



Stopzetten van antihypertensiva bij ouderen: impact op mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen, bloeddrukcontrole en kwaliteit van leven

Referentie

Reeve E, Jordan V, Thompson W, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD012572.pub2

Duiding

Maxime Mouillet, médecin généraliste

Reeds in 2003 boog Minerva zich over het stopzetten van antihypertensiva met de duiding van een cohortstudie die het behoud van een normale bloeddruk onderzocht na stopzetting van de antihypertensieve behandeling (1,2). Destijds kwamen we tot het besluit dat het zinvol zou kunnen zijn om, mits regelmatige opvolging, een dergelijke behandeling te stoppen bij mensen onder de 75 jaar die goed onder controle zijn met medicatie. In 2008 analyseerden we een RCT die de werkzaamheid van indapamide en de mogelijke toevoeging van perindopril versus placebo naging op het vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen bij mensen van 80 jaar of ouder (3,4). Deze studie toonde het belang van deze behandeling voor het reduceren van totale mortaliteit en vooral van hartfalen. Het vervolg van deze open-labelstudie gedurende één jaar, in 2013 eveneens geanalyseerd door Minerva, suggereerde dat de reductie van de totale en cardiovasculaire mortaliteit aanhield bij verderzetting van de behandeling (5,6). In 2014 bevestigde een meta-analyse dat bloeddrukverlaging met een antihypertensivum bij patiënten ouder dan 65 jaar met hypertensie, de globale en cardiovasculaire mortaliteit, alsook het optreden van beroerte en hartfalen vermindert (7,8). Omgekeerd kwam onze laatste duiding over dit onderwerp van 2015 tot de conclusie dat de streefwaarde voor de systolische bloeddruk bij 80-plussers iets hoger kan liggen (9). Dat was gebaseerd op een prospectieve cohortstudie die aantoonde dat een gemiddelde systolische bloeddruk <130 mmHg samen met het gebruik van meer dan 2 antihypertensiva geassocieerd is met een hoger risico van mortaliteit (10).

Ter herinnering: een retrospectief cohortonderzoek uit 2007 bij 80-plussers stelde een verband vast tussen een lage bloeddruk en verhoogde mortaliteit (11). Evenzo observeerde een cohortstudie uit 2012 een verband tussen een verhoogde bloeddruk en een minder grote fysieke en cognitieve achteruitgang bij 85-plussers, in het bijzonder bij mensen met een reeds bestaande fysieke beperking (12).

We stellen dus vast dat bepaalde gegevens wijzen op de beschermende eigenschappen van antihypertensiva inzake mortaliteit en morbiditeit, maar dat andere gegevens dan weer duiden op de potentieel schadelijke effecten van antihypertensiva of van een lage bloeddruk, vooral bij ouderen.

De onderhavige studie wil de discussie vooruithelpen (13). Het betreft een systematisch literatuuronderzoek naar de haalbaarheid van het stopzetten van een antihypertensivum en naar het effect ervan op mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen, bloeddrukwaarden en kwaliteit van leven. Uitsluitend gerandomiseerde gecontroleerde studies die het stopzetten of verlagen van de dosis van de antihypertensieve behandeling onderzochten versus verderzetting zonder aanpassing van de antihypertensieve behandeling, kwamen in aanmerking. De behandeling had als indicatie een hoge bloeddruk of de primaire preventie van hart- en vaatziekten bij 50-plussers die thuis wonen, in een woonzorgcentrum of in het ziekenhuis verblijven. De primaire eindpunten waren mortaliteit (globaal en cardiovasculair), het optreden van een myocardinfarct en de aanwezigheid van ongewenste effecten secundair aan de behandeling of de stopzetting ervan. Zo werden 6 studies geïncludeerd, met in totaal 1 073 patiënten. De follow-up liep naargelang van de studies van 4 tot 56 weken. De resultaten van de meta-analyse tonen een OR van 2,08 (met 95% BI van 0,79 tot 5,46) voor mortaliteit en een OR van 1,86 (met 95% BI van 0,19 tot 17,98) voor het optreden van een myocardinfarct. Er kon geen meta-analyse gebeuren voor ongewenste effecten wegens de heterogene methoden waarmee men de gegevens hierover verzamelde. Stoppen leek echter niet gepaard te gaan met ongewenste effecten en zou de behandelingspecifieke ongewenste effecten zelfs kunnen doen verdwijnen. Volgens de auteurs zijn deze resultaten echter van een zeer laag niveau van bewijs.

De auteurs maken enkele relevante methodologische opmerkingen met als doel de waargenomen resultaten beter te kunnen interpreteren. Alle geïncludeerde studies hadden inclusiecriteria die situaties nabootsen waarbij stopzetting

van het antihypertensivum zou kunnen worden overwogen, d.w.z. ouderen met een gecontroleerde arteriële bloeddruk. De geïncludeerde studies hielden daarentegen geen rekening met situaties waarbij individuen een lage bloeddruk of orthostatische hypotensie hebben of nog waarbij ze mogelijk complicaties hiervan ondervinden zoals valpartijen. Bovendien was er een significante variabiliteit in de in- en exclusiecriteria met betrekking tot de definitie van een gecontroleerde bloeddruk. Eén studie sloot bijvoorbeeld deelnemers uit wanneer hun systolische bloeddruk hoger was dan 180 mmHg, terwijl een andere studie dat al deed bij een systolische bloeddruk hoger dan 140 mmHg. De auteurs merken bovendien op dat de studies criteria hanteerden voor herstel van hypertensie en terugtrekking uit de studie, maar dat deze criteria niet consistent waren tussen de studies. Hoewel de stopzetting van antihypertensiva geen ongewenste effecten aan het licht bracht, moeten we toch opmerken dat de behandeling in 10 tot 30% van de gevallen in de groep ‘stopzetting van de behandeling’ werd hervat. Slechts 3 van de 6 studies rapporteerden een dosisverlaging van het geneesmiddel voordat het werd stopgezet en in de meest recente RCT was alleen een progressieve verlaging van de bètablokkers nodig en niet van de andere antihypertensiva. In de klinische praktijk zou men waarschijnlijk eerder opteren voor een progressieve verlaging om de laagste werkzame dosis van het medicijn te bepalen. We moeten ook opmerken dat, naargelang de studie, de follow-upduur slechts 3 tot 12 maanden bedroeg. De auteurs stellen in hun besluit dat de omstandigheden waarin de RCT's zijn uitgevoerd, de toepasbaarheid van de resultaten beperken. In de klinische praktijk zou het staken van antihypertensiva het resultaat zijn van een gedeelde besluitvorming, rekening houdend met de waarden en voorkeuren van de patiënt. Bovendien kan, na het stopzetten van de behandeling, de bloeddruk worden gemonitord en het geneesmiddel worden hervat als de bloeddruk een voor de patiënt aanvaardbare waarde overschrijdt.

Wat zeggen de richtlijnen voor klinische praktijk?

Een Belgische richtlijn voor de klinische praktijk (14) over de behandeling van arteriële hypertensie beveelt een streefbloeddrukwaarde aan van 150/80 mmHg bij 80-plussers die in goede gezondheid verkeren en geen significante comorbiditeit hebben (GRADE 2B). Deze richtlijn stelt dat de huisarts bij deze kwetsbare populatie vooral de risicobatenverhouding van een antihypertensieve behandeling moet beoordelen. Indien voorgeschreven, wordt een thiazidediureticum in lage dosis aanbevolen eventueel gecombineerd met een ACE-remmer bij onvoldoende bloeddrukcontrole (GRADE 2B).

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont dat er bij 50-plussers bij wie antihypertensiva werden voorgeschreven voor de behandeling van arteriële hypertensie of voor de primaire preventie van hart- en vaatziekten en bij wie de arteriële bloeddruk onder controle is, geen statistisch significant verschil bestaat tussen stopzetting van een antihypertensieve behandeling en de voortzetting ervan op het gebied van totale mortaliteit en het optreden van een myocardinfarct. De kwaliteit van het bewijs, door de auteurs als laag tot zeer laag beschouwd, noopt ons tot het nuanceren van de impact van deze studie op de praktijkvoering. De auteurs zijn zelf van mening dat er geen definitieve conclusies getrokken kunnen worden.

Referenties

1. Christiaens T. Wanneer stoppen met antihypertensiva?. *Minerva* 2003;2(9):139-40.
2. Nelson MR, Reidi CM, Krum H, et al. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients : prospective study in second Australian national blood pressure study cohort. *BMJ* 2002;325:815-9. DOI: 10.1136/bmj.325.7368.815
3. De Cort P. Behandeling van hypertensie bij patiënten ouder dan tachtig jaar. *Minerva* 2008;7(8):114-5.
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
5. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ* 2011;344:d7541. DOI: 10.1136/bmj.d7541
6. De Cort P. Behandeling van hypertensie bij hoogbejaarden. *Minerva* bondig 28/02/2013.
7. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Heart* 2014;100:317-23. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304111
8. De Cort P. Effect van een antihypertensieve behandeling bij 65-plussers. *Minerva* 2014;13(3):28-9.
9. De Cort P. Antihypertensiva bij kwetsbare hoogbejaarden met een normale bloeddruk. *Minerva* bondig 17/12/2015.

10. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents. The PARTAGE study. *JAMA Intern Med* 2015;175:989-95. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8012
11. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:383-8. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01069.x
12. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2014-9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04203.x
13. Reeve E, Jordan V, Thompson W, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD012572.pub2
14. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herziane aanbeveling. *Domus Medica* 2009. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61. Opvolgrapport 2013. Of: *Hypertensie. Ebpracticenet* 1/11/2009.