	
Νο	60 			0.61 (0.26-1.43)	
Sex					0.20
Male	595	⊢		1.15 (0.92-1.44)	
Female	366	H		0.88 (0.70-1.10)	
Race					0.60
Asian	555	·		0.92 (0.73-1.17)	
Black	117	F		1.22 (0.81-1.86)	
White	269	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		1.09 (0.84-1.42)	
Hispanic ethnic group					0.84
Yes	74	F		0.96 (0.54-1.69)	
Νο	887			1.03 (0.87-1.22)	
Enrolled at Asian site					0.49
Yes	532	⊧ _		0.95 (0.74-1.21)	
No	429	⊢		1.09 (0.89–1.34)	
	0.25	0.50 1.0	2.00	4.00	
	Inten	sive Treatment Better S	Standard Treatment Be	tter	

Discussion-Conclusion

En hémorragie cérébrale <24h, il n'y a pas de bénéfice à traiter une TA systolique > 180 mmHg.

Aucune différence selon les sous-groupes.

Il s'agit toutefois d'une étude sur les hématomes de relatif petits-moyens volumes affectant surtout les structures profondes. Peu de données sur les hématomes lobaires.

Étude plus « hyperaiguë » qu'INTERACT II, plus «hypertensive» et moins d'échecs au traitement.

Conclusion

🕅 « Lower is not better. »

On vise moins de 180 mmHg de systolique en hémorragie cérébrale pour les premières 24h, pas davantage.