Forside

Titel: Optimalt behandlingsmål ved hypertension hos ældre patienter i almen praksis.

Illustration

Gruppens deltagere:

Rune Zimmer, Helene Bisgaard, Mathias Vognstrup, Troels Munck Nielsen

Holdnummer: 58

Vejleder: Bo christensen

Indhold

Formål:.....3
Introduktion:.....3
Metode:.....4
Resultater:.....4
Diskussion.....9
Konklusion.....13

Formål:

Hvilket behandlingsmål for hypertension er optimalt hos ældre, skrøbelige patienter i almen praksis? Opgaven er baseret på eksisterende nationale og internationale guidelines, samt med baggrund i nuværende evidens for blodtryksbehandling af ældre, skrøbelige patienter.

Vurderingen af det optimale behandlingsmål er baseret på en afvejning af den kardiovaskulære gevinst og diskuteres i forhold til bivirkninger/overbehandling/polyfarmaci.

Introduktion:

Hypertension er på verdensplan den hyppigste modificerbare risikofaktor til sygdomsbyrde og kardiovaskulær sygdom, herunder apopleksi, akut myokardieinfarkt og død[1,2].Forekomsten af hypertension stiger med alderen og det vurderes, at ca. 70 % af 80 årige har hypertension[3]. Herudover vokser den ældre befolkning ekspansivt. Således forventes antallet af ældre over 60 år næsten at fordobles frem mod 2050, hvor denne gruppe forventes at udgøre 22 % af verdens befolkning[4]. Med en stigende ældrebefolkning følger et øget pres på sygehus og almen praksis, med flere multisyge patienter med skrøbelighed og komorbiditet, herunder hypertension. I den ældre befolkning er der stor variation i funktionsniveau, komorbiditet og skrøbelighed på tværs af kronologisk alder[5], hvilket yderligere udfordrer tilgangen til disse patienter. I de nuværende nationale og internationale retningslinjer er der fastsat veldefinerede blodtryksmål, også for den ældste del af befolkningen[6–8]. Disse bygger på underliggende evidens, bl.a. fra større randomiserede kliniske studier. Begrænsningerne ved disse studier er, at de skrøbelige ældre ofte er ekskluderet pga. en øget komorbiditet, demens, eller lavt funktionsniveau[9]. Det kan derfor være usikkert, hvorvidt gældende retningslinjer kan appliceres hos denne gruppe, som ofte er mere sårbar for medicinbivirkninger og samtidig har mindst gavn af den forebyggende behandling, grundet kortere forventet restlevetid.

Vores mål med denne opgave er at undersøge evidensen for blodtryksbehandling af de ældste, skrøbelige patienter med hensyn til behandlingsmål. Vi vil sammenholde disse data med gældende nationale og internationale kliniske retningslinjer samt diskutere anvendelsen i almen praksis.

Metode:

Vi har udvalgt de fire guidelines NBV (cardio.dk), ESC[6], NICE-UK[7] samt den Canadisk hypertension-guideline[8] . Disse retningslinjer er udvalgt, pga. deres høje anerkendte niveau af evidens. Derudover omhandler de en målgruppe, som demografisk er sammenlignelig med den danske befolkning. England og Canadas guidelines er desuden medtaget, fordi geriatri i disse lande udgør en stor og stadigt voksende del af de medicinske specialer. Disse lande er ledende inden for geriatri og er derfor interessante for sammenligning.

I vores opgave benytter vi os af flere af de studier, som disse guidelines refererer til. Derudover har vi søgt litteratur på PubMed. Vi har søgt på termerne "hypertension", "old" og "frail" og ud fra gennemlæsning af abstracts udvalgt studier, hvor de ældre, gerne +80 år, indgår.

Vi har lagt vægt på randomiserede kontrollerede studier (RCT) og vægtet studier med højt deltagere antal, FU > 1 år, gennemsigtighed i design og metode. Vi har desuden udvalgt studier som har sammenlignelige primære og sekundære endepunkter, herunder samlet mortalitet (all cause mortalitet), AMI og stroke. Vi har valgt et kohortestudie primært pga. meget stor population fra almen praksis, hvor alle deltagere er over 80 år.

Resultater:

En oversigt over de inkluderede studier er præsenteret i tabel 1. Af de 8 studier er 7[10–17] randomiserede kontrollerede studier (RCT), mens ét studie er et kohorte[18] studie.

Det samlede deltagerantal på tværs af de 7 RCT studier er 30.285, varierende fra 2.336 til 8.511 deltagere i de enkelte studier. Gennemsnitsalderen varierer fra 66,2 år til 83,6 år med et samlet aldersgennemsnit på 72,8 år og den gennemsnitlige follow-up tid var 3,1 år.

Det sidste studie er et kohortestudie og har 79.376 deltagere, en gennemsnitsalder på 82,1 år og en gennemsnits follow-up tid på 4,4 år.

I studierne er deltagerne opdelt efter forskellige systoliske blodtryksmål (BT-mål). Således sammenligner ét studie blodtryk (BT) < 120 med 120-140, ét studie sammenligner BT 110-130 mod 130-150, to studier

sammenligner BT < 140 med BT 140-150/160 og tre studier sammenligner aktiv behandling overfor placebo.

I kohortestudiet er deltagerne grupperet i 10 mmHg-stigninger for systolisk BT. Således i grupperne systolisk BT < 125 mmHg, 125-134 mmHg, 135-144 mmHg, 145-154 mmHg (reference), 155-164 mmHg, 165-174 mmHg, 175-184 mmHg og BT > 185 mmHg.

TABEL 1								
	Sprint (2016)	**Hyvet (2008)**	**Shep (1991)**	**Jatos (2008)**	**STEP (2021)**	**Valish (2010)**	**Fever (2011)**	**Cohort (2017)**
Follow-up tid	3,14	1,8	4,5	2	3,34	3,07	3,3	4,4
Blodtryksmål	Sys < 120 vs < 140	Behandling vs placebo	Behandling vs placebo	< 140 vs 140-160	110-130 vs 130-150	<140 vs 140-150	Behandling vs placebo	Grupper
Studietype	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	Follow-up
Deltagere	2.336	3.845	4.736	4.418	8.511	3.260	3.179	79.376
Antihypertensiv behandling	Individuel behandling	Thiazid og ACE-hæmmer	Thiazid, Atenolol, Reserpine	Cailcium blokker + indivduel	AT-blokke,CA-bloker, thiazid	AT-blokker + individuel	Thiazid + Felodipine	Individuel behandling
Alder	79,9	83,6	71,6	73,6	66,2	76,1	69,5	82,1
Land	USA	Europa Kina Australien Tunesien	USA	Japan	Kina	Japan	Kina	UK
Inklusions-kriterier	Alder > 75 BT ≥ 130	Alder > 80 BT ≥ 160	Alder > 60 BT ≥ 160	Alder 65-85 BT ≥ 160	alder 60-80, Bt 160-190,	alder>70 < 85 BT>160/90	alder 50-79, BT <210/115 1 el 2 CVD faktorer	alder > 80, HT beh.
Eksklusions-kriterier	DM2 Stroke Demens EF < 35 HjertesvigtOrtostatism Vægttab	Accelereren de hypertension Sekundær hypertension Stroke indenfor 6 mdr Hjertesvigt Kreatinin > 150 Kalium < 3,5 eller > 5,5 Demens Behov for hjemmehjælp	BT > 220 Nylig AMI Nylig Stroke Cancer Alkoholisk leversygdom Nyresvigt Insulinkrævende DM Depression	Diastolisk BT > 120 Nylig stroke Sekundær hypertension Nylig AMI Hjertesvigt Arytmi Angina Pectoris Retinopati Aortadissektion Dysreguleret DM Nyresygdom Cancer Leversygdom	tidliger stroke, AMI indenfor 6 mdr,, BT >190, < 60 DB, nyrevigt, afli/afla, PCI el CABG indenfor 12 el kommend 12 mdr, hjertsvigt, NYHA III Cancer	>200/90. AMI, Stroke < 6 mdr . hjertsvigt, NYHA III,Afli/afla, Nyresvigt	>210/115. Hvis HT beh <160/95	demens cancer, stroke, IHD ,hjertesvigt Nyresvigt > CKD 5d

TABEL 1								
					Kognitiv svækket			
Lokation for BT-målinger	Multicenter	Multicenter	Multicenter	Almen praksis	Multicenter	Multicenter	multicenter	Almen praksis

Tabel 2 fremstiller udvalgte resultater fra de 7 RCT studier samt blodtryksniveauer ved baseline samt i interventions- og kontrolgruppen efter behandling.

Blodtryksniveauet varierer betydeligt på tværs af studierne. Således varierer gennemsnittet af deltagernes BT ved baseline fra 141,6/71,2 mmHg og op til 173,0/90,8 mmHg. Blandt behandlingsgrupperne varierer det systoliske BT mellem studierne fra 123,4-144,0 mmHg i interventionsgruppen og fra 134,8-158,5 mmHg i kontrolgruppen, mens det diastoliske varierer fra 62,0-81,2 mmHg i interventionsgruppen og fra 67,2-84,0 mmHg i kontrolgruppen. Der ses således på tværs af studierne et gennemsnitligt lavere BT i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

På tværs af studierne har outcome ikke været udvalgt ens. Vi har valgt at fokusere på AMI, apopleksi og samlet dødelighed.

I tre (SHEP, STEP, FEVER)[11,15,16] ud af 7 RCT studier findes der en signifikant nedsat hazard ratio (HR) for apopleksi i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Herudover ses i yderligere 3 studier en tendens til nedsat HR for apopleksi, som dog ikke er signifikant. Et enkelt studie (JATOS)[13] viser tendens til diskret øget risiko for apopleksi på 1,06, dog ikke signifikant. I kohortestudiet ses ligeledes en signifikant øget risiko for apopleksi i grupperne med systolisk BT på 165 mmHg eller derover, sammenlignet med referencegruppen (145-154 mmHg).

For AMI findes der i to studier signifikant nedsat risiko i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (SHEP, STEP). De resterende studier viser ikke signifikante resultater for AMI, men tre studier viser tendens til nedsat risiko for AMI i interventionsgruppen, mens et enkelt studie viser tendens til øget risiko (Valish).

For kohortestudiet[18] ses en signifikant nedsat risiko for AMI i alle BT-grupper under referencegruppen, mens der ses en signifikant øget risiko i alle BT-grupper over referencegruppen. Største risiko ses i gruppen med BT > 185 mmHg, hvor HR er 1,80 sammenlignet med referencegruppen, mens den mindste risiko ses i gruppen med BT < 125 mmHg, hvor HR er 0,60 sammenlignet med referencegruppen.

HR for samlet mortalitet (all cause mortality) er signifikant nedsat i interventionsgruppen vs. kontrolgruppen i tre af de inkluderede 7 RCT studier (Sprint, Hyvet, Fever). Yderligere viser to studier tendens til nedsat mortalitet, mens to andre studier viser tendens til øget mortalitet i interventionsgruppen, dog ikke statistisk signifikant. For kohortestudiet ses en signifikant øget mortalitet for alle BT-grupper sammenlignet med referencegruppen, fraset gruppen med systolisk BT på 135-144 mmHg. Denne risiko er signifikant øget, jo længere blodtrykket bevæger sig væk fra referenceintervallet, både ved højere og lavere BT-værdier. Således ses en signifikant øget HR (1,46) for mortalitet for gruppen med BT < 125 mmHg sammenlignet med referencegruppen, mens gruppen med BT > 185 mmHg ligeledes har en signifikant øget HR (1,34) for mortalitet i forhold til referencegruppen (U/J-formet sammenhæng).

TABEL 2							
	Opstarts blodtryk	**Endeligt blodtryk**		**Resultat (HR)**			
		Intervention	Kontrol	Primær outcome	Apopleksi	AMI	Mortalitet
Sprint	141,6/71,2	123,4/62,0	134,8/67,2	Kombineret Cardiovascular disease 0.66 (0.51-0.85)	0,72 (0,43-1,12)	0,69 (0,45-1,05)	0,67 (0,49-0,91)
Hyvet	173,0/90,8	143,5/77,9	158,5/84,0	Stroke 0.70 (0.49–1.01)	0,70 (0,49-1,01)	0,72 (0,30-1,70)	0,79 (0,65-0,95)
Shep	170,3/76,6	144,0/67,7	155,1/71,1	Stroke 0,63 (0,49-0,82)	0,63 (0,49-0,82)	0,67 (0,47-0,96)	0,87 (0,73-1,05)
Jatos	171,5/89,1	135,9/74,8	145,6/78,1	Kombineret Cardiovascular disease 1,0 (P - 0,99)	1,06 ( )	0,99 (0,33-2,80)	1,26 (0,85-1,85)
Step	146,1/82,5	126,7/76,4	135,9/79,2	Kombineret Cardiovascular disease 0.74 (0.60-0.92)	0,67 (0,47-0,97)	0,67 (0,47-0,94) (AKS)	1,11 (0,78-1,56)
Valish	169,5/81,4	136,6/74,8	142,0/76,5	Kombineret Cardiovascular disease 0.89 (0.60-1.34)	0,68 (0,36-1,29)	1,23 (0,33-4,56)	0,78 (0,46-1,33)
Fever	154,3/92,5	139,7/81,2	145,5/83,6	Stroke 0.56 (0.41–0.75)	0,56 (0,41-0,75)	-	0,64 (0,45-0,91)
Cohort		<125 125-134 135-144 155-164 165-174 175-184 □185	Reference 145-154		0,95 (0,72-1,25) 0,93 (0,80-1,08) 0,91 (0,83-1,01) 1,04 (0,94-1,15) 1,21 (1,06-1,37) 1,67 (1,43-1,95) 1,67 (1,33-2,09)	0,60 (0,43-0,84) 0,78 (0,67-0,92) 0,85 (0,76-0,94) 1,12 (1,01-1,24) 1,44 (1,27-1,63) 1,41 (1,19-1,68) 1,80 (1,44-2,26)	1,46 (1,34-1,60) 1,20 (1,14-1,26) 1,03 (0,99-1,06) 1,06 (1,02-1,10) 1,15 (1,10-1,20) 1,21 (1,14-1,28) 1,34 (1,23-1,46)

Tabel 3 Viser den danske NBV-guideline som angiver numeriske anbefalinger vedrørende behandlingsintensitet hos ældre ≧ 80 år (130-145 mmHg) og tæt på 130 mmHg hvis det kan opnås uden betydelig polyfamaci eller ortostatisme hos patienter uden høj CVD risiko eller diabetes. Ved patienter med høj CVD risiko anbefales BT-mål < 130 mmHg hvis det tåles. ESC anbefaler ved >80 årige et behandlingsmål på > 130 -<140 mmHg og ved patienter med høj CVD risiko anbefales 130-139 mmHg.

NICE anbefaler behandlingsmål < 150/ 90 mmHg uafhængigt af CVD risiko ved de > 80-årige.

Canada anbefaler et behandlingsmål ved >80 årige på > 130-140/ 90 mmHg og ved patienter med høj CVD risiko anbefales < 120/80 mmHg trods alder.

Tabellen viser derudover behandlingsmål for patienter under 80 år samt ved høj kardiovaskulær risiko.

Alle BT-anbefalinger ved NBV og ESC er konsultationsmålinger eller som gennemsnit i dagtiden ved døgn- eller hjemmeblodtryksmåling, der skal fratrækkes (5-10 mmHg) . Canada BT-mål er automatiske konsultationsmålinger. Alle NICE-anbefalingerne er konsultationsmålinger

Tabel 3	**Guidelines Danmark, Europa, UK og Canada**											
	NBV DK		ESC				UK- NICE		CANADA			
Alders grupper	BT mål		Overvej behandling		BT-mål		BT- mål		Overvej behandling		BT-mål	
	SB mmHg	DB mmHg	SB mmHg	DB mmHg	SB mmHg	DB mmHg	SB mmHg	DB mmHg	SB mmHg	DB mmHg	SB mmHg	DB mmHg
<80-årig, lav-moderat risiko	120-135 *	70-85	> 140	>90	120-139	< 80	< 140	< 90	>160	> 100	< 140-130	<90
≥80-årig	130-145 *		>160	>90	>130-<140 *	80-90	< 150	< 90	>160		< 140-130	<90
Anbefaler stående og siddende BT	ja		ja				ja		ikke nævnt			
Nævner særlig opmærksomhed ved skrøblige ældre	ja		ja		ja		ja		ja, men kort			
Meget høj kardiovaskulær risiko, hjertekarsygdom, nyresygdom eller diabetes**	120-130 *	70-80			130-139 (80) øvrige 120-130	70-80	< 150 (80) øvrige < 140	< 90	> 130		<120	<80

*Optimalt set tæt på 120 mmHg (alder <80 år) og tæt på 130 mmHg (alder ≥80 år), hvis det kan opnås uden betydelig polyfarmaci, og blodtrykket ikke falder >20 mmHg umiddelbart efter, at patienten har rejst sig til stående stilling. (80) : alder >80 år. SB: systolisk blodtryk, DB: diatsolisk blodtryk.

Diskussion

Sammenligning af Guidelines og studier

Ved gennemgang af de 4 guidelines finder vi forskellige systoliske behandlingsmål for patienter >80 år. UK-NICE har 150 mmHg som mål, hvorimod NBV, ECS og Canada har et lavere behandlingsmål <130-150 mmHg. Ved de > 80-årige med kardiovaskulær sygdom er UK-NICE, NBV og ESC behandlingsmål næsten ens, hvorimod Canada har væsentligt lavere på <120 mmHg.

Den danske NBV, ESC- og NICE-guidelines nævner alle skrøbelighed som væsentlige faktorer i forhold til valg af acceptable blodtryksmål i forhold til komorbiditet og bivirkninger. Canada har i tidligere guidelines fremhævet skrøbelighed, men fjernet dette i aktuelle guideline og anbefaler intensiv antihypertensiv behandling hos de ældre med høj kardiovaskulær risiko, hvilket formentlig beror på data fra SPRINT-studiet[1] .

Sammenholdt med resultaterne fra studierne i tabel 1 og 2 finder vi, at guidelines generelt har implementeret fundene i deres anbefalinger. Dog har flere af studierne ekskluderet patienter med alder >80 år, samt overvejende inkluderet ældre med højt funktionsniveau. Trods dette fandt STEP-studiet en reduktion i hazards ratio (HR) for deres overordnet kombinerede endepunkt (tabel 1) samt for apopleksi og AMI (Tabel 2), derfor er resultaterne mest anvendelige for ældre 60-80 år uden større komorbiditet.

Hypertension in the Very Older Trial (HYVET)[10] er mere bredt implementeret. Dette studie viste fordelene ved at behandle hypertension (BT >160 mmHg) hos ældre >80 år til et mål på <150 mmHg. Studiet fandt en reduktion i HR for apopleksi som var nær signifikant samt en reduktion i mortalitet og andre sekundære kardiovaskulære endepunkter (tabel 2), ved deres behandlingsmål. Den europæiske ESC og NBV samt UK NICE- guidelines læner sig op ad HYVET med behandlingsmål mellem 130-150 systolisk for de 80-årige.

Det større kohorte studie[18] fandt, trods dets begrænsninger i design og metode, en lineær øgning i HR for AMI og apopleksi ved stigende blodtryk. Færrest events blev set i gruppen med 134-154 mmHg systolisk, hvilket stemmer overens med guidelines. Derudover fandt de en øget mortalitet ved systolisk BT under 135 mmHg. Dette stemmer overens med, at alle europæiske guidelines ikke anbefaler et systolisk BT under 130 mmHg ved 80-årige.

I studiet SPRINT[12] fandt de en overordnet nedsat dødelighed hos de, der fik sænket blodtrykket til 122 mmHg vs. 135 mmHg systolisk, samt en trend mod nedsat HR for apopleksi og AMI. Metoden de brugte til at måle BT er beskrevet som uobserverede automatiske målinger. Dette kunne betyde, at blodtryksmålene

skulle være 5-10 mmHg højere, hvis de skulle sammenlignes med observerede konsultationsmålinger, som resten af studierne beror på. Blodtryksmålene vil i så fald passe med guidelines.

Studiet JATOS[13] fandt en målbar reduktion i BT (135,9/74,8 vs. 145,6/78,1 mmHg), men ingen forskel på endepunkterne mellem de to grupper trods et stort deltagerantal som HYVET og SPRINT-studierne.

Studiet Valish[17] fandt heller ingen forskel mellem grupperne <140 Vs 140-150 mmHg, trods stort deltagerantal og follow-up tid på tre år, men studiet var heller ikke designet til at vise en reduktion i kardiovaskulære events ved behandling.

Studiet FEVER og SHEP fandt en signifikant HR-reduktion for apopleksi (primær endepunkt) og mortalitet (sekundær) hvilket er forventeligt hos den aldersgruppe medianalder 71,5 og 69,5 år, og er i overensstemmelse med gældende anbefalinger i guidelines for denne aldersgruppe

Generelt har studierne kort follow-up tid mellem 1,8-4,5 år, hvilket er forventeligt ved ældre patientgrupper. Omend kan det forventes, at en 75-80 årige i 2023 lever længere end de ville have gjort i 1991-2016, hvor de fleste af studierne er fra, hvorfor længere follow-up tid ville være ønskeligt for at vurdere om effekten eller bivirkningerne af behandlingen bibeholdes eller forværres.

Vi finder, at de fire guidelines overvejende er i overensstemmelse med hinanden vedrørende behandlingsmål for personer < 80 år omkring 120-140 mmHg systolisk, dog lidt højere for NICE og Canada. Dog er det vigtig at påpege, at personer < 80 år kan have en biologisk alder, der er højere end den kronologiske, hvor et mere lempeligt behandlingsmål som ved de > 80 årige må tilrådes.

Skrøbelighed som faktor

Der findes i dag ingen klar definition for skrøbelighed. Begrebet forstås af de fleste klinikere som en tilstand af sårbarhed eller nedsat modstandsdygtighed, hvor kroppens evne til at tilpasse sig fysiske, psykiske eller sociale anstrengelser forringes. Skrøbelighed beskrives desuden som et komplekst geriatrisk syndrom, som medfører øget risiko for fald, indlæggelse og død[5,9]. Der findes flere mål for skrøbelighed, og der er ikke tydelig international konsensus om et ensartet mål. Nogle mål for skrøbelighed er meget tidskrævende og derfor svære at implementere i en travl klinisk hverdag, hvor mindre tidskrævende metoder ofte bærer en risiko for over- eller underestimering af patientens skrøbelighed. Clinical Frailty Scale (CFS) har dog fundet betydelig anvendelse internationalt (A scoping review of the Clinical Frailty Scale), og bruges aktuelt også af geriatere i Danmark. Vi er i litteratursøgningen ikke stødt på studier, hvor CFS bruges som mål for skrøbelighed. Der findes desuden andre skalaer, som Frailty Index, Fried's Phenotype og Charlton

Komobidity Index, mens objektive mål som ganghastighed eller gangdistance også kan benyttes som mål for skrøbelighed. Vi har gennemgået studierne med henblik på, om der tages højde for skrøbelighed, f.eks. fremfor alder, i vurderingen af den kardiovaskulære risiko ved forskellige blodtryksniveauer.

Der blev i (SPRINT) stratificeret for grupperne fit, less fit og frail (vurderet udfra et spørgeskema) samt for ganghastighed, hvor > 0,8 m/s blev klassificeret som normalt. Denne analyse viser en klar tendens til, at der med stigende skrøbelighed, er højere risiko for kardiovaskulær sygdom og død, både ved opdeling efter Frailty scale samt efter ganghastighed. Man finder på tværs af alle grupper for skrøbelighed en tendens til, at intensiv BT-regulering giver nedsat dødelighed, således også for grupperne "frail" og for gruppen med nedsat ganghastighed.

I kohortestudiet undersøges skrøbelighed ved "Charlton Komorbidity Index" (CKI). Her finder man ingen væsentlig forskel i CKI på tværs af blodtryks grupper.

De resterende studier inddrager ikke skrøbelighed som faktor, men studierne JATOS og VALISH benytter kronologisk alder som udtryk for skrøbelighed ved at underopdele deltagerne i > 75 år vs < 75 år. I VALISH finder man i gruppen < 75 år en tendens til større fald i mortalitet ved behandling af blodtryk under 140 mmHg sammenlignet med gruppen > 75 år. Lignende gør sig gældende i studiet JATOS, hvor gruppen < 75 år, som behandles til BT under 140 mmHg har tendens til lavere risiko for kardiovaskulær sygdom, mens gruppen > 75 år har tendens til øget risiko for kardiovaskulær sygdom ved behandling af BT under 140 mmHg. Ingen af disse resultater er dog statistisk signifikante.

Adverse effects

Alle guidelines fraset den canadiske, nævner bivirkninger ved antihypertensiv behandling som et særligt fokusområde hos de ældre, der ofte er mere sårbare overfor disse. Bivirkninger som svimmelhed, ortostatisk hypotension, synkope og elektrolytforstyrrelse er velbeskrevet og vil hos ældre skrøbelige patienter potentielt kunne medføre nedsat funktionsniveau og øget faldtendens.

Risikoen for bivirkninger belyses i 3 af de inkluderede studier. I SPRINT-studiet undersøges risikoen for hypotension, synkope, elektrolytforstyrrelser, akut nyresvigt og fald. Her findes i interventionsgruppen øget risiko for alle ovenfor nævnte bivirkninger udover faldtendens.

I kohortestudiet undersøges risikoen for skrøbeligheds-frakturer på tværs af BT-grupper. Skrøbeligheds-frakturer defineres som hofte-, bækken-, ryg-, humerus-, distal radius- eller ankelfrakturer, opstået ved fald fra egen højde i forbindelse med daglig aktivitet. Risikoen for skrøbeligheds-frakturer er ikke signifikant

forskellig mellem de forskellige BT-grupper og særligt fandt man ikke øget risiko for gruppen med BT < 125 mmHg.

I STEP-studiet sammenlignes interventionsgruppen og kontrolgruppen i forhold til hypotension, svimmelhed, synkope, frakturer samt påvirket nyrefunktion. Her er det kun hypotension, der er signifikant forskellig i de to grupper, nemlig signifikant øget i interventionsgruppen. Der findes desuden tendens til øget risiko for synkoper, men ikke en signifikant forskel mellem grupperne.

Således er risikoen for hypotension den eneste bivirkning, som findes øget ved aktiv BT-behandling i både STEP- og SPRINT-studiet. Denne risiko medfører dog ikke en øget risiko for fald eller frakturer i disse studier. I SPRINT findes signifikant øget risiko for flere bivirkninger, hvilket muligvis skyldes den højere gennemsnitsalder på 79,9 år sammenlignet med 66,2 år i STEP-studiet.

Styrke og svagheder

Der er flere begrænsninger i artiklen, trods et stort antal inkluderede patienter i alle studierne, er nogle af studierne ikke direkte sammenlignelige dels pga. de forskellige design (RCT vs Kohorte) og forskellige primære endepunkter . Derudover ville funktionsniveauet, behandlet komorbiditet, og gældende anbefalinger ift. behandling af hypertension hos den 70-85 årige i år 2000 have været markant anderledes end den 70-85 årige i 2016 samt i 2023. Dette gør den biologiske variation stor og dermed er sammenligningen svære både studierne imellem samt ift. at ekstrapolere til 2023 populationen i almen praksis.

En stor begrænsning ved nuværende RCT-studie er de mange eksklusionskriterier, hvilket skaber en selektionsbias. Blandt andet ekskluderes deltagere med komorbiditeter som hjertesvigt[10,12,13,17], nedsat nyrefunktion (HYVET, JATOS, VALISH, FEVER, SHEP), AFLI, okklusiv arteriel sygdom (VALISH, JATOS), ukontrolleret diabetes mellitus (SPRINT, JATOS, FEVER, SHEP), malign sygdom (JATOS, SHEP), AMI indenfor 6 mdr (SPRINT, VALISH, STEP-CHINA, JATOS, HYVET, FEVER,SHEP) og iskæmisk/hæmoragisk stroke indenfor 6 mdr (SPRINT, HYVET, STEP-CHINA, FEVER, SHEP). Patienter med disse komorbiditeter, må generelt antages at være mere skrøbelige. Derudover blev deltagere med demens og behov for hjemmehjælp/plejehjemsbeboere udelukket i to store studier (HYVET, SPRINT), hvorfor patienter, der scorer CFS ≥ 5-6 svarende til moderat skrøbelige, formentlig slet ikke er repræsenteret her, hvilket giver et dårligt overførbart mål til brug i vores kliniske hverdag.

Perspektivering til almen praksis

De gældende BT mål er brugbare i almen praksis, men en direkte cut-off værdi for de ældre patienter synes svær pga. de mange variabler som ikke er medtaget i studierne. Dog synes en mere liberal tilgang til BT-målet eks. UK < 150/90 at være et godt pejlepunkt, men kerne kompetencen hos den almen praktiserende læger er netop viden omkring de mange variabler mhp et differentieret BT-mål. Her ville Clinical Frailty Scale formentlig hjælpe til stratificeringen. Mange af studierne havde meget kontrollerede forhold med hyppige kontakter ved BT-målingerne, forhold som ikke altid kan overføres direkte over til rammerne i almen praksis, hvor de samme kontrol rammer ikke er til stede ved de ældre skrøbelige.

Konklusion

Med denne gennemgang af litteraturen har vi fundet, at der foreligger opdaterede guidelines med overvejende sammenlignelige anbefalinger for hypertensionsbehandling for den ældre gruppe af befolkningen. Vi finder dog at denne gruppe er meget heterogen og den kliniske præsentation af de enkelte individer spænder fra raske med højt funktionsniveau til multi morbide og skrøbelige plejehjemsbeboere. De aktuelle studier, der underbygger guidelines, men beskriver hovedsageligt førstnævnte gruppe, da studierne i høj grad ekskluderer de mest syge og skrøbelige patienter. Derfor kan det nuværende BT mål ikke føres direkte over til gruppen af ældre skrøbelige patienter. Vi foreslår, at hos ældre borgere med højt funktionsniveau og med få komorbiditeter følger de anbefalede guidelines ved et blodtryksmål omkring 130-145 mmHg. Derimod kan der ikke anbefales et direkte mål hos de mere skrøbelige ældre med betydelige komorbiditet pga. af manglende evidens. Målet fra UK på 150/90 ved behandling og 160/90 inden behandling er det mest liberale og måske bedst bud, med forbehold for de mange variabler hos de patienter. For at belyse dette nærmere er der behov for store RCT studier, for at undersøge sammenhængen mellem skrøbelighed og blodtryks interventionen hos de ældre patienter med komorbiditet som ellers tidligere er ekskluderet.

1. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6

2. Wilson PWF. Established Risk Factors and Coronary Artery Disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994;7(7_Pt_2):7S-12S. doi:10.1093/AJH/7.7.7S

3. Hypertension - forekomst og behandling | Ugeskriftet.dk. https://ugeskriftet.dk/videnskab/hypertension-forekomst-og-behandling. Accessed August 24, 2023.

4. Ageing and health. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health. Accessed August 24, 2023.

5. Todd OM, Wilkinson C, Hale M, et al. Is the association between blood pressure and mortality in older adults different with frailty? A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019;48(5):627-635. doi:10.1093/AGEING/AFZ072

6. Laurent S, H Lip GY, McManus R, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

7. Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guideline. 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng136. Accessed June 22, 2023.

8. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):596-624. doi:10.1016/J.CJCA.2020.02.086/ATTACHMENT/AE66F1DE-F1C1-4030-B2D4-34E112F0947E/MMC1.DOCX

9. Mallery LH, Allen M, Fleming I, et al. Promoting higher blood pressure targets for frail older adults: A consensus guideline from Canada. *Cleve Clin J Med*. 2014;81(7):427-437. doi:10.3949/CCJM.81A.13110

10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. 1056/NEJMoa0801369) was published at www.nejm.org on March 31. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1887-1898. doi:10.1056/NEJMoa0801369

11. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1500-1508. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHR039

12. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-2682. doi:10.1001/JAMA.2016.7050

13. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31(12):2115-2127. doi:10.1291/HYPRES.31.2115

14. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension: Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255-3264. doi:10.1001/JAMA.1991.03460240051027

15. 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(14):1268-1279. doi:10.1056/NEJMoa2111437

16. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure

when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159(17):2004-2009. doi:10.1001/ARCHINTE.159.17.2004

17. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target Blood Pressure for Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Hypertension*. 2010;56(2):196-202. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146035

18. Delgado J, Masoli JAH, Bowman K, et al. Outcomes of Treated Hypertension at Age 80 and Older: Cohort Analysis of 79,376 Individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):995. doi:10.1111/JGS.14712