

Discontinuation of ANtihypertensive Treatment in the Elderly (DANTE) Studie Leiden

Subsidie: ZonMw

Programma: Priority Medicines Ouderen

Drs. J.E.F. Moonen, arts-onderzoeker

AFDELING PSYCHIATRIE

LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM (LUMC)



Disclosures

(potentiële) Belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk...	 ZonMw Priority Medicines Ouderen Projectnr: 113101003

Achtergrond

Vergrijzing Nederland

Percentage ≥ 65 jaar: 18% in 2015 $\rightarrow$ 26% in 2040 (waarvan éénderde ≥ 80 jaar)

80% van 80+-ers lijdt aan hoge bloeddruk

Hoge bloeddruk op middelbare leeftijd leidt op oudere leeftijd tot hart- en vaatziekte en dementie

Is ook op oudere leeftijd een hoge bloeddruk nadelig?

Achtergrond

Low Blood Pressure and Risk of Dementia in the Kungsholmen Project

A 6-Year Follow-up Study

JAMA Neurology 2003; 60: 223-8
Formerly Archives of Neurology

Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study

Journal of
Hypertension 2008; 26: 1765-72

High Blood Pressure and Resilience to Physical and Cognitive Decline in the Oldest Old: The Leiden 85-Plus Study

Behnam Sabayan, MD, MSc,† Anna M. Oleksik, MD, PhD,* Andrea B. Maier, MD, PhD,**

**JOURNAL OF THE
AMERICAN
GERIATRICS SOCIETY** 2012; 60: 2014-19

Hypothese DANTE Studie

Ouderen hebben een verminderd vermogen om de hersendoorbloeding te reguleren



Vraagstelling

Verbetert het staken van antihypertensiva (bloeddrukverlagers) bij ouderen met licht cognitief disfunctioneren het cognitief, psychisch en algemeen dagelijks functioneren?

Studie-opzet

Community-based randomized clinical trial

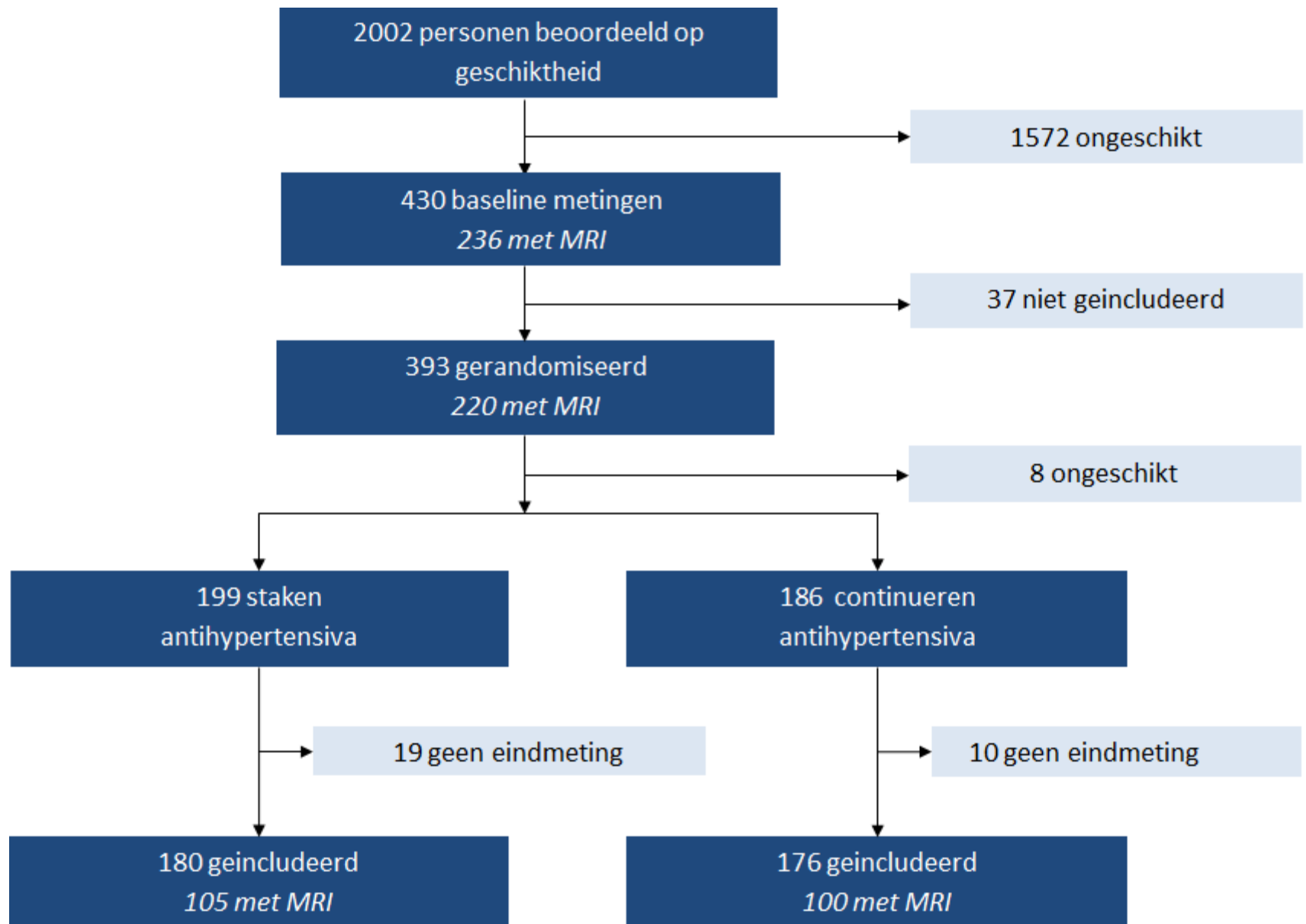
Personen ≥ 75 jaar met licht cognitief disfunctioneren die antihypertensiva gebruiken

Staken versus continueren van antihypertensiva

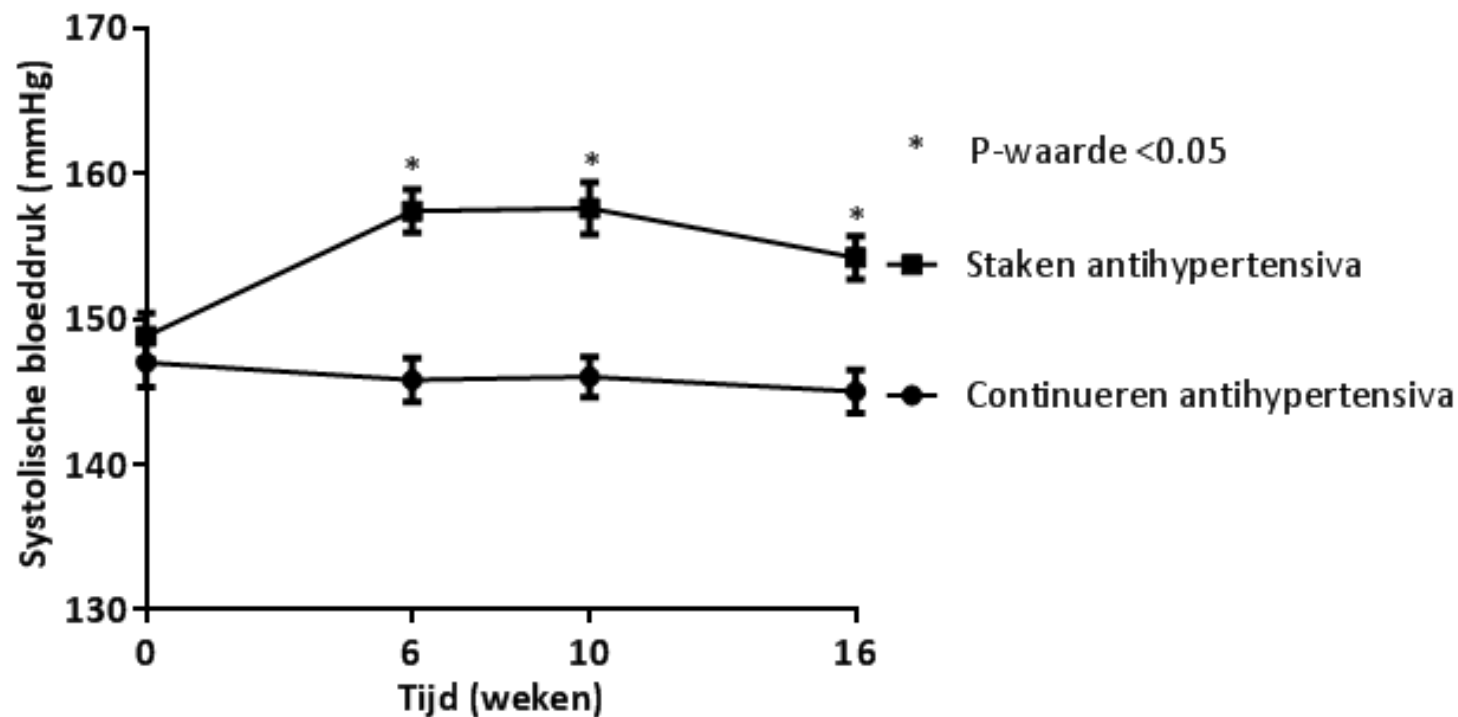
Cognitief, psychisch, algemeen dagelijks functioneren na 4 maanden



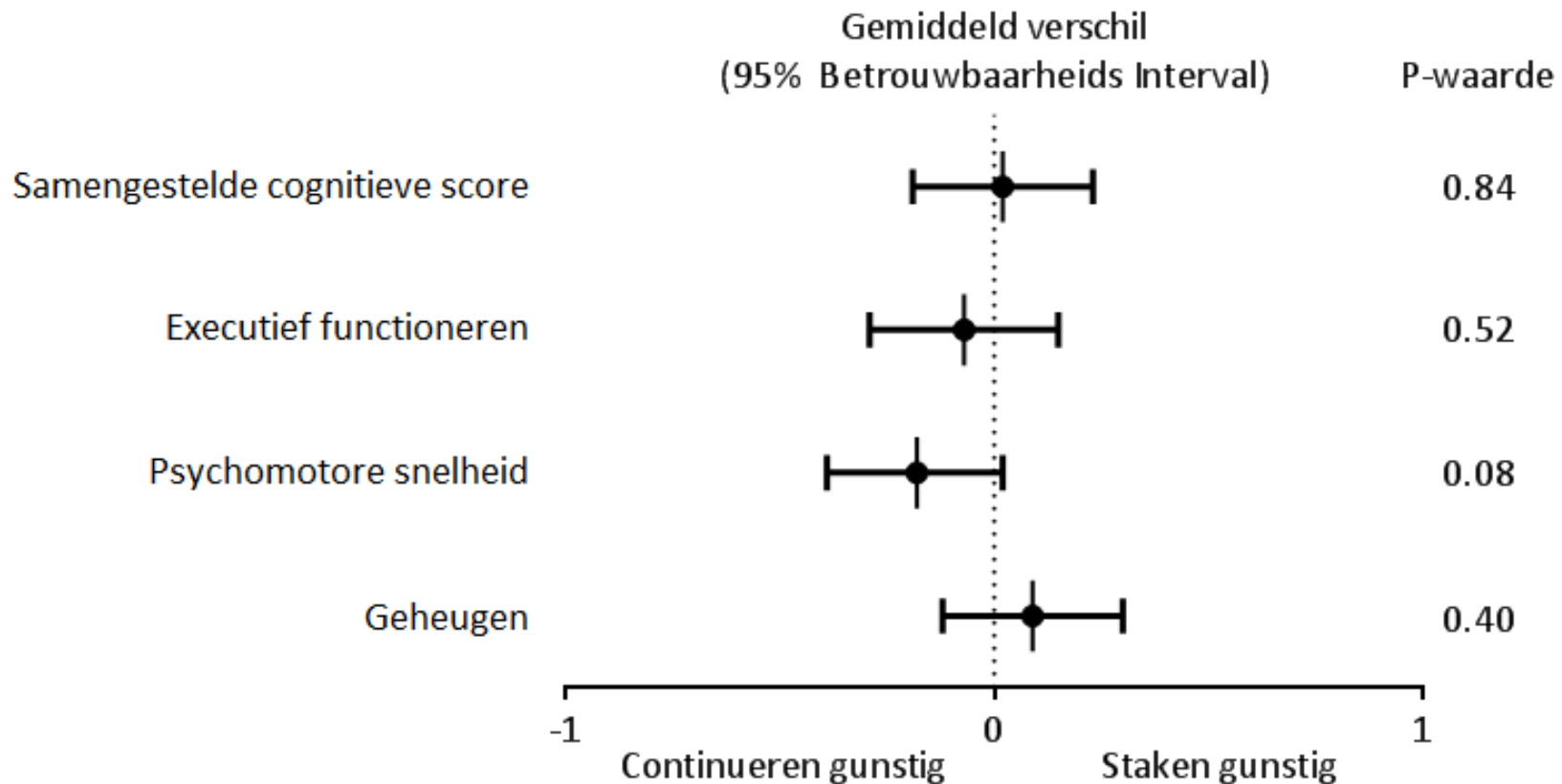
Stroomschema



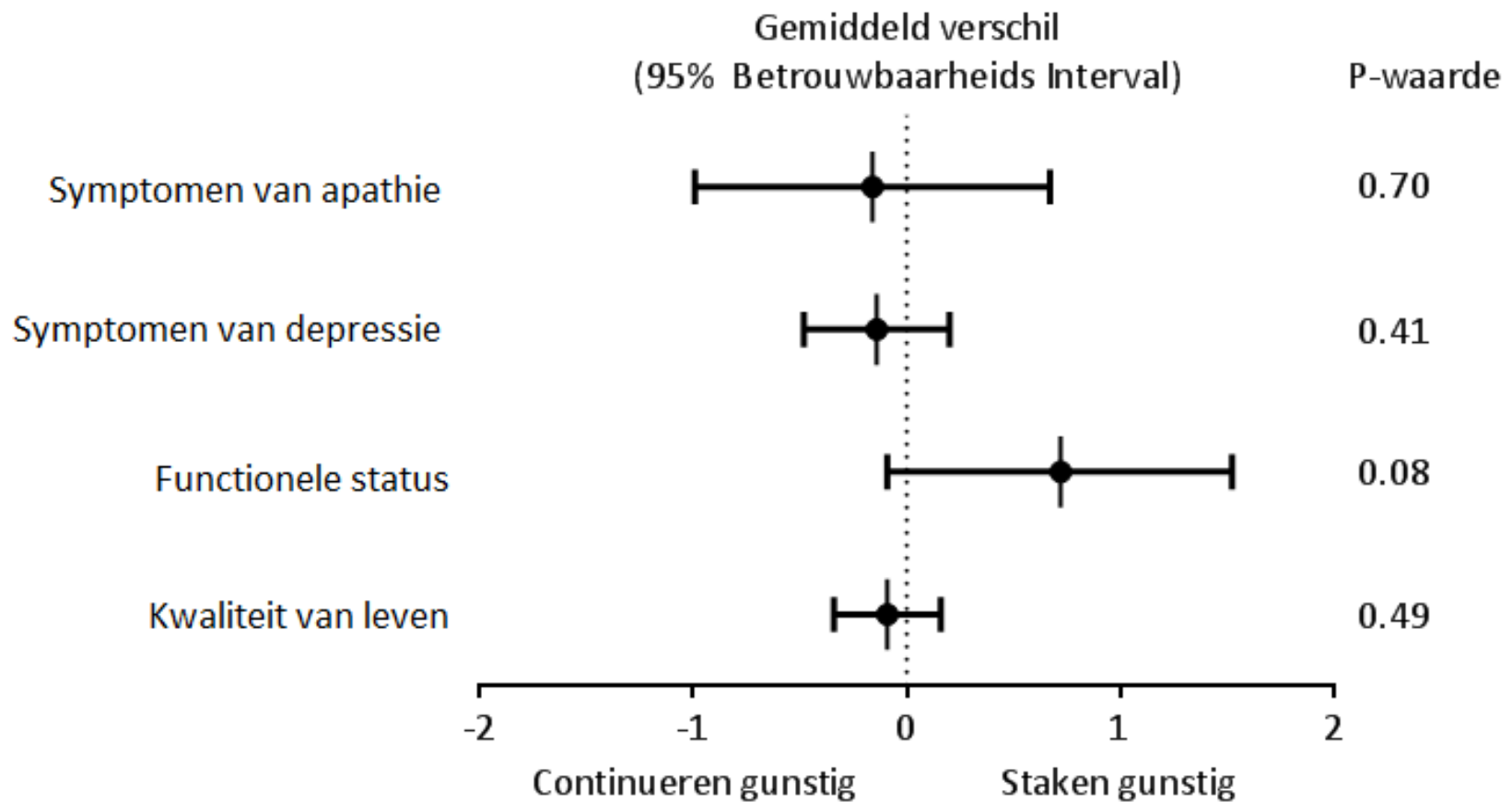
Effect van staken van antihypertensiva op bloeddruk



Effect van staken van antihypertensiva op cognitief functioneren



Effect van staken van antihypertensiva op psychisch en algemeen dagelijks functioneren



Ernstige ongewenste voorvallen

	Staken n=199	Continueren n=186
Overleden	1	1
Hartinfarct	1	1
Herseninfarct	1	0
Transient Ischaemic Attack (TIA)	1	1
Ziekenhuisopnames*	9	10
Electief	3	5
Niet electief	6	5

* Exclusief doden en vasculaire events

Conclusie

Staken van antihypertensiva bij ouderen met licht cognitief disfunctioneren verbetert het cognitief, psychisch en algemeen dagelijks functioneren niet

Waarom geen effect?



Blood Pressure Is Not Associated With Cerebral Blood Flow in Older Persons

Jessica C. Foster-Dingley, Justine E.F. Moonen, Anton J.M. de Craen, Wouter de Ruijter, Roos C. van der Mast, Jeroen van der Grond

Hypertension 2015;66:954-960

Geen effect door selectie van ouderen met een *intact vermogen* om de hersendoorbloeding te reguleren?

Toekomstige studies

Evalueren of ouderen met *verminderd vermogen* om hersendoorbloeding te reguleren gebaat zijn bij staken antihypertensiva

Original Investigation

Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning—the DANTE Study Leiden A Randomized Clinical Trial

Justine E. F. Moonen, MD; Jessica C. Foster-Dingley, MSc; Wouter de Ruijter, MD, PhD; Jeroen van der Grond, PhD; Anne Suzanne Bertens, MD; Mark A. van Buchem, MD, PhD; Jacobijn Gussekloo, MD, PhD; Huub A. Middelkoop, PhD; Marieke J. H. Wermer, MD, PhD; Rudi G. J. Westendorp, MD, PhD; Anton J. M. de Craen, PhD; Roos C. van der Mast, MD, PhD

IMPORTANCE Observational studies indicate that lower blood pressure (BP) increases risk for cognitive decline in elderly individuals. Older persons are at risk for impaired cerebral autoregulation; lowering their BP may compromise cerebral blood flow and cognitive function.

OBJECTIVE To assess whether discontinuation of antihypertensive treatment in older persons with mild cognitive deficits improves cognitive, psychological, and general daily functioning.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A community-based randomized clinical trial with a blinded outcome assessment at the 16-week follow-up was performed at 128 general practices in the

← **Invited Commentary**
[page 1630](#)

+ **Supplemental content**
[jamainternalmedicine](#)

+ **CME Quiz at**
[jamanetworkcme.com](#)

Invited Commentary: relevantie

JAMA Internal Medicine

Formerly Archives of Internal Medicine

Invited Commentary | October 2015

A Discontinuation Trial of Antihypertensive Treatment

The Other Side of the Story

Michelle C. Odden, PhD¹

Substantively, the value of the present study is modest. Without a clear beneficial effect, the clinician must wonder whether this result should affect their practice.

Methodologically, the value of the present study is enormous. The discontinuation study design represents a paradigm shift in the way we conduct randomized clinical trials (RCTs) of antihypertensive therapy. In addition, this design could be extended to examine other typically lifelong medications. The authors did an exemplary job of designing the right study at the right time to advance the evidence base.

Andere effecten van staken van antihypertensiva;
op orthostatische hypotensie?

Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden

JUSTINE E. F. MOONEN¹, JESSICA C. FOSTER-DINGLEY¹, WOUTER DE RUIJTER², JEROEN VAN DER GROND³,
ANTON J. M. DE CRAEN⁴, ROOS C. VAN DER MAST^{1,5}

¹Department of Psychiatry, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

age and ageing

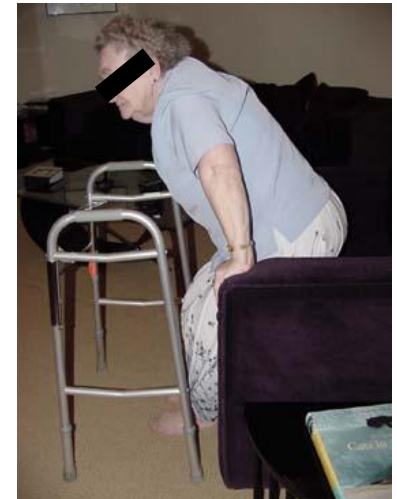
2016; 45:249-55

Orthostatische hypotensie

- Consensus definitie

Persisterende daling van ≥ 20 mmHg in systolische bloeddruk en/of ≥ 10 mmHg in diastolische bloeddruk binnen 3 min. na opstaan $\rightarrow$ duizeligheid/vallen

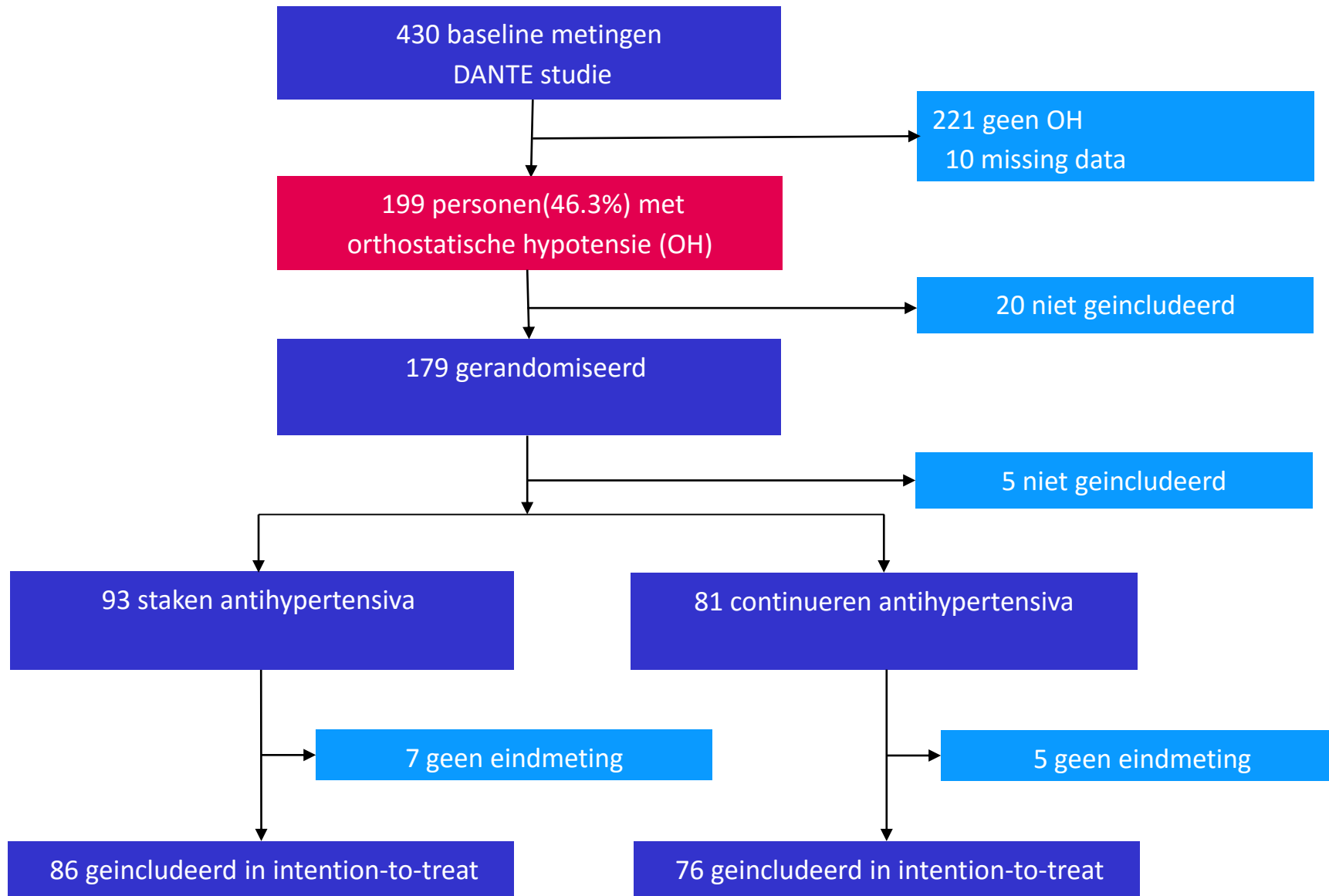
- Ontstaat wanneer compensatoire mechanismes falen om de bloeddruk stabiel te houden tijdens het opstaan
- Antihypertensiva interferen mogelijk met deze mechanismes



Hypothese

Staken van antihypertensiva bij ouderen met orthostatische hypotensie vergroot de kans om te herstellen van orthostatische hypotensie

Stroomschema



Resultaten DANTE Studie

Orthostatische hypotensie

	Staken (n=86)	Continueren (n=76)	Relatieve risico (95% BI)	P- waarde
Herstel van orthostatische hypotensie	43 (50%)	29 (38%)	1.31 (0.92 to 1.87)	0.13
	Compleet staken (n=46)	Continueren (n=76)	Relatieve risico (95% BI)	P- waarde
Herstel van orthostatische hypotensie	28 (61%)	29 (38%)	1.60 (1.10 to 2.31)	0.01
			1.59 (1.72 to 2.57) [#]	0.02

[#] Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, aantal antihypertensiva, antidepressiva, benzodiazepines, en de Groningen Activity Restriction Scale score

Conclusie

Het compleet staken van antihypertensiva bij ouderen met orthostatische hypotensie vergroot de kans om te herstellen van orthostatische hypotensie

Klinische relevantie?

Ouderen die antihypertensiva gebruiken controleren op orthostatische hypotensie

Indien aanwezig, dan voor- en nadelen van antihypertensiva afwegen

- Nadelen: o.a. orthostatische hypotensie → duizeligheid/vallen
- Voordelen: o.a. verlagen risico op hart- en vaatziekten

Overzicht publicaties DANTE

- 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 October;175(10):1622-30.
- Foster-Dingley JC, Moonen JE, van der Mast RC. Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly Patients and Cognitive Function-Reply. JAMA Intern Med 2016 March 1;176(3):409-10.
- Moonen JE, Bertens AS, Foster-Dingley JC, Smit RA et al. Lower blood pressure and apathy coincide in older persons with poorer functional ability: the Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People (DANTE) Study Leiden. J Am Geriatr Soc 2015 January;63(1):112-7
- Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W et al. Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden. Age Ageing 2016 March;45(2):249-55.
- Moonen JE, Foster-Dingley JC, van den Berg AA et al. Influence of small vessel disease and microstructural integrity on neurocognitive functioning in older persons: The DANTE study Leiden. American Journal of neuroradiology 2016 under review.
- Moonen JE, de Craen AJ, Comijs HC, et al. In depressed older persons higher blood pressure is associated with symptoms of apathy. The NESDO study. Int Psychogeriatr 2015 September;27(9):1485-93.
- Foster-Dingley JC, Moonen JE, de Craen AJ et al. Blood Pressure Is Not Associated With Cerebral Blood Flow in Older Persons. Hypertension 2015 November;66(5):954-60.
- Foster-Dingley JC, Moonen JE, van den Berg-Huijsmans AA et al. Lower Blood Pressure and Gray Matter Integrity Loss in Older Persons. J Clin Hypertens (Greenwich) 2015 August;17(8):630-7.
- Bertens AS and Moonen JE, de Waal MWM et al. Validity of the three apathy items of the geriatric depression scale (GDS-3A) in measuring apathy in older persons. International Journal of Geriatric Psychiatry 2016 accepted.
- Foster-Dingley JC, van der Grond J, Moonen JE et al. Lower Blood Pressure Is Associated With Smaller Subcortical Brain Volumes in Older Persons. Am J Hypertens 2015 September;28(9):1127-33.
- Barkeij Wolf JJ, Foster-Dingley JC, Moonen JE et al. Unilateral fetal-type circle of Willis anatomy causes right-left asymmetry in cerebral blood flow with pseudo-continuous arterial spin labeling: A limitation of arterial spin labeling-based cerebral blood flow measurements? J Cereb Blood Flow Metab 2016 Epub ahead of print.

Psychiatrie

Prof. dr. R.C. van der Mast

Drs. J.E.F. Moonen

J.C. Foster-Dingley, MSc

Ouderengeneeskunde

Dr. A.J.M. de Craen†

Public health en Eerstelijnsgeneeskunde

Dr. W. de Ruijter

Prof. dr. J. Gussekloo

Radiologie

Dr. J. van der Grond

Drs. A.S. Bertens

Prof. dr. M.A. van Buchem

Neuropsychologie

Prof. dr. H.A.M. Middelkoop

Neurologie

Dr. M.J.H. Wermer

Leyden Academy for Vitality and Ageing

Prof. dr. R.G.J. Westendorp

Medische Ethiek en Gezondheidsrecht

Prof. dr. D.P. Engberts

Dr. D.P. Touwen

Extra slides

Table 1

Characteristics	Discontinuation n= 180	Continuation n=176
Age (years)	81.1 (4.3)	81.5 (4.6)
Male	77 (43%)	70 (40%)
Cardiovascular disease	20 (11%)	20 (11%)
SBP (mmHg)	149 (21)	147 (22)
DBP(mmHg)	82 (11)	80 (11)
Antihypertensive medication		
Diuretic	99 (55%)	92 (52%)
Beta blocker	64 (36%)	75 (43%)
Angiotensin receptor blocker	60 (33%)	63 (36%)
ACE inhibitor	60 (33%)	61 (35%)
Calcium channel blocker	40 (22%)	40 (23%)
Number of antihypertensive agents ≥ 2	109 (61%)	110 (63%)
MMSE (points)	26 (25-27)	26 (25-27)
Apathy Scale (points)*	11 (4.6)	11 (4.6)
Geriatric Depression Scale-15 (points)*	1 (0-3)	1 (0-3)
Groningen Activity Restriction Scale (points)*	22 (18-28)	22 (19-28)
Cantril's ladder (points)	8 (1.2)	8 (1.1)

* Higher scores indicate worse functioning

Data is presented as number (%), mean (SD) or median (IQR)