

Meer ongewenste effecten te verwachten na het opstarten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden?

Referentie

Jodicke AM, Tan EH, Robinson DE, et al. Risk of adverse events following the initiation of antihypertensives in older people with complex health needs: a self-controlled case series in the UK. *Age Aging* 2023;52:afad177. DOI: 10.1093/ageing/afad177

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het val-en fractuurrisico en wat is het risico van acuut nierfalen bij het opstarten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden?

Achtergrond

In Minerva bespraken we reeds studies die aantoonde dat ook bij 65-plussers en zelfs bij 80-plussers met hypertensie het bereiken van bloeddrukdaling door antihypertensiva een gunstig effect heeft op harde eindpunten. En dat evenredig aan de grootte van de daling in systolische en in mindere mate in diastolische bloeddruk (1-4). Anderzijds moet de clinicus ook aandacht besteden aan de verhoogde gevoeligheid van oudere personen voor de ongewenste effecten van antihypertensiva, zoals syncope, vallen met eventueel geassocieerde fracturen, elektrolytstoornissen en acuut nierfalen (5). De studie die we hier zullen bespreken zocht naar de frequentie van ernstige ongewenste effecten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van patiënten uit de Clinical Practice Research Datalink (CPRD GOLD), een eerstelijnsdatabank met geanonimiseerde patiëntgegevens (demografische gegevens, aandoeningen, medicatievoorschriften, laboratoriumgegevens, gezondheidsgerelateerde leefstijlfactoren, verwijzingen naar de tweede lijn) van meer dan 17 miljoen huisartsenpatiëntendossiers in het Verenigd Koninkrijk
- inclusiecriteria:
 - patiënten ouder dan 65 jaar
 - minstens 1 jaar geregistreerd in een huisartsenpraktijk, die voldoet aan de richtlijnen
 - geen antihypertensiva gekregen in het jaar voor de start van de studie
 - minstens 1 dag opvolging mogelijk
 - complexe zorgnoden op basis van 3 verschillende indicatoren in het jaar voor de start van de studie (zie verder)
- uiteindelijke inclusie van 42 483 antihypertensiva-naïeve personen met complexe zorgnoden.

Onderzoeksopzet

Prospectief cohortonderzoek

- op basis van de aanwezige zorgnoden deelde men de volledige cohorte op in 3 cohorten (eenzelfde deelnemer kon hierbij voorkomen in meer dan één cohort):
 - hospitalisatiecohort: ongeplande hospitalisatie in het voorbije jaar (n=25 210)
 - frailtycohort: ≥ 3 beperkingen op de **Electronic Frailty Index (eFI)** (n=18 211)
 - polyfarmaciecohort: inname van minstens 10 verschillende geneesmiddelen per dag (n=14 955)

- valincidenten werden opgevolgd met de CPRD GOLD-databank, fracturen met de CPRD GOLD-databank en de HES (Hospital Episodic Statistics)-databank en acuut nierfalen (acuut nierfalen en ongespecificeerd nierfalen, respectievelijk codes N17 en N19 in ICD-10) met de HES-databank
- individuele blootstelling aan antihypertensiva werd gemeten vanaf de dag van het eerste voorschrift met een antihypertensivum tot het moment dat de patiënt de praktijk verliet, de praktijk stopte met registeren, de patiënt stierf of de studie na 9,7 jaar werd stopgezet; als blootstelling kwam alleen continu gebruik in aanmerking, gedefinieerd als een interval <90 dagen tussen twee vervolgvorschriften
- wanneer men meerdere fracturen of verschillende rapportages van nierfalen binnen een periode van 30 dagen registreerde, werd het duplicaat uit de dataset verwijderd.

Uitkomstmeting

- associatie tussen voorkomen van valincidenten, fracturen en acuut nierfalen enerzijds en blootstelling aan antihypertensiva anderzijds in de 3 cohorten
- voor de analyse maakte men gebruik van de **Self Controlled Case Series (SCCS)-methode**
- de incidentie tijdens de blootgestelde en niet-blootgestelde periode werd vergeleken om uiteindelijk de **incidence rate ratio's (IRR's)** te berekenen voor valincidenten en fracturen tussen dag 0 en 30 en na meer dan 31 dagen en van acuut nierfalen tussen dag 0 tot 30, tussen dag 31 tot 90 en na meer dan 91 dagen
- sensitiviteitsanalyses met exclusie van personen die stierven tijdens de studie, alleen rekening houdend met de eerste gebeurtenis per patiënt, met inclusie van een periode van 30 dagen zonder blootstelling voorafgaand aan het gebruik van antihypertensiva, met exclusie van patiënten met een voorgeschiedenis van vallen, fracturen of acuut nierfalen.

Resultaten

- van de 42 483 geïncludeerde personen vielen er 7 240 (17%) en liepen er 5 164 (12,2%) minstens 1 fractuur op en werd er bij 450 (1,1%) acuut nierfalen vastgesteld tijdens een mediane follow-up van ongeveer 5 jaar; de mediane leeftijd van de personen die vielen bedroeg 79 jaar en het ging in 67% van de gevallen om vrouwen; bij de personen die een fractuur opliepen was de mediane leeftijd 78 jaar en ging het in 75% van de gevallen om vrouwen; personen met acuut nierfalen waren mediaan 79 jaar oud, in 54% van de gevallen waren het mannen en 24% had chronisch nierfalen
- de blootstelling aan antihypertensiva tijdens de follow-up bedroeg 46% bij de personen die vielen, 45% bij de personen met een fractuur en 58% bij de personen met acuut nierfalen; in alle groepen bedroeg de behandelingsduur met antihypertensiva mediaan 1,7 jaar en diuretica waren de meest voorgeschreven antihypertensiva
- voor alle cohorten zag men tijdens de eerste 30 dagen na opstarten van antihypertensiva een toename in valrisico van 35% tot 50%: IRR 1,35 (95% BI van 1,09 tot 1,66) in de hospitalisatiecohort, IRR 1,37 (95% BI van 1,10 tot 1,69) in de frailtycohort en IRR 1,53 (95% BI van 1,24 tot 1,89) in de polyfarmaciecohort; in alle cohorten was er geen toename in valrisico, voor de totale blootstellingstijd, noch voor de blootstelling na 31 dagen
- alleen voor de frailtycohort zag men tijdens de eerste 30 dagen na opstarten van antihypertensiva een toename in fractuurrisico (IRR 1,38 met 95% BI van 1,03 tot 1,84), waarvan het merendeel andere dan heup- en wervelfracturen (IRR 1,46 met 95% BI van 1,04 tot 2,04); voor blootstelling na 31 dagen en voor andere cohorten konden geen statistisch significante associaties vastgesteld worden
- voor alle cohorten zag men tijdens de eerste 30 dagen na opstarten van antihypertensiva een vier- tot zesvoudige toename in acuut nierfalen: IRR 4,27 (95% BI van 2,35 tot 7,73) in de hospitalisatiecohort, IRR 5,05 (95% BI van 2,49 tot 10,23) in de frailtycohort en IRR 6,83 (95% BI van 3,36 tot 13,86) in de polyfarmaciecohort; in de frailtycohort was er ook een statistisch significante toename tussen 31 en 90 dagen (IRR 3,08 met 95% BI van 1,50 tot 6,32)

en na 91 dagen (IRR 1,91 met 95% BI van 1,07 tot 3,42) merkbaar; in de polyfarmaciecohorten was het risico ook verhoogd tussen 31 en 90 dagen (IRR 3,11 met 95% BI van 1,42 tot 6,78).

Besluit van de auteurs

Een behandeling met antihypertensiva bij oudere patiënten was geassocieerd met een groter risico van acuut nierfalen en tijdelijk ook met een verhoogd risico van vallen in de eerste 30 dagen na het opstarten van de antihypertensieve medicatie.

Financiering van de studie

National Institute for Health and Care (NIHR) Research Oxford Biomedical Research Centre.

Belangenvermenging van de auteurs

Eén auteur ontvangt financiering van de UK National Institute for Health and Care Research (NIHR) en het Oxford NIHR Biomedical Research Centre; zijn onderzoeksgroep krijgt financiering door de European Medicines Agency and Innovative Medicines Initiative en van meerdere farmaceutische firma's; de andere auteurs vermelden afwezigheid van enig belangenconflict.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit beschrijvend epidemiologisch onderzoek van de gevolgen van een frequente interventie in de eerste lijn (opstart van antihypertensiva) maakt gebruik van betrouwbare gegevens uit een zeer uitgebreide representatieve databank van inwoners van het Verenigd Koninkrijk. Een ander pluspunt is dat men voor de analyse gebruik maakt van de **self controlled case series (SCCS)-methode**. Hierbij corrigeren proefpersonen zichzelf voor grotendeels tijd-onafhankelijke confounders (zoals geslacht, ras, sociale en medische voorgeschiedenis,...) die men vaak moeilijk kan meten in observationele studies (zoals het stadium van frailty). Het niet kunnen corrigeren voor nieuw ontstane comorbiditeit en recente medicatiewijziging in de loop van de observatieperiode is dan weer een nadeel van de methode. Leeftijd was de enige tijd-afhankelijke confounder waarvoor de onderzoekers dan ook konden corrigeren. Er werden veel sensitiviteitsanalyses uitgevoerd maar deze brachten geen nieuwe informatie aan, behalve dat men bij beperking tot de eerste val en het uitsluiten van overleden patiënten tijdens de verdere follow-up een hoger valrisico vaststelde in de polyfarmaciecohorten. Dit zou kunnen suggereren dat minder zieke oudere personen ook onderhevig zijn aan vallen bij het opstarten van een bloeddrukverlagend middel. Het was niet mogelijk om vooraf geplande subgroepanalyses per klasse van bloeddrukverlagend middel uit te voeren wegens een tekort aan gegevens. We kunnen dus geen uitspraken doen over medicatiegroepen die met meer of minder ongewenste effecten gepaard gaan.

Beoordeling van de resultaten

Binnen de 30 dagen na het starten van antihypertensiva bij antihypertensiva-naïeve oudere personen met grote zorgnood zien we dat het risico van acuut nierfalen vier- tot zesmaal verhoogd is en het risico van valaccidenten met 30-50% is toegenomen. Deze studie focuste op meer ernstige ongewenste effecten, maar we moeten bij het opstarten van een antihypertensieve behandeling in deze patiëntengroep echter ook rekening houden met andere ongewenste effecten zoals duizeligheid, evenwichtsstoornissen en posturale hypotensie (5).

Een eerdere meta-analyse van 58 RCT's (n=280 638, gemiddelde follow-up 3 jaar) vond geen bewijs voor een associatie tussen antihypertensiva en een verhoogd valrisico (RR 1,05 met 95% BI tussen 0,89 en 1,23) (5). We moeten hierbij wel opmerken dat de meest kwetsbare ouderen met de hoogste zorgnood in de geïncludeerde RCT's ondervertegenwoordigd waren en de reviewers vooral keken naar de ongewenste effecten van een chronische behandeling. Men kon wel een significante stijging van 18% voor acuut nierfalen (RR 1,18 met 95% BI van 1,01 tot 1,39) vaststellen, wat minder is dan in de hier besproken studie.

De gehanteerde streefwaarden voor de bloeddruk worden niet vermeld in het artikel. Daarenboven is alleen de voorschrijfdatum van de medicatie bekend en weten we niet of de patiënten de medicatie ook effectief kochten en/of (trouw) innamen. Omdat de aanvangsbloeddruk gemiddeld ongeveer 135/76 mmHg bedroeg, zou dit er kunnen op wijzen dat men lagere streefwaarden hanteerde. De SPRINT-studie toonde het belang van het steeds scherper stellen van de streefwaarden voor bloeddrukbehandeling (7,8), maar op basis van de resultaten van deze studie zouden we toch geneigd zijn om bij kwetsbare oudere personen boven de 80 jaar met verhoogde bloeddruk best de streefwaarden van 140/90 mmHg te behouden en zelfs te kiezen voor hogere waarden bij 80-plussers (150/80-90 mmHg), alsook om de dosis voorzichtig op te titreren.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticenet vermeldt het grote belang van de inschatting van frailty bij hypertensie en het voorzichtig opstarten van een kleine dosis antihypertensiva die geleidelijk verhoogd wordt, rekening houdend met mogelijke orthostatische hypotensie (9). BCFI vermeldt dat bij 65-plussers een te snelle of uitgesproken bloeddrukdaling moet vermeden worden gezien de kans op hypoperfusie van de vitale organen groot is (10). De NICE-richtlijnen raden 1 tot 2 weken na het opstarten van een RAAS of diureticum een controle van de nierfunctie aan (11,12).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed uitgevoerde prospectieve cohortstudie toont een significante toename van acuut nierfalen en valaccidenten gedurende de eerste 30 dagen na het opstarten van antihypertensiva bij 65-plussers met hoge zorgnood. Bovendien tonen de resultaten ook een significante toename in aantal fracturen na vallen bij kwetsbare oudere personen in dezelfde periode.

Referenties zie website