

WETENSCHAPPELIJK ARTIKEL

Effecten van het afbouwen van antihypertensiva op neuropsychiatrische symptomen en kwaliteit van leven in verpleeghuisbewoners met dementie (DANTON)

Een multicenter, open-label, uitkomst-geblindeerde, gerandomiseerde studie

Jonathan M. K. Bogaerts,^{1,2} Jacobijn Gussekloo,^{1,2,3} Bianca E. M. de Jong-Schmit,^{1,2} Saskia Le Cessie,^{2,4,5} Willeke M. Ravensbergen,^{1,2} Simon P. Mooijaart,^{2,3} Wilco P. Achterberg,^{1,2,6} Rosalinde K. E. Poortvliet^{1,2*}

Samenvatting

Introductie. De balans tussen voor- en nadelen van antihypertensiva bij ouderen met gevorderde dementie is onduidelijk. Deze studie onderzoekt of het afbouwen van antihypertensiva bij verpleeghuisbewoners met dementie leidt tot afname van neuropsychiatrische symptomen (NPS) en behoud van kwaliteit van leven.

Methoden. Deze uitkomst-geblindeerde RCT (NL7365) randomiseerde Nederlandse verpleeghuisbewoners met matig-ernstige dementie en een systolische bloeddruk (SBP) van ≤ 160 mmHg onder antihypertensiva naar, ofwel afbouwen van antihypertensiva (n=101), ofwel standaardzorg (n=104). Uitkomsten waren NPS (Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home [NPI-NH]) en kwaliteit van leven (Qualidem) op 16 weken.

-
- 1 Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Public Health en Eerstelijns geneeskunde, Leiden
 - 2 Leids Universitair Medisch Centrum, Centrum voor Ouderengeneeskunde, Leiden
 - 3 Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Interne Geneeskunde sectie Gerontologie en Geriatrie, Leiden
 - 4 Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Klinische Epidemiologie, Leiden
 - 5 Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Biomedische Datasciences sectie Medische Statistiek, Leiden
 - 6 Universitair Netwerk voor de Care-sector Zuid-Holland, Leiden
- * Correspondierend auteur: r.k.e.poortvliet@lumc.nl

Resultaten. Na randomisatie van 205 deelnemers (mediane leeftijd 86 jaar [IQR 80–90]; 79.5% vrouw; mediane SBP 134mmHg [IQR 123–146]) werd randomisatie, 29 maanden na de start, vroegtijdig gestopt vanwege een geobserveerd hoger veiligheidsrisico van afbouwen bij een gebrek aan voordeel. Er werden geen significante verschillen gezien voor de NPI-NH (gemiddelde verschil 1.6 [95%BI –2.3 tot 5.6]) en Qualidem (gemiddelde verschil –2.5 [95%BI –6.0 tot 1.0]). Ernstig ongewenste effecten, zoals cardiovasculaire events en overlijden traden op bij 36% van de deelnemers van de afbouwgroep en bij 24% van de standaardzorggroep (gecorrigeerde hazard ratio 1.65 [95%BI 0.98 tot 2.79], na een mediaan van 135 (IQR 66–209) dagen in afbouwgroep en 103 (IQR 54–171) dagen in controlegroep).

Conclusie. Vanwege het gebrek aan voordeel en een geobserveerd hoger veiligheidsrisico wordt het proactief afbouwen van antihypertensiva bij ouderen met dementie niet geadviseerd.

Een deel van deze resultaten zijn eerder gepubliceerd in *Age and Ageing* (Bogaerts JMK, Gussekloo J, de Jong-Schmit BEM, Le Cessie S, Mooijaart SM, van der Mast RC, Achterberg WP, Poortvliet RKE. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial. *Age and Ageing*. 2024;53(7):afae133.l). De resultaten uit dit onderzoek zijn onderdeel van het proefschrift *High blood pressure and its treatment in the very old – Balancing benefits and risks*. Dit proefschrift wordt in dit Tijdschrift besproken in de rubriek 'Voor u gesignaleerd'.

Trefwoorden: behandeling hypertensie, dementie, deprescriben, hypertensie, gecontroleerde gerandomiseerde studie

Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON)

A multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial

Jonathan M. K. Bogaerts,^{1,2} Jacobijn Gussekloo,^{1,2,3} Bianca E. M. de Jong-Schmit,^{1,2} Saskia Le Cessie,^{2,4,5} Willeke M. Ravensbergen,^{1,2} Simon P. Mooijaart,^{2,3} Wilco P. Achterberg,^{1,2,6} Rosalinde K. E. Poortvliet^{1,2*}

Abstract

Background. The benefit-harm balance of antihypertensive treatment in older adults with advanced dementia is unclear. This study assesses whether discontinuing antihypertensive treatment reduces neuropsychiatric symptoms (NPS) and maintains quality of life (QoL) in nursing home residents with dementia.

Methods. This outcome-blinded RCT (trial registration: NL7365) randomised Dutch long-term care residents with moderate-to-severe dementia and systolic blood pressure (SBP) ≤ 160 mmHg during antihypertensive treatment (planned sample size n=492) to either antihypertensive treatment discontinuation (n=101) or usual care (n=104). Outcomes were NPS (Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home [NPI-NH]) and QoL (Qualidem) at 16 weeks.

-
- 1 Leiden University Medical Center, Department of Public Health and Primary Care, Leiden
 - 2 Leiden University Medical Center, Center for Geriatric Medicine, Leiden
 - 3 Leiden University Medical Center, Department of Internal Medicine, Section Gerontology and Geriatrics, Leiden
 - 4 Leiden University Medical Center, Department of Clinical Epidemiology, Leiden
 - 5 Leiden University Medical Center, Department of Biomedical Data Sciences, Medical Statistics Section, Leiden
 - 6 University Network for the Healthcare Sector South Holland, Leiden
- * Corresponding author: r.k.e.poortvliet@lumc.nl

Results. 205 participants (median age 86 years [IQR 80–90]; 79.5% female; median SBP 134mmHg [IQR 123–146]) were included. Randomisation ceased prematurely 29 months after start randomisation because of safety concerns, combined with lacking benefits. No significant differences were found between groups for NPI-NH (mean difference 1.6 [95%CI –2.3 to 5.6]) or Qualidem (mean difference –2.5 [95%CI –6.0 to 1.0]). Serious adverse events, such as cardiovascular events or death, occurred in 36% (discontinuation) and 24% (usual care) of the participants (adjusted hazard ratio 1.65 [95%CI 0.98 to 2.79], at a median of 135 (IQR 66–209) days in the discontinuation and 103 (IQR 54–171) days in the usual care group).

Conclusion. Because of lacking benefits and an observed increase in adverse events, proactive discontinuation of antihypertensive treatment is not recommended in older adults with dementia.

Some of these results were previously published in *Age and Aging* (Bogaerts JMK, Gussekloo J, de Jong-Schmit BEM, Le Cessie S, Mooijaart SM, van der Mast RC, Achterberg WP, Poortvliet RKE. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptom and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicenter, open-label, blinded, randomized controlled trial. *Age and aging*. 2024;53(7):afae133.l). The results from this study are part of the dissertation *High blood pressure and its treatment in the very old – Balancing benefits and risks*. This dissertation is discussed in this Journal in the section 'Voor u gesignaleerd'.

Keywords: Antihypertensive treatment, Dementia, Deprescribing, Hypertension, Randomised controlled trial

Observationele cohortstudies laten zien dat een lage bloeddruk bij gebruik van antihypertensiva bij ouderen met fysieke en cognitieve beperkingen geassocieerd is met cognitieve achteruitgang en sterfte.¹⁻³ Gerandomiseerde studies (RCTs), zoals HYVET⁴, SPRINT⁵ en STEP⁶, tonen echter een afname van cardiovasculaire events en sterfte na het starten van antihypertensiva met een strakke streefwaarde (systolische bloeddruk (SBP) <140 mmHg) bij mensen van 75 jaar en ouder.

In geen van de interventiestudies zijn ouderen met dementie meegenomen. Dementie is geassocieerd met een geleidelijke afname van de SBP⁷ en antihypertensiva in combinatie met dementie leidt mogelijk tot meer bijwerkingen, zoals hypotensie, anticholinerge klachten en vallen.^{8, 9} Daarnaast is het gebruik van antihypertensiva geassocieerd met neuropsychiatrische symptomen (NPS) bij patiënten met dementie in observationele studies^{10, 11}, wat sterk bijdraagt aan een afgenomen kwaliteit van leven.¹²

Vanwege de balans tussen voor- en nadelen is het mogelijk gunstig om antihypertensiva af te bouwen bij oudere verpleeghuisbewoners met matige-tot-ernstige dementie.^{8, 13} Enkele RCTs naar het afbouwen van antihypertensiva bij thuiswonende ouderen laten op de korte termijn geen negatieve effecten zien.¹⁴⁻¹⁶ Tot op heden is er in RCTs niet gekeken naar de balans tussen voor- en nadelen van het afbouwen van antihypertensiva bij ouderen met dementie of bij verpleeghuisbewoners.

Deze studie onderzoekt of het afbouwen van antihypertensiva, vergeleken met het continueren hiervan, leidt tot afname van NPS en behoud van kwaliteit van leven in oudere verpleeghuisbewoners met matige-tot-ernstige dementie.

Methoden

Studieopzet

De DANTON (Discontinuation of ANtihypertensive Treatment in Older people with dementia living in a Nursing home) studie was een open-label, uitkomst-geblindeerde RCT in 32 Nederlandse zorgorganisaties, met follow-up op 16 (primaire eindpunt) en 32 (lange termijn follow-up) weken na randomisatie.

Medisch-ethische goedkeuring werd gegeven door de Medisch-Ethische Toetsingscommissie Leiden-Den Haag-Delft (METC-Protocol-ID NL65719.058.18). Het volledige studieprotocol is online beschikbaar.¹⁷

Opzet inclusie

De inclusie van verpleeghuizen verliep in eerste instantie via het Universitair Netwerk voor de Care-sector Zuid-Holland (UNC-ZH). Vanwege het te verwachten grote aantal benodigde deelnemers, werden ook buiten dit netwerk landelijk verpleeghuizen geworven. Er werd ingezet op twee manieren van werven om de inclusie te bespoedigen. Allereerst werden veel zorgorganisaties telefonisch en per post/e-mail geïnformeerd door een getrainde onderzoeksmedewerker en bij interesse snel uitgebreid (telefonisch en op locatie) geïnformeerd door één van de studieartsen. Tegelijkertijd werd er gebruik gemaakt van diverse academische netwerken, waaronder aan SANO (Samenwerkende Netwerken Academische Ouderenzorg) verbonden netwerken, zoals het UNC-ZH, en het persoonlijke netwerk van het studieteam.

Deelnemers

Verpleeghuisbewoners met dementie werden geselecteerd door hun behandelend arts op geschiktheid voor deelname. Bewoners konden geïnccludeerd worden bij matige- tot-ernstige dementie volgens de Reisberg Global Deterioration Scale (score 5, 6 of 7),¹⁸ een SBP ≤ 160 mmHg, en actieve behandeling voor hypertensie met een angiotensine-converting enzym (ACE) inhibitor, angiotensine-II-receptor blokker, bètablokker, calciumantagonist, of diureticum. Exclusiecriteria waren een levensverwachting van minder dan vier maanden (zoals ingeschat door de behandelend arts), hartfalen NYHA klasse III-IV, actuele klachten van angina pectoris of recent (<12 maanden) myocardi infarct, herseninfarct, of coronaire interventie in de voorgeschiedenis.

De wettelijk vertegenwoordigers van de door de behandelend arts geselecteerde patiënten ontvingen een informatiebrief over de studie. Zij konden interesse in de studie kenbaar maken door middel van een retourformulier. Hierop nam een getrainde onderzoeksverpleegkundige contact op met de wettelijk vertegenwoordiger om vragen te beantwoorden en geïnformeerde toestemming te verkrijgen.

Randomisatie en blinding

Na een baseline meting werden deelnemers centraal digitaal gerandomiseerd (1:1 ratio) naar afbouwen van antihypertensiva (interventie) of standaardzorg (controle). Er werd gebruik gemaakt van gestratificeerde blokrandomisatie met variabele blok grootte (2 of 4) en stratificatie op basis van zorgorganisatie en NPS op baseline (score ≤ 12 vs. >12 op de Neuropsychiatric Inventory Nursing Home Version [NPI-NH]).¹⁹ De onderzoeksmedewerkers die de data verzamelden, waren geblindeerd voor de toegewezen behandeling. De behandelend arts, verantwoordelijk voor het afbouwen van de medicatie, en twee datamanagers, alleen verantwoordelijk voor randomisatie en communicatie met de arts, waren op de hoogte van de toegewezen behandeling.

De deelnemers, wettelijk vertegenwoordigers en verplegend/verzorgend personeel waren ook niet geblindeerd voor de toegewezen behandeling in deze open-label studie.

Procedures

Na randomisatie in de afbouwgroep werd de behandelend arts gevraagd de antihypertensiva met als indicatie hypertensie stapsgewijs, volgens studieprotocol af te bouwen (zie Appendix 1, Figuur S1 van Bogaerts, et al.²⁰). Antihypertensiva voorgeschreven met een andere indicatie (waaronder atriumfibrilleren en hartfalen) werden niet afgebouwd. Het stapsgewijs afbouwen duurde ongeveer zes weken en ging door tot alle antihypertensiva waren gestaakt óf tot een maximale SBP van 180mmHg werd bereikt.¹⁴ Bij een ongewenste gebeurtenis en/of abnormale meting kon de behandelend arts het afbouwprotocol staken of de antihypertensiva zo nodig herstarten. Tijdens het afbouwen werden de SBP en diastolische bloeddruk (DBP) wekelijks gemeten. Bij een DBP >120mmHg, SBP >200mmHg (<180mmHg bij diabetes mellitus of cardiovasculaire ziekten in de voorgeschiedenis), of toename van SBP $\geq$ 60mmHg ten opzichte van baseline, werden de eigen antihypertensiva weer herstart. Deelnemers in de standaardzorggroep gingen door met hun antihypertensiva en kregen dezelfde wekelijkse bloeddrukmetingen in de eerste zes weken na randomisatie.

Op baseline, en 16 en 32 weken na randomisatie werd de bloeddruk gemeten door een onderzoeksmedewerker in het verpleeghuis. Het gemiddelde van twee, met een gekalibreerde digitale sphygmomanometer in rust aan de rechterarm gemeten, bloeddrukmetingen werd gebruikt. Vanwege COVID-19 werden de bloeddrukmetingen vanaf maart 2020 gedaan door de eerst verantwoordelijk verzorgende of behandelend arts volgens hetzelfde protocol. De periode tussen metingen was langer als de behandelend arts en/of eerst verantwoordelijk verzorgende tijdelijk niet beschikbaar waren.

Uitkomsten

De co-primaire uitkomstmaten waren verandering vanaf baseline in NPS en kwaliteit van leven op 16 weken na randomisatie. NPS werden gemeten met de NPI-NH¹⁹ (range 0-144, hogere score betekent meer NPS) en kwaliteit van leven met de Qualidem²¹ (lineair getransformeerde versie met range 0-100, hogere score betekent hogere kwaliteit van leven).

Secundaire uitkomstmaten waren zorgafhankelijkheid (Care Dependency Scale²²; range 15-75, hogere score betekent minder afhankelijkheid), apathie symptomen (verkorte Apathy Evaluation Scale²³; range 10-40, hogere score betekent meer apathie symptomen) en aanwezigheid van delier (verkorte versie van Confusion Assessment

Methods (CAM)²⁴; categorieën “geen delier”, “mogelijk delier” en “delier”). NPS en delier werden via interviews met de eerst verantwoordelijk verzorgende vastgesteld. Andere uitkomsten werden gemeten met behulp van gestandaardiseerde vragenlijsten. Een extra uitkomst was geobserveerd discomfort (Discomfort Scale for Dementia of the Alzheimer’s Type (DS-DAT)²⁵; range 0-27, hogere score betekent meer discomfort). Daarnaast werd de valfrequentie van 16 weken voor baseline tot de laatste follow-up meting uit het elektronische patiëntendossier gehaald.

Tot slot werd het verloop van werving en inclusie in de studie (o.a. aantallen en moeilijkheden) bijgehouden en geanalyseerd.

Ernstig ongewenst voorval en Data Safety Monitoring Board

Een ernstig ongewenst voorval (SAE) werd gedefinieerd als een levensbedreigende aandoening, inclusief cardiovasculaire ziekten en niet-electieve ziekenhuisopnames. Na afloop van de dataverzameling werden alle geregistreerde SAEs door een onafhankelijk panel van artsen gelabeld als “cardiovasculair”, “niet cardiovasculair” of “niet vast te stellen”.

De onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) voor deze studie bestond uit een cardioloog, neuroloog en een statisticus. Zij werden gevraagd om advies over de veiligheid van de studie voor deelnemers op basis van hun klinische en statische perspectief, zonder formele stopregels. De DSMB kwam samen na afronden van de 16-weeken meting door de eerste 50 studiedeelnemers en daarna bij iedere volgende 100 deelnemers. Zij had toegang tot alle ongeblindeerde metingen. Hiermee beoordeelden ze de veiligheid tegen het (positieve) effect op de uitkomsten. De statisticus kon een conditionele power analyse doen indien nodig.

Groepsgrootte

Om een gemiddeld verschil in verandering van de NPI-NH van vier punten tussen baseline en 16 weken follow-up met een verwachte standaard deviatie (SD) van 11, een power van 90% en een tweezijdige alfa van 0.05 vast te stellen met een verwachte dropout rate van 35%, wilden we 492 deelnemers includeren (246 per groep).²⁶ Deze groepsgrootte kon een gemiddeld verschil van een lineair getransformeerde Qualidem score van zeven punten vaststellen met een verwachte SD van 13.²⁷

Analyse

Alle analyses werden uitgevoerd volgens het intention-to-treat principe. Het (aangepaste) gemiddelde verschil voor de primaire uitkomsten werd berekend met een lineair mixed regressiemodel, met verschillen tussen de follow-up score en baseline als afhankelijke variabele, de baseline score van de te onderzoeken uitkomst als

covariaat, randomisatiegroep en baseline totale NPI-NH score (binair, ≤ 12 vs. > 12) als vast effect en zorgorganisatie als random effect. Secundaire uitkomsten werden op vergelijkbare wijze geanalyseerd met gegeneraliseerde lineaire mixed modellen. Voor de aanwezigheid van delier werd ordinale logistische regressie gebruikt (cumulatief logit model). Verschil in valfrequentie werd bepaald met Poisson regressie met dezelfde vaste en random effecten.

De incidentie van SAEs werd weergegeven als Kaplan-Meier plot per randomisatiegroep, met tijd tot eerste SAE of overlijden. Een Cox proportioneel hazard model is gebruikt om hazard ratios (HRs) te berekenen, gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, NPI-NH score op baseline (binair, ≤ 12 vs. > 12) als vast effect en zorgorganisatie als random effect (met Gaussian frailty).

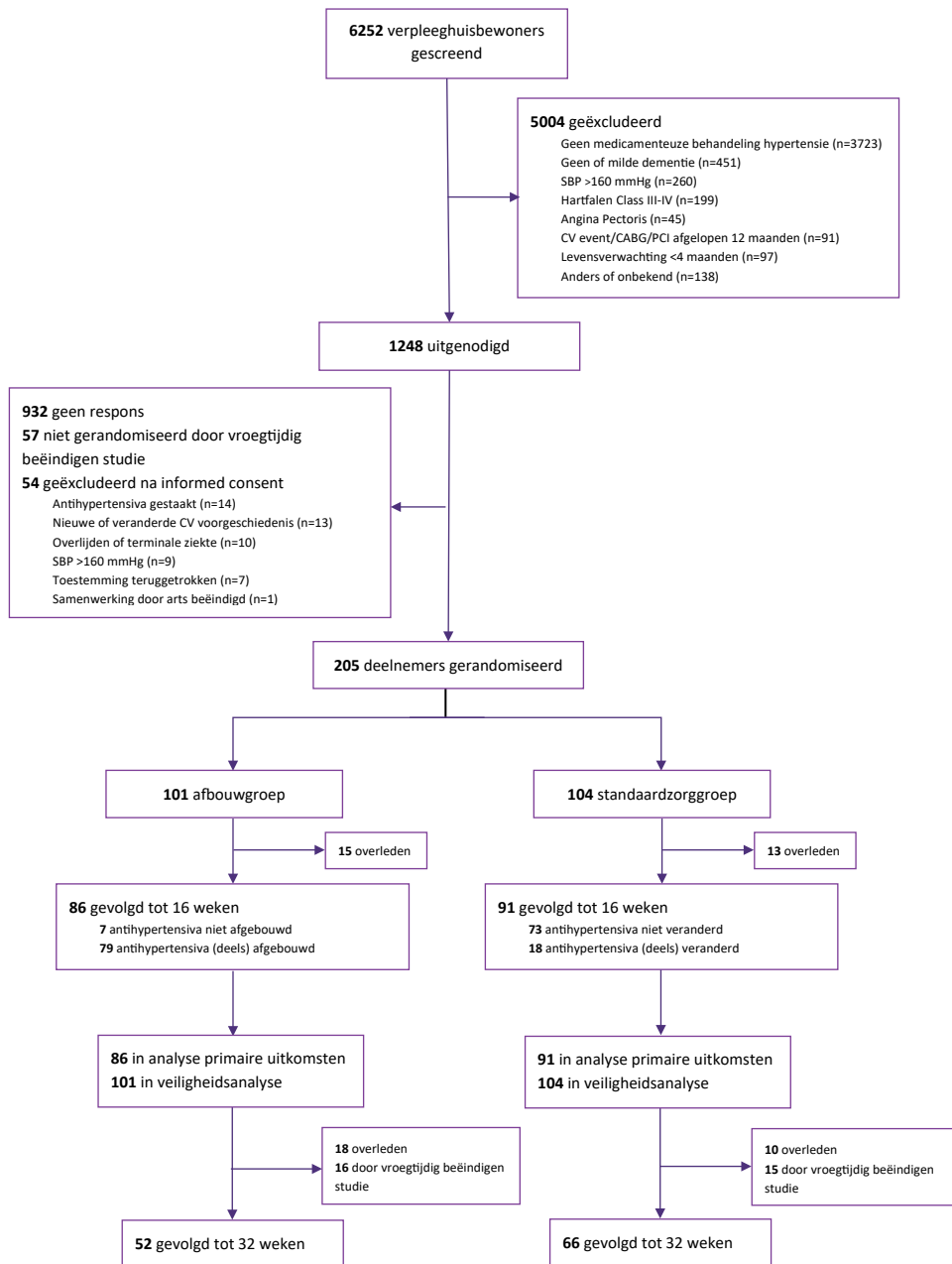
Post-hoc werd een subgroup analyse voor stratificatie op baseline SBP (< 134 mmHg vs. ≥ 134 mmHg [mediaan SBP op baseline]) toegevoegd.

Analyses zijn uitgevoerd met SPSS (versie 25.0; IBM Corp). De analyse van de SAEs werd gedaan met R versie 4.1.2, met software pakketten rms, survival, en Hmisc.

Deze studie is opgenomen in het Netherlands Trial Register (ID-NL7365).

Resultaten

Tussen november 2018 en mei 2021 werden 6252 bewoners van 85 verpleeghuizen gescreend voor inclusie. Informed consent werd verkregen van 316 van de 1248 potentiële studiedeelnemers. De DSMB adviseerde op 15 mei 2021, bij hun zevende niet-geblindeerde beoordeling, met data van 194 gerandomiseerde deelnemers waarvan 136 met complete 16-weekse follow-up, om de randomisatie van nieuwe deelnemers te staken. Reden hiervoor waren zorgen over de veiligheid van de deelnemers, met daarbij de gecalculerde verwachting dat de studie geen positief effect op de primaire eindpunten zou tonen. Op basis van dit advies en in overleg met de METC, werd besloten dat alle deelnemers die al gerandomiseerd waren nog een follow-up meting kregen. Uiteindelijk hebben 26 zorgorganisaties studiedeelnemers geïnccludeerd, in de overige 6 zorgorganisaties was inclusie ten tijde van het stopadvies van de DSMB nog niet gestart. Van de 210 benaderde Nederlandse zorgorganisaties, bleken er 32 (15.2%) bereid tot en geschikt voor deelname. Problemen met personeelsbezetting, langzame interne besluitvorming, gebrek aan interesse of weinig ervaring met wetenschappelijk onderzoek en COVID-gerelateerde stress waren factoren die meespeelden bij het niet willen en/of kunnen deelnemen.



Figuur 1 Flowchart

SBP = systolische bloeddruk. NYHA = New York Heart Association. CV = cardiovasculair. CABG = Coronary artery bypass grafting. PCI = Percutane coronaire interventie.

In totaal waren 205 deelnemers gerandomiseerd naar afbouwgroep (n=101) of standaardzorg (n=104) (Figuur 1), waarvan er 177 de 16-weken follow-up en 118 de 32-weken follow-up hebben afgerond. De mediane leeftijd was 85.8 jaar (IQR 79.6-89.5) en 79.5% (n=163) was vrouw. De mediane SBP was 134mmHg (IQR 123-146) en de mediane DBP 72mmHg (IQR 64-80). Het mediane aantal antihypertensiva per deelnemer was 2 (IQR 1-2), 127 (62%) deelnemers hadden cardiovasculaire ziekten in de voorgeschiedenis (Tabel 1).

Tabel 1 Baseline patiëntkarakteristieken

		Afbouwen (n=101)	Standaardzorg (n=104)
Leeftijd in jaar, mediaan (IQR)		85.3 (80.1–88.4)	86.6 (79.2–89.8)
Vrouw, n (%)		77 (76.2)	86 (82.7)
SBP in mmHg, mediaan (IQR)		134 (122–147)	133 (124–145)
DBP in mmHg, mediaan (IQR)		72 (62–81)	73 (65–80)
Voorgeschiedenis cardiovasculaire ziekte, n (%)*		59 (58.4)	68 (65.4)
Diabetes Mellitus, n (%)†		25 (24.8)	29 (27.9)
Aantal antihypertensiva, mediaan (IQR)		2 (1–2)	1.5 (1–2)
Type antihypertensiva, n (%)			
	ACE-remmer	42 (41.6)	38 (36.5)
	Angiotensine-receptorblokker	24 (23.8)	20 (19.2)
	Betablokker	49 (48.5)	53 (51.0)
	Calciumantagonist	26 (25.7)	29 (27.9)
	Lisdiureticum	15 (14.9)	15 (14.4)
	Kaliumsparend diureticum	5 (5.0)	4 (3.8)
	Thiazide diureticum	18 (17.8)	17 (16.3)
Aantal psychotropische medicijnen, mediaan (IQR)		1 (0–2)	1 (0–2)
Andere cardiovasculaire medicijnen, n (%)			

		Afbouwen (n=101)	Standaardzorg (n=104)
	Anticoagulantia	26 (25.7)	18 (17.3)
	Plaatjesaggregatie-remmer	32 (31.7)	40 (38.5)
	Statine	29 (28.7)	19 (18.3)
Aantal ATC-gecodeerde medicijnen, mediaan (IQR)		10 (7-12)	10 (7-11.5)
Dementie type, n (%) [‡]			
	Alzheimer	45 (44.6)	37 (35.6)
	Vasculair	18 (17.8)	14 (13.5)
	Frontotemporaal	2 (2.0)	2 (1.9)
	Lewy Body	1 (1.0)	0
	Gemengd of anders	19 (18.8)	20 (19.2)
	Onbekend	16 (15.8)	31 (29.8)
Dementie stadium, n (%)			
	Reisberg GDS Stadium 5	45 (44.6)	41 (39.4)
	Reisberg GDS Stadium 6	50 (49.5)	52 (50.0)
	Reisberg GDS Stadium 7	6 (5.9)	11 (10.6)
Neuropsychiatrische symptomen, mediaan (IQR)	NPI-NH	15 (2-31)	12 (3-24)
Dementie-specifieke kwaliteit van leven, mediaan (IQR)	Lineair getransformeerde Qualidem	64.8 (51.9-81.5)	70.4 (55.6-79.6)
Dementie-gerelateerd discomfort, mediaan (IQR)	DS-DAT	6 (4-7)	5.5 (4-7)
Apathie symptomen, mediaan (IQR)	AES-10	28 (24-33)	30 (24-35)
Zorgafhankelijkheid, mediaan (IQR)	CDS	40 (32-51)	40 (30-51)

		Afbouwen (n=101)	Standaardzorg (n=104)
Aanwezigheid delier (verkorte CAM), n (%)			
	Geen delier	71 (70.3)	77 (74.0)
	Mogelijk delier	18 (17.8)	18 (17.3)
	Delier	12 (11.9)	9 (8.7)
Aantal vallen in voorgaande 112 dagen, mediaan (IQR)		0 (0–1)	0 (0–1)

ACE = Angiotensine-converting enzym. AES-10 = verkorte Apathie Evaluatie Schaal. ATC = Anatomical Therapeutic Chemical. CAM = Confusion Assessment Method. CDS = Care Dependency Scale. DBP = diastolische bloeddruk. DS-DAT = Discomfort scale for patients with dementia of the Alzheimer type. GDS = Global Deterioration Scale. IQR = interkwartielafstand. NPI-NH = Neuropsychiatric Inventory Nursing Home. SBP = systolische bloeddruk. *Myocard infarct, angina pectoris, CVA, TIA, hartfalen, perifeer arterieel vaatlijden, (coronaire) bypass chirurgie, reperfusie therapie of atriumfibrilleren. †Diagnose in elektronisch patiëntendossier of patiënt krijgt bloedglucose verlagende medicatie (inclusief insuline) *Gerapporteerd door behandelend arts

Op 16-weeken follow-up was gemiddeld 1.3 (SD 0.9) van de antihypertensiva gestaakt in de afbouwgroep en 0.1 (SD 0.4) in de standaardzorggroep (gemiddelde verschil -1.2 [95% BI -1.4 tot -1.0]). Dit verschil was op 32 weken -1.0 (95% BI -1.2 tot -0.8), waarbij in 5.8% van de patiënten in de afbouwgroep behandeling met antihypertensiva was herstart. Op 16 weken was het aangepaste gemiddelde verschil van SBP 11.0mmHg (95% BI 5.6 tot 16.4), op 32 weken 4.9mmHg (95% BI -0.8 tot 10.6). Het aangepaste gemiddelde verschil in DBP was 4.6mmHg (95% BI 1.1 tot 8.1) op 16 weken en 3.3mmHg (95% BI -0.5 tot 7.2) op 32 weken follow-up.

Er werden geen verschillen gevonden op de primaire eindpunten op 16 weken in zowel NPI-NH (aangepaste gemiddelde verschil 1.6 [95% BI -2.3 tot 5.6]) als Qualidem (aangepaste gemiddelde verschil -2.5[95% BI -6.0 tot 1.0]) (Tabel 2).

Op 32 weken had de standaardzorggroep minder NPS, met een aangepast gemiddelde verschil van 6.2 punten (95% BI 1.9 tot 10.6), terwijl het aangepaste gemiddelde verschil in Qualidem score niet statistisch significant was (-3.5 [95% BI -8.1 tot 1.1]).

Tabel 2 Uitkomsten op 16 en 32 weken na randomisatie

	Gemiddelde verandering vanaf baseline (standaard deviatie)			Gemiddelde verschil in verandering (afbouwen-standaardzorg) (95% BI)		Odds ratio (afbouwen vs. standaardzorg) (95% BI)		Incidentie ratio (95% BI)	
	n	Afbouwen	n	Standaardzorg	Niet aan-gepast	Aange-past*	Niet aan-gepast	Aange-past*	P waarde
NPI-NH									
16 weken	86	-2.6 (15.3)	91	-2.8 (14.2)	0.2 (-4.2 tot 4.5)	1.6 (-2.3 tot 5.6)			0.42
32 weken	52	-1.2 (15.6)	66	-6.4 (13.3)	5.3 (0.0 tot 10.5)	6.2 (1.9 tot 10.6)			0.0050
Qualidem (LT)									
16 weken	86	0.6 (13.6)	91	2.0 (12.2)	-1.4 (-5.2 tot 2.5)	-2.5 (-6.0 tot 1.0)			0.15
32 weken	52	4.1 (15.4)	65	5.2 (13.2)	-1.2 (-6.4 tot 4.1)	-3.5 (-8.1 tot 1.1)			0.13
DS-DAT									
16 weken	86	-0.8 (2.9)	91	-1.0 (2.5)	0.2 (-0.6 tot 1.0)	0.4 (-0.2 tot 1.0)	—	—	0.16
32 weken	52	-2.1 (3.1)	66	-2.0 (3.2)	-0.1 (-1.3 tot 1.0)	0.7 (0.0 tot 1.3)	—	—	0.046
AES-10									
16 weken	84	0.4 (8.2)	84	0.7 (6.1)	-0.3 (-2.5 tot 1.9)	-1.1 (-3.0 tot 0.8)	—	—	0.24
32 weken	48	1.6 (6.9)	61	2.0 (6.9)	-0.4 (-3.1 tot 2.2)	-0.8 (-3.2 tot 1.6)	—	—	0.51

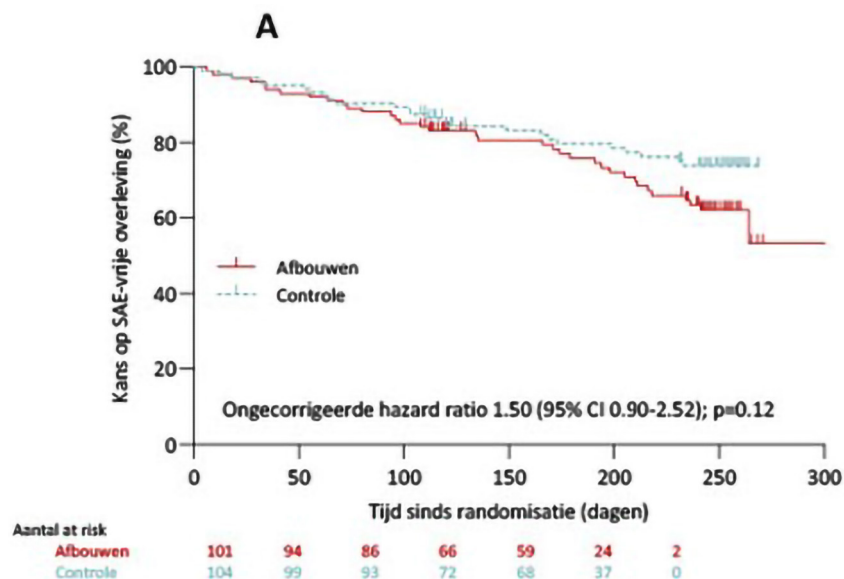
Tabel 2 Uitkomsten op 16 en 32 weken na randomisatie (vervolg)

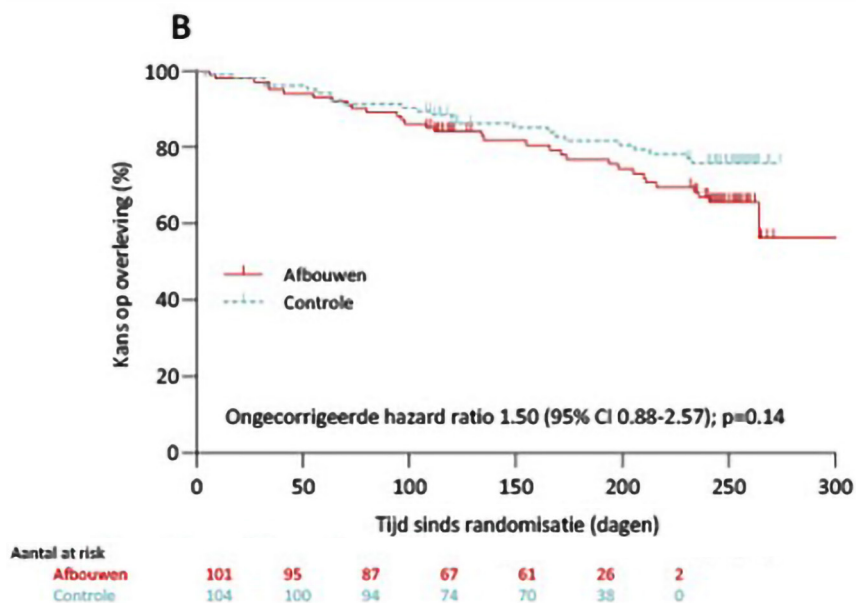
Gemiddelde verandering vanaf baseline (standaard deviatie)				Gemiddelde verschil in verandering (afbouwen- standaardzorg) (95% BI)		Odds ratio (afbouwen vs. standaardzorg) (95% BI)		Incidentie ratio (95% BI)			
	n	Afbouwen	n	Standaard- zorg	Niet aan- gepast	Aange- past*	Niet aan- gepast	Aange- past*	Niet aan- gepast	Aange- past*	P waarde waarde*
CDS											
16 weken	86	-2.1 (9.3)	91	-1.3 (8.7)	-0.8 (-3.5 tot 1.8)	-0.2 (-2.8 tot 2.4)	—	—	—	—	0.87
32 weken	52	-5.2 (11.7)	65	-2.8 (9.2)	-2.3 (-6.1 tot 1.5)	-1.4 (-5.1 tot 2.3)	—	—	—	—	0.47
Verkorte CAM											
16 weken		—		—	—	—	1.70 (0.85 tot 3.41)	1.66 (0.79 tot 3.48)	—	—	0.18
32 weken		—		—	—	—	3.00 (1.25 tot 7.19)	3.07 (1.23 tot 7.66)	—	—	0.017
Vallen											
16 weken		—		—	—	—	—	—	1.02 (0.76 tot 1.38)	0.95 (0.70 tot 1.29)	0.73
32 weken		—		—	—	—	—	—	2.09 (1.50 tot 2.92)	2.21 (1.56 tot 3.13)	<0.001

AES-10 = abbreviated Apathy Evaluation Scale. BI = betrouwbaarheidsinterval. CAM = Confusion Assessment Method. CDS = Care Dependency Scale. DS-DAT = Discomfort scale for patients with dementia of the Alzheimer type. LT = lineair getransformeerd. NPI-NH = Neuropsychiatric Inventory Nursing Home. *Gecorrigeerd voor: baseline waarde bestudeerde uitkomst, baseline NPI-NH score (binair, ≤12 vs >12) en verpleeghuisorganisatie.

Er was geen verschil tussen de groepen in de secundaire uitkomsten op 16 weken (Tabel 2). Op 32 weken werden in de afbouwgroep meer deliria (aangepaste odds ratio 3.1 [95% BI 1.2 tot 7.7]), meer discomfort (aangepast gemiddelde verschil 0.7 [95% BI 0.0 tot 1.3]) en een verhoogde valincidentie (aangepaste gemiddelde ratio 2.2 [95% BI 1.6 tot 3.1]) gezien.

In totaal waren er 63 SAEs gerapporteerd bij 61 deelnemers, waarvan 37 SAEs bij 36 deelnemers (35.6%) in de afbouwgroep na een mediaan van 135 (IQR 66-209) dagen en 26 SAEs bij 25 deelnemers (24.0%) in de standaardzorggroep na een mediaan van 103 (IQR 54-171) dagen. De gecorrigeerde HR voor een eerste SAE op 16 weken was 1.38 (95% BI 0.67 tot 2.82) en voor sterfte 1.55 (95% BI 0.73 tot 3.31). Op 32 weken was het risico van een SAE 1.65 (95% BI 0.98 tot 2.79) en op sterfte 1.65 [95% BI 0.95 tot 2.85]) voor de afbouwgroep (Figuur 2).





Figuur 2 Ongecorrigeerde Kaplan-Meier curve van een event-vrije (A) en totale (B) overleving vanaf randomisatie tot dag 300. SAE = Ernstig ongewenst voorval

Extra subgroepanalyses gestratificeerd naar baseline SBP lieten zien dat verschillen in de primaire uitkomsten tussen de randomisatiegroepen nadeliger uitpakten voor deelnemers met een hogere SBP op baseline (Tabel 3). De HR voor eerste SAE op 16 en 32 weken was echter hoger voor deelnemers met een lagere SBP op baseline.

Tabel 3 Primaire en veiligheidsuitkomsten op 16 en 32 weken follow-up gestratificeerd naar systolische bloeddruk op baseline

Gemiddelde verschil in verandering tussen groepen (95% BI)				Hazard ratio (95% BI)			
NPI-NH				Qualidem (LT)			
	n	Gecorri-geerd*	p*	n	Gecorri-geerd*	p*	n
SAE				Sterfte			
16 weken							
Totaal	177	1.6 (-2.3 tot 5.6)	0.42	177	-2.5 (-6.0 tot 1.0)	0.15	205
SBP	<134	-3.5 (-8.9 tot 1.9)	0.20	93	1.2 (-3.4 tot 5.8)	0.60	106
	≥134	7.4 (1.7 tot 13.2)	0.011	84	-6.6 (-12.0 tot -1.3)	0.015	99
32 weken							
Totaal	118	6.2 (1.9 tot 10.6)	0.0050	117	-3.5 (-8.1 tot 1.1)	0.13	205
SBP	<134	6.7 (0.4 tot 13.0)	0.038	61	-1.0 (-7.5 tot 5.4)	0.75	106
	≥134	6.0 (-0.5 tot 12.5)	0.069	56	-5.6 (-12.6 tot 1.3)	0.11	99

BI = betrouwbaarheidsinterval. LT = lineair getransformeerd. NPI-NH = Neuropsychiatric Inventory Nursing Home. SAE = ernstig ongewenst voorval. SBP = systolische bloeddruk.

*Gecorrigeerd voor: baseline waarde bestudeerde uitkomst, baseline NPI-NH score (binair, ≤12 vs >12) en verpleeghuisorganisatie.

Discussie

In deze multicenter open-label RCT zorgde het afbouwen van antihypertensiva niet voor verbetering van NPS of kwaliteit van leven bij ouderen met matige-tot-ernstige dementie na 16 en 32 weken. Er leek wel een toename in ongewenste effecten.

Het vroegtijdig stoppen van de randomisatie resulteerde in een kleinere studiepopulatie dan gepland. De effectschatters met bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen suggereren echter dat er geen voordeel van het afbouwen gevonden zou zijn als de studie volgens plan was afgerond. Een andere limitatie van deze studie is dat er geen uitgebreidere metingen gedaan zijn zoals (serum) laboratoriumbepalingen, echocardiogrammen of neurovasculair beeldvormend onderzoek. Hoewel dit een diepere fysiologische en mogelijk causale interpretatie van de resultaten mogelijk zou hebben gemaakt, was de belasting van deze testen in strijd met de comfortgeoriënteerde zorgdoelen van verpleeghuisbewoners met dementie. Daarbij wordt de interne validiteit van de studie wel bevestigd door de consistente bevindingen op verschillende instrumenten. Verder zou een dubbel-geblindeerde placebo-gecontroleerde studie, zoals gepubliceerd door Etherton-Beer, et al.²⁸ het meest passend zijn geweest bij de onderzoeksvraag. Dit vonden wij echter niet haalbaar in de praktijk van Nederlandse verpleeghuizen.

Voor zover wij weten is dit de eerste open-label RCT die de verhouding tussen gewenste en ongewenste effecten van het afbouwen van antihypertensiva bij ouderen met matige-tot-ernstige dementie systematisch exploreert door middel van een landelijke RCT in verpleeghuizen. Deze studie bouwt voort op de DANTE studie¹⁴, waarin het afbouwen van antihypertensiva, met een 4 maanden follow-up, bij ouderen met milde cognitieve beperkingen geen voordeel maar ook geen nadelen gaf. Ook een meta-analyse van Reeve, et al.¹⁵ van studies naar het afbouwen van antihypertensiva als primaire cardiovasculaire preventie bij 50-plussers, concludeerde dat er geen effect was van het afbouwen van antihypertensiva op sterfte of myocardinfarct. Er bleek slechts beperkt bewijs. De OPTIMISE studie¹⁶, gepubliceerd na deze meta-analyse, toonde dat het afbouwen van antihypertensiva bij 80-plussers met een SBP<150mmHg niet nadelig was vergeleken met normale zorg wat betreft SBP en ongewenste effecten na 12 weken. Vergeleken met de DANTE en OPTIMISE studie^{14,16}, hadden deelnemers in onze studie een slechter cognitief functioneren en meer chronische ziekten. Daarnaast was de toename van SBP in de DANTON studie hoger dan in de DANTE studie en de OPTIMISE studie (11 vs 7.4 vs 3.4 mmHg). Ook de follow-up was in onze studie langer.

Er zijn een aantal mogelijke verklaringen voor de negatieve balans tussen gewenste en ongewenste effecten van het afbouwen van antihypertensiva in de huidige studie.

Een eerste verklaring is dat het afbouwen van antihypertensiva de fragiele homeostase in kwetsbare ouderen met dementie verstoort. Een vergelijkbaar mechanisme werd gezien in een meta-analyse naar het afbouwen van cholinesterase remmers en memantine waarin afbouwen leidde tot een slechter cognitief, neuropsychiatrisch en dagelijks functioneren.²⁹ Een andere verklaring kan zijn dat het afbouwen van antihypertensiva leidt tot verslechtering en toenemende achteruitgang van subklinisch cerebrovasculaire ziekte of ongediagnosticeerd hartfalen. Een derde verklaring is dat bij het afbouwen van antihypertensiva andere positieve effecten van deze medicatie, zoals antioxidante activiteit en verminderde productie van pro-inflammatoire eiwitten, ook afnemen. Dit leidt tot meer endotheel dysfunctie en vasculaire ontsteking, wat resulteert in meer SAEs.³⁰ Tot slot kan niet worden uitgesloten dat de verhoogde incidentie van SAEs in de afbouwgroep een toevalsbevinding is.

Deze studie laat zien dat het uitvoeren van een groot gerandomiseerd onderzoek in een verpleeghuissetting mogelijk is. Het onderzoeksteam heeft vijf factoren geïdentificeerd die kunnen bijdragen aan een succesvolle studie-inclusie in de verpleeghuissetting: Tijd, Open houding, Affiliatie, Subject en Team (TOAST). Allereerst is het van belang voldoende tijd te nemen voor het informeren en enthousiasmeren van de verschillende stakeholders in het verpleeghuis met vaak beperkte onderzoekservaring. Een open houding zorgt voor meer aansluiting bij de specifieke wensen en (on)mogelijkheden in het veld. Daarnaast is een gepersonaliseerde aanpak van zowel inclusie als het proces daarna van belang voor een duurzame relatie met de verschillende stakeholders (affiliatie). Verder verbetert een herkenbaar onderwerp van de studie de studiedeelnemers van professionals en (naasten van) deelnemers (subject). Tot slot is het belangrijk dat het onderzoeksteam aansluiting heeft bij alle betrokken professionals in het verpleeghuis. Hiervoor is een goede afspiegeling van de verschillende (para)medische professies in het onderzoeksteam helpend. In de huidige studie versnelde de combinatie van bulkwerving en persoonlijke detailwerving de inclusie en hielp tevens bij het continueren van het DANTON onderzoek tijdens de COVID-19 pandemie.

Samenvattend, halverwege deze studie toonde een interim-analyse een niet-significante toename in het risico op ernstige ongewenste voorvallen in de afbouwgroep. Tegelijkertijd bleek de kans op het vinden van een significant positief effect gerelateerd aan het afbouwen van antihypertensiva onwaarschijnlijk. Vanwege deze negatieve balans wordt het proactief afbouwen van antihypertensiva bij oudere verpleeghuisbewoners met matige-tot-ernstige dementie afgeraden. Er zullen echter altijd redenen zijn om de antihypertensiva wel af te bouwen, bijvoorbeeld in het geval van hinderlijke klachten die mogelijk veroorzaakt worden door het gebruik van de antihypertensiva, maar dan gaat het om reactief afbouwen.

Dankwoord

We willen alle studiedeelnemers, hun vertegenwoordigers en hun families bedanken. We bedanken de deelnemende verpleeghuizen, hun medewerkers en alle deelnemende specialisten ouderengeneeskunde die deze studie mogelijk maakten. We willen alle leden van de veiligheidscommissie (DSMB) bedanken: Dr.ir. N. van Geloven, Prof.dr. W.A. van Gool, en Prof.dr. J.W. Jukema (voorzitter). Tot slot dank aan Dr. JP Bayley van medicalediting.nl (Haarlem) voor de redactionele ondersteuning.

Financiering

Deze studie is gefinancierd door een subsidie van het onderzoeks- en innovatieprogramma 'Memorabel' van ZonMw (projectnummer 733050835). De subsidiegever (ZonMW) en sponsor (Leids Universitair Medisch Centrum) hadden geen invloed op de studieopzet, het studieverloop en publicatie van de resultaten.

Literatuur

1. 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.
2. Mossello E, Pieracciolli M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015;175:578-85.
3. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing* 2018;47:545-50.
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
5. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
6. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268-79.
7. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5.
8. Harrison JK, Van Der Wardt V, Conroy SP, et al. New horizons: the management of hypertension in people with dementia. *Age Ageing* 2016;45:740-46.
9. Welsh TJ, Gordon AL, Gladman JRF. Treatment of Hypertension in People With Dementia: A Multi-center Prospective Observational Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:1111-15.
10. Bassiony MM, Steinberg MS, Warren A, Rosenblatt A, Baker AS, Lyketsos CG. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: prevalence and clinical correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:99-107.
11. Steinberg M, Hess K, Corcoran C, et al. Vascular risk factors and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:153-9.
12. Shin IS, Carter M, Masterman D, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:469-74.
13. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res* 2019;124:1045-60.

14. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning--the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1622-30.
15. Reeve E, Jordan V, Thompson W, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:Cd012572.
16. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al. Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:2039-51.
17. Poortvliet RKE, Achterberg WP, Gussekloo J. DANTON - Research Protocol version 8.0. 2020. <https://osf.io/45eg8> (accessed 01 february 2024).
18. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1982;139:1136-9.
19. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48:S10-6.
20. Bogaerts JMK, Gussekloo J, de Jong-Schmit BEM, Le Cessie S, Mooijaart SM, van der Mast RC, Achterberg WP, Poortvliet RKE. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial. *Age and Ageing* 2024;53(7):afae133.
21. Bouman AI, Ettema TP, Wetzels RB, van Beek AP, de Lange J, Dröes RM. Evaluation of Qualidem: a dementia-specific quality of life instrument for persons with dementia in residential settings; scalability and reliability of subscales in four Dutch field surveys. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:711-22.
22. Dijkstra A, Buist G, Moorers P, Dassen T. Construct validity of the Nursing Care Dependency Scale. *J Clin Nurs* 1999;8:380-8.
23. Lueken U, Seidl U, Völker L, Schweiger E, Kruse A, Schröder J. Development of a short version of the Apathy Evaluation Scale specifically adapted for demented nursing home residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:376-85.
24. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
25. Hurley AC, Volicer BJ, Hanrahan PA, Houde S, Volicer L. Assessment of discomfort in advanced Alzheimer patients. *Res Nurs Health* 1992;15:369-7.
26. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease in the Nursing Home Setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590-99.
27. Klapwijk MS, Caljouw MA, Pieper MJ, van der Steen JT, Achterberg WP. Characteristics Associated with Quality of Life in Long-Term Care Residents with Dementia: A Cross-Sectional Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016;42:186-97.
28. Etherton-Beer C, Page A, Naganathan V, et al. Deprescribing to optimise health outcomes for frail older people: a double-blind placebo-controlled randomised controlled trial-outcomes of the Opti-med study. *Age Ageing* 2023;52:afad081.
29. Parsons C, Lim WY, Loy C, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:Cd009081.
30. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci* 2019;20:3458.