



RIZIV

Consensusvergadering - 5 november 2015

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie



SAMENVATTING VAN HET
LITERATUURONDERZOEK

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

HET RATIONEEL GEBRUIK VAN BLOEDDRUKVERLAGENDE GENEESMIDDELEN IN ARTERIËLE HYPERTENSIE

Systematisch onderzoek naar
de gegevens in de
wetenschappelijke literatuur:
syntheserapport

Consensusvergadering

5 november 2015

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka asbl en werd opgevolgd door een leescommissie.

Onderzoekers

Bérengère Couneson, *PharmD, vzw Farmaka asbl*

Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*

Natasja Mortier MD, *vzw Farmaka asbl*

Leescommissie

Prof. Patricia Van der Niepen MD, *VUB, UZ Brussel*

Philippe Delmotte MD, *CHU Ambroise Paré, UMONS*

Prof. Paul De Cort MD, *KULeuven*

Gilles Henrard MD (*Huisarts ULg*)

Secretariaat en informatica

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Vertaling

vzw Farmaka asbl

INHOUDSTAFEL

1	METHODOLOGIE	7
1.1	INLEIDING EN VRAAGSTELLING	7
1.1.1	<i>Juryvragen</i>	7
1.1.2	<i>Opdracht van de literatuurgroep</i>	8
1.1.1.1	Populaties	8
1.1.1.2	Interventies	9
1.1.1.3	Vergelijkingen	10
1.1.1.4	Eindpunten	11
1.1.1.5	Studie criteria	12
1.1.1.6	Richtlijnen	12
1.2	ZOEKSTRATEGIE	14
1.2.1	<i>Principes van de systematische zoekstrategie</i>	14
1.2.2	<i>Details zoekstrategie</i>	15
1.3	SELECTIEPROCEDURE.....	16
1.4	BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENCE	17
1.5	SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN	21
2	KRITISCHE BESCHOUWINGEN VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP	23
2.1.1	<i>Comorbiditeit</i>	23
2.1.2	<i>Etniciteit</i>	23
2.1.3	<i>Dubbele inhibitie van het RAAS</i>	23
2.1.4	<i>Behandeling van resistente hypertensie</i>	23
2.1.5	<i>Studies met een gemengde hypertensieve/normotensieve populatie</i>	24
2.1.6	<i>Hartfalen</i>	24
2.2	VERGELIJKINGEN.....	25
2.2.1	<i>Streefbloeddruk</i>	25
2.2.2	<i>Opmerking over head-to-head trials</i>	25
2.3	EINDPUNTEN	25
2.3.1	<i>Bloeddrukmetingen</i>	26
2.3.2	<i>Samengestelde eindpunten</i>	26
2.3.3	<i>Ongewenste effecten</i>	26
2.4	INTERPRETEREN VAN DE RESULTATEN	26
2.4.1	<i>Statistisch significant - klinisch relevant</i>	26
2.4.2	<i>Observationele studies</i>	27
2.4.3	<i>Post-hoc analyses</i>	27
3	RICHTLIJNEN	29
3.1	ALGEMENE INFORMATIE OVER DE RICHTLIJNEN	29
3.1.1	<i>Geselecteerde richtlijnen</i>	29
3.1.2	<i>Grades of recommendation</i>	30
3.1.3	<i>Agree II score</i>	34
3.1.4	<i>Populatie – interventie – eindpunten – ontwikkelingsgroep – doelgroep</i>	34
3.2	SAMENVATTINGEN VAN DE RICHTLIJNEN: DIAGNOSE (HOE WORDT HYPERTENSIE GEDEFINIEERD?)	35
3.3	SAMENVATTINGEN VAN DE RICHTLIJNEN: DREMPELWAARDEN (WANNEER DE BEHANDELING TE STARTEN?)	35
3.3.1	<i>Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie</i>	35
3.3.2	<i>Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met hypertensie, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren</i>	36
3.3.3	<i>Drempelwaarde voor behandeling bij ouderen</i>	37

3.3.4	<i>Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met diabetes type 2</i>	37
3.3.5	<i>Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie</i>	37
3.3.6	<i>Drempelwaarde voor behandeling bij bij volwassenen met coronair lijden</i>	38
3.3.7	<i>Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met hartfalen</i>	38
3.3.8	<i>Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met een doorgemaakt CVA</i>	38
3.4	SAMENVATTINGEN VAN DE RICHTLIJNEN: STREEFWAARDEN VAN DE BEHANDELING	39
3.4.1	<i>Streefwaarden bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie</i>	39
3.4.2	<i>Streefwaarden bij volwassenen met hypertensie, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren</i>	39
3.4.3	<i>Streefwaarden bij ouderen</i>	39
3.4.4	<i>Streefwaarden bij volwassenen met diabetes type 2</i>	40
3.4.5	<i>Streefwaarden bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie</i>	40
3.4.6	<i>Streefwaarden bij volwassenen met coronair lijden</i>	41
3.4.7	<i>Streefwaarden bij volwassenen met hartfalen</i>	41
3.4.8	<i>Streefwaarden bij volwassenen met een doorgemaakt CVA</i>	41
3.5	SAMENVATTINGEN VAN RICHTLIJNEN: BLOEDDRUKVERLAGENDE BEHANDELING	41
3.5.1	<i>Antihypertensieve behandeling van volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie</i> ...	41
3.5.2	<i>Antihypertensieve behandeling van volwassenen met hypertensie, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren</i>	44
3.5.3	<i>Antihypertensieve behandeling van ouderen</i>	44
3.5.4	<i>Antihypertensieve behandeling van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie</i>	46
3.5.5	<i>Antihypertensieve behandeling van volwassenen met coronair lijden</i>	47
3.5.5.1	Volwassenen met een doorgemaakt myocardinfarct.....	47
3.5.5.2	Volwassenen met chronische stabiele angina pectoris	47
3.5.6	<i>Antihypertensieve behandeling van volwassenen met hartfalen</i>	48
3.5.7	<i>Antihypertensieve behandeling van volwassenen met een doorgemaakt CVA</i>	49
3.6	SAMENVATTINGEN VAN DE RICHTLIJNEN: THERAPIETROUW	50
4	SAMENVATTINGEN VAN DE RESULTATEN	51
4.1	DREMPELWAARDE (WANNEER EEN BEHANDELING TE STARTEN)	51
4.1.1	<i>Primaire ongecompliceerde hypertensie met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren</i> 51	
4.1.1.1	Behandeling versus geen behandeling bij milde hypertensie, bij patiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte.....	51
4.1.1.2	Observationele gegevens: drempelwaarden bij volwassenen met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren	53
4.1.2	<i>Ouderen</i>	54
4.1.2.1	Drempelwaarden bij ouderen ≥ 60 jaar.....	54
4.1.2.2	Observationele gegevens: drempelwaarden bij ouderen ≥ 60 jaar.....	57
4.1.2.3	Drempelwaarden bij ouderen ≥80 jaar.....	59
4.1.2.4	Observationele gegevens: drempelwaarden bij ouderen ≥80 jaar.....	62
4.1.3	<i>Diabetes mellitus type 2</i>	63
4.1.3.1	Drempelwaarden bij volwassenen met diabetes type 2	63
4.1.3.2	Observationele gegevens: drempelwaarden bij volwassenen met diabetes type 2.....	64
4.1.4	<i>Chronische nierinsufficiëntie</i>	65
4.1.4.1	Observationele gegevens: Drempelwaarden bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie	65
4.1.5	<i>Coronaire hartziekten</i>	66
4.1.5.1	Observationele gegevens: Drempelwaarden bij volwassenen met coronair lijden.....	66
4.1.6	<i>Hartfalen</i>	67
4.1.6.1	Drempelwaarden bij volwassenen met hartfalen	67
4.1.7	<i>Doorgemaakt CVA</i>	67

4.1.7.1	Observationele gegevens: Drempelwaarden bij volwassenen met een doorgemaakt CVA	67
4.2	BLOEDDRUKSTREEFWAARDEN	68
4.2.1	<i>Primaire ongecompliceerde hypertensie</i>	68
4.2.1.1	Streefwaarden bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie	68
4.2.1.2	Observational data: treatment target in adults with primary uncomplicated hypertension	72
4.2.2	<i>Cardiovasculaire risicofactoren</i>	75
4.2.2.1	Observationele gegevens: streefwaarden bij volwassenen met cardiovasculaire risicofactoren	75
4.2.3	<i>Ouderen</i>	76
4.2.3.1	Streefwaarden bij ouderen ≥60 jaar	76
4.2.3.2	Streefwaarden bij ouderen ≥80 jaar	80
4.2.3.3	Observationele gegevens: streefwaarden bij ouderen ≥80 jaar	82
4.2.4	<i>Diabetes mellitus type 2</i>	83
4.2.4.1	Streefwaarden bij volwassenen met diabetes type 2	83
4.2.4.2	Observationele gegevens: streefwaarden bij volwassenen met diabetes type 2	87
4.2.5	<i>Chronisch nierlijden</i>	88
4.2.5.1	Streefwaarden bij volwassenen met chronisch nierlijden	88
4.2.5.2	Observationele gegevens: streefwaarden bij volwassenen met chronisch nierlijden	90
4.2.6	<i>Coronair lijden</i>	91
4.2.6.1	Observationele gegevens: streefwaarden bij volwassenen met coronair lijden	91
4.2.7	<i>Hartfalen</i>	93
4.2.7.1	Streefwaarden bij volwassenen met hartfalen	93
4.2.8	<i>Doorgemaakt CVA</i>	94
4.2.8.1	Streefwaarde bij volwassenen met doorgemaakt CVA	94
4.2.8.2	Observationele gegevens: streefwaarden bij volwassenen met een voorgeschiedenis van CVA	95
4.3	BLOEDDRUKVERLAGENDE MEDICATIE	96
4.3.1	<i>Volwassenen met hypertensie, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren</i>	96
4.3.1.1	Thiazide-diuretica versus placebo	96
4.3.1.2	Beta-blokkers versus placebo	100
4.3.1.3	Calciumantagonisten versus placebo	102
4.3.1.4	ACE-inhibitoren versus placebo	104
4.3.1.5	Sartanen versus placebo	106
4.3.1.6	Chloortalidon versus hydrochloorthiazide	108
4.3.1.7	Diuretica versus beta-blokkers	109
4.3.1.8	Diuretica versus calciumantagonisten	111
4.3.1.9	Diuretica versus ACE-inhibitoren	114
4.3.1.10	Diuretica versus sartanen	117
4.3.1.11	Beta-blokkers versus ACE-inhibitoren	117
4.3.1.12	Beta-blokkers versus sartanen	118
4.3.1.13	Beta-blokkers versus calciumantagonisten	120
4.3.1.14	ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten	122
4.3.1.15	Sartanen versus calciumantagonisten	124
4.3.1.16	ACE-inhibitoren versus sartanen bij patiënten zonder comorbiditeit	125
4.3.1.17	Calciumantagonisten+ diuretica versus diuretica+ placebo	128
4.3.1.18	Calciumantagonist+ sartaan versus calciumantagonist + beta-blokker versus calciumantagonist + diuretica	130
4.3.1.19	ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum	133
4.3.1.20	Resistente hypertensie	135
4.3.2	<i>Ouderen >60 jaar</i>	136
4.3.2.1	Thiazide-diuretica versus placebo	136
4.3.2.2	Beta- blokkers versus placebo	139
4.3.2.3	Calciumantagonisten versus placebo	141
4.3.2.4	Sartanen versus placebo	143
4.3.2.5	ACE-inhibitoren versus diuretica	145
4.3.2.6	Sartanen versus ACE-inhibitoren	147

4.3.2.7	ACE-inhibitoren + calciumantagonisten versus ACE-inhibitoren + diuretica	148
4.3.2.8	Sartanen + calciumantagonisten versus sartanen + diuretica	149
4.3.2.9	Hogere dosis sartaan versus sartaan + calciumantagonist	152
4.3.3	Ouderen >80 jaar	154
4.3.3.1	Bloeddrukverlagende behandeling versus placebo	154
4.3.4	Diabetes mellitus type 2	157
4.3.4.1	Medicatieklasse versus alle andere klassen van bloeddrukverlagende medicatie.....	157
4.3.4.2	ACE-inhibitor versus placebo; sartaan versus placebo; ACE-inhibitor versus calciumantagonist voor de preventive van chronisch nierlijden.....	164
4.3.4.3	ACE-inhibitor versus sartaan	165
4.3.4.4	CKD en diabetes: netwerk meta-analyse.....	166
4.3.4.5	ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum	167
4.3.5	Chronisch nierlijden	169
4.3.5.1	Resultaten van de consensusvergadering chronische nierinsufficiëntie 2014	169
4.3.5.2	Resultaten van een recente netwerk-meta-analyse.....	188
4.3.6	Coronaire hartziekte	189
4.3.6.1	ACE-inhibitor versus placebo.....	189
4.3.6.2	Sartaan versus placebo bovenop andere medicatie bij hoogrisicopatiënten.....	192
4.3.6.3	Calciumantagonisten versus beta-blokker	193
4.3.6.4	Sartaan versus andere bloeddrukverlagende medicatie	196
4.3.6.5	Sartanen versus ACE-inhibitoren	198
4.3.6.6	Sartanen versus ACE-inhibitoren versus beide bij myocardinfarct met hartfalen.....	199
4.3.7	Hartfalen	200
4.3.8	Doorgemaakt CVA	201
4.3.8.1	Antihypertensieve behandeling versus placebo.....	201
4.3.8.2	ACE-inhibitor versus sartaan; ACE-inhibitor versus sartaan + ACE-inhibitor	204
4.3.8.3	Sartaan versus calciumantagonist	205
5	ONGEWENSTE EFFECTEN	206
5.1	KALIUM VERLIEZENDE DIURETICA; THIAZIDEN EN AANVERWANTEN.....	206
5.2	KALIUMSPARENDE DIURETICA.....	207
5.3	B-BLOKKERS	207
5.4	CALCIUMANTAGONISTEN.....	208
5.5	ACE-INHIBITOREN	209
5.6	SARTANEN.....	210
5.7	RENINE-INHIBITOREN	211
5.8	CENTRAAL WERKENDE ANTIHYPERTENSIVE : MOXONIDINE	211
6	REFERENTIES	212

Afkorting

ABP: ambulant blood pressure
ABPM: ambulant blood pressure monitoring
ACEI: angiotensin-converting-enzyme inhibitor
AE: adverse events
AH: arterial hypertension
AHT: arteriële hypertensie
ARB: angiotensin receptor blocker
ARR: absolute risk reduction
AT: active treatment
BB: beta-blocker
BD: bloeddruk
BP: blood pressure
CAD: coronary artery disease
CCB: calcium channel blockers
CHD: coronary heart disease
CI: confidence interval
CKD: chronic kidney disease
CO: crossover RCT
CV: cardiovascular
CVA: cerebrovascular accident
CVD: cardiovascular disease
DB: double blind
DBD: diastolische bloeddruk
DBP: diastolic blood pressure
DM: diabetes mellitus
ESRD: end stage renal disease
GFR: glomerular filtration rate
GoR: grade of recommendation
HF: heart failure
HR: hazard ratio
HT: hypertensive/hypertension
HTA: hypertension artérielle
IDH: isolated diastolic hypertension
ISH: isolated systolic hypertension
IT: intensive treatment
ITT: intention-to-treat analysis
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LoE: level of evidence
MA: meta-analysis
MH: managed hypertension
MHT: managed hypertensions
MI: myocardial infarction
n: number of patients

NR: not reported
NS: not statistically significant
NT: no statistical test
NT: normotensive/normotension
OD: organ damage
OL: open label
PG: parallel group
PL: placebo
PO: primary outcome
RAAS: renin-angiotensin-aldosterone-system
RCT: randomized controlled trial
RR: relative risk
SB: single blind
SBD: systolische bloeddruk
SBP: systolic blood pressure
SDH: systolic and diastolic hypertension
SO: secondary outcome
ST: standard treatment
TIA: transient ischemic attack
Tx: treatment
Txt: treatment
WCH : white coat hypertension

1 Methodologie

1.1 Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd in voorbereiding op de consensusvergadering over 'Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie' die zal plaatsvinden op 5 november 2015.

1.1.1 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

Vraag 1. Diagnose

Welke technieken zijn gevalideerd voor het meten van de bloeddrukcijfers en wat zijn de diagnostische normen en drempels voor die technieken?

Vraag 2. Niet-medicamenteuze behandeling

Welke niet-medicamenteuze maatregelen (levenshygiëne, consumptie van zout, gewicht...) worden aanbevolen voor de preventie en de behandeling van arteriële hypertensie?

Vraag 3. Medicamenteuze behandeling: therapeutische streefwaarden

Wat zijn de streefwaarden van een medicamenteuze behandeling voor:

- een volwassene zonder comorbiditeit of complicatie van HTA?
- een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) van HTA?
- een persoon ouder dan 60 jaar?
- een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?
- een persoon ouder dan 80 jaar?

Vraag 4. Initiële medicamenteuze behandeling: keuze bij een volwassene jonger dan 60 jaar

Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële behandeling van HTA, monotherapie versus andere monotherapie of versus polytherapie, bij

- een volwassene zonder comorbiditeit of complicatie van HTA?
- een volwassene met complicatie (aantasting van een doelwitorgaan) van HTA?
- een volwassene die lijdt aan een van de volgende aandoeningen: diabetes, nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie (angor en postinfarct), cerebrovasculaire aandoening?

Vraag 5. Medicamenteuze behandeling wanneer de vorige behandeling(en) niet aanslaat (aanslaan) bij een volwassene jonger dan 60 jaar?

Voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) voor de toevoeging van andere antihypertensiva kan het best worden gekozen, wanneer de streefwaarden die voor de behandeling van een patiënt zijn vastgesteld, niet worden behaald?

Vraag 6. Behandeling van HTA bij een oudere (60+)

Wat is de beste keuze (doeltreffendheid/veiligheid) voor een initiële medicamenteuze behandeling van HTA, monotherapie versus andere monotherapie of versus polytherapie, bij

- een persoon tussen 60 en 79 jaar?
- een persoon van 80 jaar en ouder?

Wanneer de streefwaarden die voor de behandeling van een patiënt zijn vastgesteld, niet worden behaald, voor welke therapeutische strategie (doeltreffendheid, veiligheid) kan dan het best worden gekozen voor de toevoeging van andere antihypertensiva bij

een persoon tussen 60 en 79 jaar?

een persoon van 80 jaar en ouder?

Vraag 7. Therapietrouw en interdisciplinaire aspecten

Welke maatregelen zijn doeltreffend (en doelmatig) om de therapietrouw bij een behandeling met antihypertensiva te verbeteren?

Verbetert een interdisciplinaire samenwerking de therapietrouw?

Verbetert een interdisciplinaire samenwerking de gezondheidstoestand van een hypertensiepatiënt op het vlak van bloeddrukcontrole en/of morbi-mortaliteit (en tegen welke prijs)?

1.1.2 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

- Het bespreken van geselecteerde richtlijnen betreffende juryvragen 3, 4, 5, 6 en 7.
- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's (en grote observationele studies) voor de volgende populaties, vergelijkingen en eindpunten.

1.1.1.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:

Personen met arteriële hypertensie. Dit zal gewoonlijk worden gedefinieerd door de auteurs van de publicatie als een bloeddruk van $\geq 140/90$ mmHg.

Trials met normotensieve patiënten, of trials met een gemengde normotensieve/hypertensieve populatie zullen worden geëxcludeerd. Op voorhand vastgelegde subgroepanalyses van hypertensieve patiënten in een gemengde normotensieve/hypertensieve populatie zullen gerapporteerd worden, wanneer deze beschikbaar zijn.

De hypertensieve populaties waar we onze aandacht op richten zijn:

- Volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie
- Oudere patiënten met hypertensie (≥ 65 j en ≥ 80 j)

- Hypertensieve patiënten met type 2-diabetes
- Hypertensieve patiënten met hartfalen
- Hypertensieve patiënten met coronair lijden (myocardinfarct in de voorgeschiedenis of stabiele angor)
- Hypertensieve patiënten met CVA in de voorgeschiedenis
- Hypertensieve patiënten met chronische nierinsufficiëntie (zoals gedefinieerd in de Consensusconferentie over nierinsufficiëntie 2014¹)

Kinderen, zwangere vrouwen, personen met metabool syndroom, personen met secundaire hypertensie zijn geëxcludeerd van dit literatuuronderzoek.

1.1.1.2 Interventies

Enkel producten met een in België geregistreerde indicatie worden bestudeerd. Hieronder volgt de lijst van deze producten:

<ul style="list-style-type: none"> ○ Diuretica 	Thiaziden <ul style="list-style-type: none"> - (Hydrochlorothiazide: enkel beschikbaar in een combinatiepreparaat) - (Altizide: enkel beschikbaar in een combinatiepreparaat) Thiazide-aanverwanten <ul style="list-style-type: none"> - Chloortalidon - Indapamide Spironolacton
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bèta-blokkers 	Acebutolol Atenolol Betaxolol Bisoprolol Carvedilol Celiprolol Esmolol Labetalol Metoprolol Nebivolol Pindolol Propranolol
<ul style="list-style-type: none"> ○ Calciumantagonisten 	Amlodipine Barnidipine Felodipine Isradipine Lacidipine

¹ Volwassenen met nierinsufficiëntie, gedefinieerd door een GFR < 60ml/min en/of tekens van nierschade, zoals gedefinieerd door KDIGO

Geëxcludeerd uit de literatuurzoektocht zijn:

- Patiënten met niertransplantatie
- Patiënten met *end stage renal failure* (ESRD)
- Dialysepatiënten
- Kinderen

	Lercanidipine Nicardipine Nifedipine Nimodipine Nisoldipine Nitrendipine Verapamil Diltiazem
○ Angiotensineconversie-enzym-inhibitoren	Benazepril Captopril Cilazapril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Quinapril Ramipril Zofenopril
○ Sartanen	Candesartan Eprosartan Irbesartan Losartan Olmesartan Telmisartan Valsartan
○ Centraal werkende antihypertensiva	Moxonidine
○ Renine inhibitoren	Aliskiren

Tabel 1

De volgende producten zijn uitgesloten van het literatuuronderzoek:
Alfa-blokkers, Lisdiuretica, clonidine, methyldopa

1.1.1.3 Vergelijkingen

De volgende vergelijkingen moeten worden gerapporteerd:

- Drempelwaarden om een behandeling te starten
 - Vanaf een bepaalde bloeddrukwaarde: behandeling versus geen behandeling of placebo
- Streefwaarde van een behandeling
 - Behandeling om een bepaalde bloeddruk streefwaarde te bereiken (strikte controle) versus behandeling om een andere streefwaarde te bereiken ('standaardcontrole', minder strikte controle)²
- Antihypertensieve behandeling: keuze van geneesmiddel
 - Thiazide diuretica, bèta-blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren, sartanen versus placebo en versus mekaar

² 'strikte', 'standaard', 'minder strikte': zoals gedefinieerd door de auteurs van de studie

- Geen vergelijking binnen 1 klasse, behalve thiazide diuretica versus thiazide-aanverwanten (*thiazide-like diuretics*)
- Monotherapie versus combinatietherapie als aanvangsbehandeling voor hypertensie
- Monotherapie opdrijven versus het toevoegen van een tweede antihypertensivum wanneer de streefbloeddruk niet wordt behaald
- Een bepaald antihypertensivum toevoegen aan een bestaande (antihypertensieve) behandeling versus een ander antihypertensivum toevoegen aan deze behandeling (geen begrenzing qua aantal geneesmiddelen)
- Dubbele RAAS inhibitie moet niet in detail gerapporteerd worden (zie ook Consensusconferentie Nierinsufficiëntie 2014)

1.1.1.4 Eindpunten

De volgende eindpunten uit RCT's moeten worden vermeld:

- Mortaliteit door alle oorzaken
- Cardiovasculaire mortaliteit
- Cardiovasculaire aandoening
- Coronaire hartziekte
- Cerebrovasculair accident
- Hartfalen
- Nierfalen

1.1.1.5 *Studie criteria*

- Meta-analyses en systematische reviews
 - Zoekvraag komt overeen met een zoekvraag voor deze literatuurstudie
 - Systematische zoekstrategie
 - Systematische rapportering van resultaten
 - Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
 - Rapportering van klinisch relevante eindpunten

- RCT's
 - Dubbelblind indien haalbaar
 - Duur: minimum 1 jaar
 - Minimum aantal deelnemers: 100. Bij studies met meerdere studie-armen werd gekeken naar het aantal deelnemers in de vergelijkingen die relevant waren voor dit literatuuronderzoek.
 - Fase III trials (geen fase II trials)
 - Subgroepanalyses zullen worden gerapporteerd indien ze vooraf vastgelegd werden en een populatie betreffen die relevant is voor onze zoekvragen.

- Observationale studies (voor vragen over drempelwaarde en streefwaarde)
 - Grote cohortstudies (>1000 deelnemers)
 - Aangezien NICE 2011 ook post-hoc analyses van RCT's includeert als onderzoeksmateriaal voor drempelwaarde en streefwaarde, zullen wij dit ook doen (we beschouwen deze dan als observationale studies)

- Andere bronnen voor veiligheid en dosering:
 - Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas

Sommige publicaties zullen om praktische redenen geëxcludeerd worden:

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.

1.1.1.6 *Richtlijnen*

Enkel richtlijnen die levels of evidence / recommendation geven moeten worden weerhouden.

Enkel richtlijnen vanaf 2010 komen in aanmerking.

Richtlijnen werden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité obv relevantie voor de Belgische situatie.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

Er dient te worden aangegeven of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn/geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein “Rigour of Development” van de Agree II score. Meer informatie hierover kan gevonden worden op <http://www.agreetrust.org/>. (1)

Tabel 1 geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II score voor dit domein. (1)

N°	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tabel 2. Items beoordeeld door het domein ‘Rigour of developement’ in de Agree II score

Domeinscores worden berekend door de score op elk individueel item op te tellen in één domein en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore “Rigour of development” kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven.

1.2 Zoekstrategie

1.2.1 Principes van de systematische zoekstrategie

Met behulp van een getrapte zoekstrategie is gezocht naar relevante literatuur.

- In eerste instantie zijn bronnen geraadpleegd die gebruik maken van gegevens uit systematische reviews, meta-analyses en oorspronkelijke studies en hierbij commentaar geven, zoals Clinical Evidence. Richtlijnen werden geraadpleegd om bijkomende relevante referenties op te zoeken.
- In een tweede stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een derde stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende *elektronische databanken* zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties, indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl, vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

Guidelines zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) en op de website van CEBAM (www.cebam.be). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

1.2.2 Details zoekstrategie

De volgende systematische reviews of meta-analysen werden geselecteerd als brondocument om te zoeken naar relevantie publicaties.

Primaire hypertensie met of zonder risicofactoren, hypertensie bij ouderen

- National Clinical Guideline Centre (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guideline 127. Methods, evidence, and recommendations, August 2011.
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/evidence>
- NHS Evidence – provided by NICE. Hypertension: Evidence update 32. March 2013..
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/evidence>
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20, Feb 5. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.

Hypertensie en type 2-diabetes

- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20, Feb 5. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.

Hypertensie en coronairlijden

- Skinner J. S., Cooper A. Clinical evidence. Secondary prevention on ischaemic cardiac events. 2011 (search may 2010)
- Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31:549-68, May. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.02.016. + *previous editions*.
(onvolledig bronmateriaal)

Hypertensie en hartfalen, hypertensie en voorgeschiedenis van CVA

- Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31:549-68, May. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.02.016. + *previous editions*.
(onvolledig bronmateriaal)

Hypertensie en chronische nierinsufficiëntie

- RIZIV-INAMI. The rational use of drugs in chronic kidney disease. Systematic literature review: full report. 2014 <http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx#.VajYu0Z8pYA>

Om RCT's terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

In sommige gevallen, waar de systematische reviews niet volstonden (bvb niet gezocht voor alle producten), werden er ook bijkomende RCT's gezocht, die verschenen voor de zoekdatum van de systematische review.

De details van de zoekstrategie kan u vinden in Appendix I van het volledige Engelstalige literatuurrapport.

1.3 Selectieprocedure

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitel konden geven over inclusie, werd de publicatie opgezocht en doorgenomen.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies kan u lezen in hoofdstuk 1.1.2 met de relevante populaties, interventies eindpunten en studiecriteria.

1.4 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidence

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidence wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, door de hele studie.

Het GRADE systeem(2) beoordeelt volgende items:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tabel 3 Items die beoordeeld worden in het GRADE systeem

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” niet beoordeeld. Het GRADE systeem werd in dit literatuuroverzicht enkel toegepast op RCT’s, dus de items die specifiek bedoeld zijn voor observationele studies (zie bovenstaande tabel) werden niet beoordeeld.

Deze aangepaste versie van het GRADE systeem beoordeelt dus volgende items:

Study design		+ 4	RCT
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tabel 4. GRADE systeem, aangepast door de literatuurgroep

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Study design

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies ingesloten maar GRADE werd enkel toegepast op de RCT's.

Study quality

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer, enz.)?
- **Afscherming van de toewijzing:** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing, enz.) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen, enz.)?
- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo, enz.) of niet (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

Toepassing in GRADE:

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blindering van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

Consistency

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable).

Deze "consistency" is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- statistische significantie
- de richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd: als bijvoorbeeld een statistisch significant effect in 3 studies bevestigd wordt in 2 andere studies door een niet statistisch significant resultaat in dezelfde richting, worden deze resultaten “consistent” genoemd.
- klinische relevantie: als bijvoorbeeld 3 studies een niet statistisch significant resultaat vinden, en een 4de studie vindt wel een statistisch significant resultaat, dat echter weinig klinisch relevant is, worden deze resultaten “consistent” genoemd.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit. In het NICE rapport werd statistische heterogeniteit beoordeeld door het bekijken van de Chi-kwadraat test voor significantie bij $p < 0.1$ of een I^2 inconsistency test van $> 50\%$ om significante heterogeniteit aan te duiden. (3)

Directness

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

Imprecision

Als opgenomen systematische reviews of meta-analyses studies opnemen met minder dan 40 patiënten per studie-arm (voor een cross-over studie: minder dan 40 patiënten voor de hele studie), wordt er 1 punt afgetrokken voor “imprecision”.

Voor meta-analyses en wanneer er slechts 1 studie is: een punt wordt afgetrokken indien onvoldoende power (weliswaar ook afhankelijk van steekproefgrootte).

Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>

1.5 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

De conclusies werden besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

Referenties

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: www.minerva-ebm.be
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6

2 Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

2.1.1 Comorbiditeit

De selectiecriteria voor de populaties verschilden tussen de geïncludeerde studies. Sommige studies includeerden patiënten met hypertensie en een comorbide aandoening, terwijl de patiënten in andere studies geen klinisch significante cardiovasculaire of niet-cardiovasculaire aandoeningen mochten vertonen.

Vaak waren één of meer additionele risicofactoren vereist uit een specifieke lijst van risicofactoren of comorbiditeit, waardoor een gemengde 'hoog risico' populatie met verschillende risicofactoren (vb. diabetes OF myocardinfarct OF CVA) werd gecreëerd.

Vooraf bepaalde subgroepanalyses werden vaak uitgevoerd bij patiënten met en zonder diabetes, met en zonder nierinsufficiëntie of volgens leeftijd.

Er waren weinig studies bij patiënten met primair ongecompliceerde hypertensie zonder comorbiditeit.

Meta-analyses voegden vaak de resultaten samen van studiepopulaties met een laag cardiovasculair risico en met een hoog cardiovasculair risico (beide in primaire preventie) of ook van populaties met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire events (secundaire preventie). Uit deze resultaten is het moeilijk om een conclusie te trekken voor de individuele patiënt.

Het is ook belangrijk te beseffen dat een antihypertensivum meestal deel uitmaakt van een polymedicatie-schema (meestal zullen meerdere antihypertensiva worden gebruikt om de gewenste bloeddruk te bereiken). Wanneer een antihypertensieve behandeling wordt gestart, zal de patiënt meestal al andere geneesmiddelen nemen, of de patiënt zal in zijn leven ook andere geneesmiddelen dan antihypertensiva beginnen gebruiken.

2.1.2 Etniciteit

Etniciteit heeft soms een impact op de keuze van therapeutische strategie. Dit is het geval bij het zwarte populaties, waarbij bijvoorbeeld de NICE¹ richtlijnen een onderscheid maken. Meestal wordt de etniciteit van de deelnemers in de studie beschreven. Enkele studies werden uitgevoerd bij een populatie van hetzelfde ras, maar over het algemeen is de populatie gemengd.

Sommige grote studies die in deze literatuurstudie werden opgenomen, werden uitgevoerd in Aziatische populaties, wat de resultaten zou kunnen beïnvloeden. Het is niet zeker of deze resultaten eenvoudigweg kunnen geëxtrapoleerd worden naar een Belgische populatie, of dat er een zeker voorbehoud rond deze resultaten zou moeten bestaan.

2.1.3 Dubbele inhibitie van het RAAS

Omdat de Consensusconferentie over nierinsufficiëntie in 2014 hierover reeds informatie verschaftte, heeft het Organisatiecomité geen gedetailleerd rapport gevraagd over dubbele inhibitie van het RAAS. In de Consensusconferentie nierinsufficiëntie 2014 werd besloten dat, ondanks een verbetering op vlak van proteïnurie, er nu uitgebreid bewijs is dat duale therapie een significant negatieve impact heeft, zonder enig voordeel op vlak van mortaliteit of nierfunctie.

2.1.4 Behandeling van resistente hypertensie

Studies waarin een derde of een vierde antihypertensivum wordt toegevoegd aan een bestaand medicatieschema, of studies over behandelingsresistente hypertensie bestaan maar zijn slechts van

kortere duur en rapporteren enkel surrogaateindpunten zoals bloeddrukverandering. We vonden geen studies die harde eindpunten rapporteerden, waardoor we dus geen studies met deze populatie konden includeren.

2.1.5 Studies met een gemengde hypertensieve/normotensieve populatie

Onze literatuurzoektocht was gericht op patiënten met hypertensie, wat ook tot uiting komt in de zoekcriteria van onze Medline search.

De systematische reviews (NICE¹ en JNC8²) die wij gebruikten als bron om relevante RCT's te vinden hebben dezelfde inclusiecriteria die wij gebruikten: enkel RCT's met een 100% hypertensieve populatie kwamen in aanmerking voor inclusie. Sommige interventies in specifieke subgroepen (vb. patiënten met hartfalen, post-myocardinfarct, chronische nierinsufficiëntie...) werden evenwel niet bestudeerd bij een 100% hypertensieve populatie. Dit komt omdat bepaalde antihypertensiva gebruikt worden om deze aandoeningen te behandelen, ongeacht de initiële bloeddruk, omdat ze de overleving verbeteren of de morbiditeit verminderen.

Deze studies zijn soms relevant voor bepaalde klinische vragen/juryvragen omdat deze indirecte informatie kunnen geven over de keuze van een antihypertensivum in een specifieke populatie.

Sommige van de geïncludeerde richtlijnen baseren zich op deze indirecte informatie om aanbevelingen te doen.

In het geval de informatie uit deze studies met een niet 100% hypertensieve populatie nuttig kan zijn, wordt deze kort vermeld en worden de voornaamste resultaten weergegeven, maar deze studies worden niet in detail besproken aangezien zij buiten het bestek van deze literatuurstudie vallen.

De criteria om deze studies te rapporteren zijn als volgt: RCT's die een gemengd hypertensieve/normotensieve populatie bestuderen, die een relevantie vergelijking bestuderen in een relevante hoogrisico subgroep en die gegevens rapporteren over de subgroep van hypertensieve patiënten. Dit kan (en zal) geen volledige lijst zijn van alle studies in deze gemengde populatie, maar we kunnen de lezer hierdoor toch een idee geven waarom richtlijnen een bepaald antihypertensivum gebruiken bij een bepaalde aandoening.

2.1.6 Hartfalen

We vonden weinig tot geen studies in een hypertensieve populatie met hartfalen. Richtlijnen raden bepaalde geneesmiddelen aan (ACE-inhibitoren, sartanen, bètablokkers, diuretica,...) voor de behandeling van hypertensie bij hartfalen. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op:

- Studies in hypertensieve populaties zonder hartfalen, waarin het eindpunt 'optreden van hartfalen' wordt geëvalueerd (vb. studies met diuretica)
- Studies met deze antihypertensiva bij patiënten met hartfalen, die niet noodzakelijk hypertensie hebben. Dit zijn dus studies over geneesmiddelen die de prognose van hartfalen verbeteren (morbiditeit-mortaliteit)

De behandeling van hartfalen is complex en vereist een eigen, specifiek onderzoek. Omdat deze literatuurstudie geen analyse is van de behandeling van hartfalen, maar zich eerder focust op hypertensie, zou het bespreken van deze studies ons te ver leiden.

2.2 Vergelijkingen

2.2.1 Streefbloeddruk

We hebben studies geïncludeerd die de streefbloeddruk op verschillende manieren evalueren. Sommige studies vergeleken rechtstreeks twee verschillende streefwaarden, door de deelnemers te randomiseren naar verschillende streefwaarden (vb. < 140 mmHg vs <130 mmHg), ongeacht de bloeddrukwaarde die de deelnemers in de studie werkelijk behaalden. Niet enkel de keuze van de streefbloeddrukwaarde, maar ook de verschillende behandelstrategieën die gebruikt worden om deze waarde te behalen (keuze van geneesmiddel, intensificatie door andere middelen toe te voegen of het ophogen van de dosis) kan de uitkomst beïnvloeden.

Sommige studies vergeleken het risico dat geassocieerd is met verschillende bloeddrukwaarden die daadwerkelijk werden behaald in de studie. Dit zijn vaak observationele studies of post hoc analyses van behaalde bloeddrukwaarden in RCT's. Observationele studies zijn gevoelig voor selectiebias en andere verstorende factoren. In het geval dat een RCT de bereikte bloeddruk bekijkt als eindpunt, eerder dan de toegewezen streefwaarde, kan de interpretatie ook misleidend zijn. Deze methode negeert de principes van randomisatie en intention-to-treat analyses. De cohort met de lagere bereikte bloeddruk kan een populatie vertegenwoordigen die bij aanvang verschilt (lagere startbloeddruk, betere therapietrouw, patiënten waarbij de bloeddruk makkelijker te verlagen is) van het cohort met de hogere bereikte bloeddruk⁴. Aangezien de studieomstandigheden niet altijd een accurate weergave zijn van de realiteit van de klinische praktijk, is het moeilijk om de gerapporteerde resultaten te extrapoleren naar alle patiënten, en is de klinische relevantie beperkt⁵.

Sommige studies gebruikten een vaste streefwaarde voor de bloeddruk, maar vergeleken het risico geassocieerd aan behandeling versus geen behandeling. Deze kunnen ons geen informatie verschaffen of dit de ideale bloeddruk streefwaarde is, maar enkel of deze streefwaarde een veilige doelstelling is.

2.2.2 Opmerking over head-to-head trials

Uit NICE 2011¹:

“De meeste studies rapporteerden vergelijkingen van twee of meer geneesmiddelenklassen in elke behandelarm volgens een trapsgewijs toedieningsprotocol. In zulke gevallen wordt een initieel antihypertensivum toegediend, gevolgd door ofwel:

- Een verhoging van de dosis van het eerste antihypertensivum, en/of
- Het toevoegen van een tweede antihypertensivum indien de vooraf bepaalde bloeddruk niet wordt bereikt met enkel het eerste middel

Alle resultaten moeten dus geïnterpreteerd worden als een aangetoonde werkzaamheid en tolerabiliteit van een antihypertensivum wanneer dit gebruikt wordt als de eerste stap in een breder bloeddrukverlagend regime.”

Het therapeutisch arsenaal tegen hypertensie is zeer uitgebreid, met verschillende klassen van geneesmiddelen en meerdere geneesmiddelen per klasse. De mogelijke combinaties voor head-to-head trials, waarbij één geneesmiddel wordt vergeleken met een ander, zijn talrijk, en nog talrijker wanneer twee middelen worden vergeleken. Er zijn echter weinig zulke studies. Er zijn dus verschillende rechtstreekse vergelijkingen tussen geneesmiddelen nog niet bestudeerd.

2.3 Eindpunten

Het Organisatiecomité vraagt dat we enkel relevante harde eindpunten rapporteren.

Harde eindpunten zijn bijvoorbeeld mortaliteit, CVA of myocardinfarct.

Een intermediair eindpunt is bijvoorbeeld bloeddrukverlaging.

Harde eindpunten zijn minder beïnvloedbaar door factoren zoals gebrek aan allocation concealment of inadequate randomisatie, of door de evaluator. Dit is belangrijk gezien sommige studies open label waren, of open label met geblindeerde evaluatie van de eindpunten.

2.3.1 Bloeddrukmetingen

Er zijn vele verschillende technieken om de bloeddruk te meten: bloeddrukmetingen in het artsenkabinet (auscultatoir of oscillometrisch), meting van de thuisbloeddruk, ambulante bloeddruk monitoring,... De gebruikte meettechniek kan de gemeten bloeddrukwaarden beïnvloeden, en kan een oorzaak zijn van heterogeniteit tussen studies.

De meeste studies baseerden zich op bloeddrukmeting in het kabinet van de arts, maar we rapporteren ook enkele studies waar aan thuismeting wordt gedaan.

2.3.2 Samengestelde eindpunten

Veel studies gebruikten samengestelde eindpunten om de grootte van de studiepopulatie of de opvolgingsduur te beperken.

In een bruikbaar samengesteld eindpunt zouden alle componenten van even groot belang moeten zijn voor de patiënt en het verwachte effect van de interventie zou gelijkaardig moeten zijn. Het is belangrijk dat dit samengesteld eindpunt duidelijk omschreven wordt in het protocol en niet wordt gewijzigd in de loop van de studie⁵.

Er is veel heterogeniteit tussen de samengestelde eindpunten van de studies in dit rapport. De interpretatie dient met omzichtigheid te gebeuren, rekening houdend met de hierboven beschreven factoren.

2.3.3 Ongewenste effecten

Veel studies rapporteerden ongewenste effecten, of het verlaten van de studie omwille van ongewenste effecten. De ongewenste effecten die werden gerapporteerd waren sterk afhankelijk van de vergelijking en verschilden doorheen de vergelijkende studies. Ook werkten de meeste studies met additionele antihypertensiva of met een stapsgewijs regime om de streefbloeddruk te bereiken. De andere gebruikte geneesmiddelen (naast het bestudeerde studiegeneesmiddel) kunnen een invloed hebben op de gerapporteerde ongewenste effecten.

2.4 Interpreten van de resultaten

2.4.1 Statistisch significant - klinisch relevant

Een RCT wordt vooral uitgevoerd om na te gaan of een behandeling statistisch significant beter is dan een vergelijkingsproduct (placebo of andere behandeling).

Sommige verschillen kunnen statistisch significant zijn als gevolg van een groot aantal patiënten, maar de klinische relevantie kan beperkt zijn.^{6,7} Als het absolute risico zeer weinig daalt, zal het twijfelachtig zijn of de behandeling klinisch betekenisvolle resultaten zal opleveren bij een gegeven patiënt.

Het is moeilijk een cut-offwaarde voor klinische relevantie te bepalen. Dat hangt af van de ernst van de aandoening die men wil voorkomen, en moet worden afgewogen tegen de risico's en de bijwerkingen van de behandeling. Bij het evalueren van de risico-batenverhouding moeten de grootte van het therapeutische effect, de bijwerkingen, de kosten van de behandeling (en de keuzes van de maatschappij) worden geëvalueerd en moet ook rekening worden gehouden met het

fenomeen van medicalisering van een vrij gezonde populatie. Veel van die factoren zijn niet goed onderzocht of zijn moeilijk te meten.

Bij het ramen van de klinische relevantie van de behandeling moet ook rekening worden gehouden met de algemene toepasbaarheid van de resultaten van de studie

- Is de studiepopulatie representatief voor de patiënt die we willen behandelen?
- In hoeverre vormt een studie die enkele jaren duurt, een goede weerspiegeling van een levenslange behandeling?
- Is de therapietrouw in de algemene populatie vergelijkbaar met de therapietrouw in de studie?

2.4.2 Observationale studies

Voor de evaluatie van bloeddrukdrempel- en streefwaarden hebben we de resultaten van observationele studies mee in beschouwing genomen.

Een observationele studie kan geen oorzakelijk verband bewijzen, maar kan alleen een associatie aantonen tussen het gebruik van een geneesmiddel en een specifieke uitkomstmaat. De bewijskracht van observationele studies (in de GRADE-methode) is per definitie laag, hoewel die bewijskracht volgens bepaalde regels kan worden verhoogd of verlaagd.

2.4.3 Post-hoc analyses

Voor bepaalde populaties waren de beschikbare studies van zeer slechte kwaliteit: merendeels post-hoc subgroep analyses. Deze garanderen niet dat randomisatie bewaard is en groepen groot genoeg zijn om een effect te detecteren.

Enkele vooraf gedefinieerde subgroepanalyses werden gevonden, maar hierbij gebeurde er geen correctie voor het gebruik van meerdere vergelijkingen. Voorzichtigheid is geboden voor de interpretatie van deze analyses, omdat hoe meer subgroepanalyses uitgevoerd worden, hoe groter de kans is dat het gevonden resultaat veroorzaakt wordt door toeval^{8,9}.

Referenties

1. National Institute for Health and Care Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults. 2011.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20.
3. Arguedas J., Leiva V., Wright J. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
4. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014 13(10); 129 – 129
5. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009 8(4); 56 – 5
6. Willenheimer R. Statistical significance versus clinical relevance in cardiovascular medicine. *Progress in cardiovascular diseases*. 2001;44(3):155-67.
7. Chevalier P. Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk. *Minerva* 2009;8(2):24.
8. Chevalier P, Van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. *Minerva* 2006;5:154.

9. Chevalier P. subgroupanalyses (update). *Minerva* 2010;9:108.

3 Richtlijnen

3.1 Algemene informatie over de richtlijnen

3.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De richtlijnen die geselecteerd werden en de afkortingen zoals deze verder in het rapport gebruikt zullen worden, bevinden zich in Tabel 5.

Abbreviation	Guideline
CHEP Hypertension 2015(4)	The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension
Domus Medica Hypertension 2009(5) and update 2013(6)	Domus Medica - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie (herziening) 2009 en opvolgrapport 2013
ESH/ESC Hypertension 2013(7)	ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension - 2013
JNC-8 Hypertension 2014(8)	2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults - Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)
NICE Hypertension 2011(3)	NICE - The clinical management of primary hypertension in adults 2011 and Evidence update 2013
NVDPA CV risk 2012(9)	National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.

Tabel 5: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

Bijkomend werden aanbevelingen uit de volgende richtlijnen geciteerd, aangezien de geselecteerde richtlijnen hiernaar verwezen:

Abbreviation	Guideline
Domus Medica Heart failure 2011(10)	Domus Medica – Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen - 2011
Domus Medica – CNI 2012(11)	Domus Medica – Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - 2012(11)
NICE CKD 2014(12)	NICE - Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care

Tabel 6: Guidelines referred to by the selected guidelines

De geselecteerde richtlijn “NICE Hypertension 2011” refereert naar de richtlijn “NICE – Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction (2013) (NICE CG48)” in het hoofdstuk over de behandeling van hypertensie na een myocardinfarct. De NICE CG48-richtlijn refereert voor dit deel echter terug naar de NICE Hypertension richtlijn. Daarom besproken wij de NICE-richtlijn over myocardinfarct niet apart.

3.1.2 Grades of recommendation

Onderstaande tabellen geven de *Levels of evidence* (niveau van bewijskracht) en *Grades of recommendation* (graad van aanbeveling) weer, zoals gedefinieerd voor iedere richtlijn.

CHEP Hypertension 2015(4)		
Grades of recommendation	No grades of recommendation. The CHEP does not use these terms because all CHEP recommendations are considered to be 'strong' in nature (ie, CHEP refrains from making 'weak' recommendations).	
Levels of evidence	A	Recommendations are based on randomized trials (or systematic reviews of trials) with high levels of internal validity and statistical precision, and for which the study results can be directly applied to patients because of similar clinical characteristics and the clinical relevance of the study outcomes.
	B	Recommendations are based on randomized trials, systematic reviews or pre-specified subgroup analyses of randomized trials that have lower precision, or there is a need to extrapolate from studies because of differing populations or reporting of validated intermediate/surrogate outcomes rather than clinically important outcomes.
	C	Recommendations are based on trials that have lower levels of internal validity and/or precision, or trials reporting unvalidated surrogate outcomes, or results from non-randomized observational studies.
	D	Recommendations are based on expert opinion alone

Tabel 7: Grades of recommendation and Level of evidence of CHEP guidelines.

Domus Medica Hypertensie 2009(5) en opvolgrapport 2013(6); Domus Medica Heart failure 2011; Domus Medica CNI 2012		
Grades of recommendation	1	Strong recommendation; Benefits clearly outweigh harms or risks
	2	Weak recommendation; Balance between benefits and harms or risks OR uncertain balance between benefits and harms or risks; possibly balanced
Levels of evidence	A	RCT's without limitations or very convincing evidence from observational studies
	B	RCT's with limitations or strong evidence from observational studies
	C	Observational studies or case studies

Tabel 8: Grades of recommendation and Level of evidence of Domus Medica guidelines.

ESH/ESC Hypertension 2013(7)			
Grades of recommendation	Class	Definition	Suggested wording to use
	I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
	II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the	

		usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended
Levels of evidence	A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.	
	B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.	
	C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.	

Table 9: Grades of recommendation and Level of evidence of ESH/ESC Hypertension guideline.

JNC-8 Hypertension 2014(8)		
Grades of recommendation	A	Strong Recommendation There is high certainty based on evidence that the net benefit is substantial.
	B	Moderate Recommendation There is moderate certainty based on evidence that the net benefit is moderate to substantial or there is high certainty that the net benefit is moderate.
	C	Weak Recommendation There is at least moderate certainty based on evidence that there is a small net benefit.
	D	Recommendation against There is at least moderate certainty based on evidence that it has no net benefit or that risks/harms outweigh benefits.
	E	Expert Opinion (“There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting, but this is what the committee recommends.”) Net benefit is unclear. Balance of benefits and harms cannot be determined because of no evidence, insufficient evidence, unclear evidence, or conflicting evidence, but the committee thought it was important to provide clinical guidance and make a recommendation. Further research is recommended in this area.
	N	No Recommendation for or against (“There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting.”) Net benefit is unclear. Balance of benefits and harms cannot be determined because of no evidence, insufficient evidence, unclear evidence, or conflicting evidence, and the committee thought no recommendation should be made. Further research

		is recommended in this area.
Levels of evidence	High	Well-designed, well-executed RCTs that adequately represent populations to which the results are applied and directly assess effects on health outcomes Well-conducted meta-analyses of such studies Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
	Moderate	RCTs with minor limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Well-designed, well-executed non-randomized controlled studies and well-designed, well-executed observational studies Well-conducted meta-analyses of such studies Moderately certain about the estimate of effect; further research may have an impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
	Low	RCTs with major limitations Non-randomized controlled studies and observational studies with major limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Uncontrolled clinical observations without an appropriate comparison group (eg, case series, case reports) Physiological studies in humans Meta-analyses of such studies Low certainty about the estimate of effect; further research is likely to have an impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Tabel 10: Grades of recommendation and Level of evidence of JNC-8 Hypertension 2014 guideline.

NICE Hypertension 2011(3)		
No grades of recommendation		
Levels of evidence	High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
	Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
	Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
	Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Tabel 11: Grades of recommendation and Level of evidence of NICE Hypertension 2011 guideline.

NVDPA CV risk 2012(9)		
Grades of recommendation	A	Body of evidence can be trusted to guide practice
	B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations

	C	Body of evidence provides some support for recommendation but care should be taken in its application
	D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution
Additional guidance/ Levels of evidence	CBR	Consensus-based recommendations: developed by the guidelines expert working group when a systematic review of the evidence found either an absence of direct evidence which answered the clinical question or poor quality evidence, which was deemed not to be strong enough to formulate an evidence-based recommendation.
	PP	Practice points: developed by the guidelines expert working group where a systematic review had not been conducted but there was a need to provide practical guidance to support the implementation of the evidence-based and/or consensus-based recommendations.

Table 12: Grades of recommendation and Level of evidence of NVDPA CV risk 2012 guideline.

NICE CKD 2014(12)		
Grades of recommendation	Interventions that must (or must not) be used	If there is a legal duty to apply the recommendation or occasionally if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
	Interventions that should (or should not) be used (strong recommendation) “offer”; “refer”; “advise”	For the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. Similar forms of words (for example, 'Do not offer...') are used when they are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.
	Interventions that could be used	An intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences.
Levels of evidence	High	Future research unlikely to change confidence in estimate of effect.
	Moderate	Further research likely to have an important impact on confidence in estimate of effect and may change the estimate.
	Low	Further research very likely to have a significant impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate.
	Very Low	The estimate of effect is very uncertain.

Table 13: Grades of recommendation and Level of evidence of NICE CKD 2014 guideline.

3.1.3 Agree II score

Informatie over deze score kan gevonden worden in het hoofdstuk “methodologie”.

Een samenvatting van de gescoorde items van het domein “Rigour of development” voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel, met de score voor dit domein van iedere richtlijn.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
CHEP Hypertension 2015(4)	6	5	6	6	6	6	4	7	46	82%
Domus Medica Hypertension 2009(5) and update 2013(6)	5	4	3	4	5	7	6	7	41	73%
ESH/ESC Hypertension 2013(7)	1	2	6	2	3	7	6	1	28	50%
JNC-8 Hypertension 2014(8)	7	7	6	6	5	7	7	1	46	82%
NICE Hypertension 2011(3)	7	7	7	5	7	5	4	5	47	84%
NVDPA CV risk 2012(9)	7	7	5	5	5	7	4	5	45	80%
Domus Medica Heart failure 2011(10)	5	4	3	4	5	7	7	7	42	75%
Domus Medica CNI 2012(11)	4	4	3	1	5	7	7	5	36	64%
NICE CKD 2014(12)	7	7	7	5	7	7	7	5	52	93%

Tabel 14: AGREE score of selected guidelines on item “Rigour of development”, see 1.1.2.6 for a description of the items.

3.1.4 Populatie – interventie – eindpunten – ontwikkelingsgroep – doelgroep

Voor een beschrijving van de populaties, interventies en eindpunten die beschouwd worden door de richtlijnen verwijzen we naar het lange rapport. Daar vindt u eveneens informatie over de ontwikkelingsgroep en de doelgroep.

3.2 Samenvattingen van de richtlijnen: Diagnose (Hoe wordt hypertensie gedefinieerd?)

Verschillende richtlijnen hanteren licht van elkaar verschillende definities van hypertensie en normale bloeddruk. Sommige gebruiken slechts twee categorieën, andere tot zeven, om het spectrum van bloeddrukwaarden in op te delen. De meeste richtlijnen definiëren hypertensie als $\geq 140/90$ mmHg, gemeten op de praktijk. Met uitzondering van CHEP, werden door de richtlijnen geen niveaus van bewijskracht voorzien voor deze definities.

Definition of hypertension				
Guideline	Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
CHEP	High-normal	130-139 (OBPM)	And/or	85-89 (OBPM)
	High (hypertensive)	≥ 140 (OBPM) ≥ 135 (AOBP, ABPM, HBPM) ≥ 130 (ABPM24h)	And/or	≥ 90 (OBPM) ≥ 85 (AOBP, ABPM, HBPM) ≥ 80 (ABPM24h)
Domus	Hypertension	≥ 140	And/or	≥ 90
	Severe hypertension	≥ 180	And/or	≥ 110
	Isolated systolic hypertension	≥ 140	And	< 90
ESH/ESC	Optimal	< 120	And	< 80
	Normal	120-129	And/or	80-84
	High normal	130-139	And/or	85-89
	Grade 1 hypertension	140-159	And/or	90-99
	Grade 2 hypertension	160-179	And/or	100-109
	Grade 3 hypertension	≥ 180	And/or	≥ 110
	Isolated systolic hypertension	≥ 140	And	< 90
JNC-8	Hypertension	≥ 140	And/or	≥ 90
NICE	Grade 1 hypertension	140-159	And/or	90-99
	Grade 2 hypertension	≥ 160	And/or	100

Tabel 15: Summary of categories of blood pressure values, as defined by selected guidelines. OBPM= Office blood pressure measurement; AOBP= Automated office blood pressure; ABPM= Ambulatory blood pressure measurement; HBPM= Home blood pressure measurement; ABPM24h= 24-hour ambulatory blood pressure measurement

3.3 Samenvattingen van de richtlijnen: Drempelwaarden (Wanneer de behandeling te starten?)

3.3.1 Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie

De meeste richtlijnen zijn het erover eens dat behandeling moet worden gestart bij een systolische bloeddruk van ≥ 160 mmHg en/of een diastolische bloeddruk van ≥ 100 mmHg, bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie. De twee richtlijnen die de timing vermelden, suggereren dat farmacologische behandeling zou moeten worden gestart na een periode van enkele weken met enkel niet-farmacologische interventies. Ze stellen ook voor om een farmacologische behandeling meteen te starten als bloeddrukwaarden $\geq 180/\geq 110$ mmHg bedragen. JNC-8 heeft als drempelwaarde een systolische bloeddruk (SBD) van ≥ 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk

(DBD) van ≥ 90 mmHg. ESH/ESC stelt voor om farmacologische behandeling enkel aan deze drempelwaarde te starten na meerdere maanden met niet-farmacologische interventies. Geen enkele richtlijn beveelt aan om de behandeling te starten bij bloeddrukwaarden lager dan 140/90 mmHg.

Threshold						
Primary uncomplicated hypertension						
	AGREE	Systolic (mmHg)	OR	Diastolic (mmHg)	Timing	GoR/LoE
CHEP	82%	≥ 160		≥ 100	-	A
Domus	73%	> 180		> 110	immediately	1C
		160-179		100-109	After several weeks	1C
ESH/ESC	50%	≥ 180		≥ 110	immediately	IA
		160-179		100-109	After several weeks	IA
		140-159		90-99	After several months	IIaB
		130-139		85-89	NOT recommended	IIIA
JNC-8	82%	≥ 140		≥ 90	-	E
NICE	84%	≥ 160		≥ 100	-	NG

Tabel 16: Summary of BP thresholds in primary uncomplicated hypertension in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.3.2 Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met hypertensie, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren

De richtlijnen zijn het erover eens dat bij personen met orgaanschade of cardiovasculaire risicofactoren, een farmacologische behandeling moet worden gestart bij een SBD ≥ 140 of een DBD ≥ 90 mmHg. De CHEP-richtlijn specificeert dat voor deze drempelwaarde, het niveau van bewijskracht lager is dan voor een SBD van 160 mmHg of hoger.

Thresholds						
Organ damage or CV risk factors						
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/ LoE	OR	Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
CHEP	82%	140-160	C		≥ 90	A
		> 160	A		> 90	1B
Domus*	73%	> 140	1B		≥ 90	IB
ESH/ESC	50%	≥ 140	IB		≥ 90	NG
NICE**	84%	≥ 140	NG		≥ 90	

Tabel 17: Summary of BP thresholds in patients with organ damage or cardiovascular risk factors in selected guidelines. *if SCORE is $> 10\%$ **if 10y CV risk is $> 20\%$ GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.3.3 Drempelwaarde voor behandeling bij ouderen

De richtlijnen zijn het niet eens over de drempelwaarde om behandeling te starten voor hypertensie bij ouderen. CHEP stelt dat de leeftijd geen rol speelt in het kiezen van een drempelwaarde, enkel de cardiovasculaire risicofactoren. ESH/ESC stelt dat de drempelwaarde voor personen ≥ 65 jaar, een SDB is van ≥ 160 mmHg, maar dat een lagere drempelwaarde kan worden overwogen als de behandeling goed wordt verdragen en als de patiënt jonger is dan 80 jaar. JNC-8 adviseert een drempelwaarde van $\geq 150/90$ voor alle patiënten van 60 jaar en ouder.

Thresholds						
Elderly						
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)		GoR/ LoE
CHEP	82%	≥ 160	OR	≥ 100	All patients, regardless of age/ no organ damage, no CV risk factors	B
		≥ 140		≥ 90	All patients, regardless of age/ in presence of organ damage or CV risk factors	B
		≥ 160		-	$\geq 80y$ without diabetes or organ damage	C
ESH/ESC	50%	≥ 160		-	$\geq 65y$	IA
		140-159	-	If well tolerated and $< 80y$	IIbC	
JNC-8	82%	≥ 150		≥ 90	$\geq 60 y$	A

Tabel 18: Summary of BP thresholds in the elderly in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.3.4 Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met diabetes type 2

De meeste richtlijnen bevelen bij diabetes type 2 een drempelwaarde van $140/90$ mmHg aan, met uitzondering van CHEP, die een drempelwaarde van $130/80$ mmHg aanbeveelt.

Thresholds					
Type 2 diabetes					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
CHEP	82%	130	OR	80	C
ESH/ESC	50%	140		90	IB
JNC-8	84%	140		90	E
NICE	84%	140		90	NG

Tabel 19: Summary of BP thresholds in type 2 diabetics in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.3.5 Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie

De richtlijnen zijn het eens over een drempelwaarde van $140/90$ mmHg voor het starten van een behandeling voor hypertensie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Thresholds					
Chronic kidney disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE

ESH/ESC	50%	140	OR	90	IB
JNC-8	84%	140		90	E
NICE	84%	140		90	NG

Tabel 20: Summary of BP thresholds in chronic kidney disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.3.6 Drempelwaarde voor behandeling bij bij volwassenen met coronair lijden

ESH/ESC en NICE bevelen een drempelwaarde van 140/90 aan om behandeling voor hypertensie te starten bij patiënten met cardiovasculair lijden, zonder te specificeren tussen coronair lijden, hartfalen, of doorgemaakte CVA.

Thresholds					
Cardiovascular disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
ESH/ESC	50%	140	OR	90	IB
NICE	84%	140		90	NG

Tabel 21: Summary of BP thresholds in cardiovascular disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.3.7 Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met hartfalen

ESH/ESC en NICE bevelen een drempelwaarde van 140/90 aan om behandeling voor hypertensie te starten bij patiënten met cardiovasculair lijden, zonder te specificeren tussen coronair lijden, hartfalen, of doorgemaakte CVA.

Thresholds					
Cardiovascular disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
ESH/ESC	50%	140	OR	90	IB
NICE	84%	140		90	NG

Tabel 22: Summary of BP thresholds in cardiovascular disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.3.8 Drempelwaarde voor behandeling bij volwassenen met een doorgemaakt CVA

ESH/ESC en NICE bevelen een drempelwaarde van 140/90 aan om behandeling voor hypertensie te starten bij patiënten met cardiovasculair lijden, zonder te specificeren tussen coronair lijden, hartfalen, of doorgemaakte CVA.

Thresholds					
Cardiovascular disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
ESH/ESC	50%	140	OR	90	IB
NICE	84%	140		90	NG

Tabel 23: Summary of BP thresholds in cardiovascular disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.4 Samenvattingen van de richtlijnen: Streefwaarden van de behandeling

3.4.1 Streefwaarden bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie

Bij patiënten met primaire ongecompliceerde hypertensie is de streefwaarde <140/90 mmHg in alle richtlijnen.

Targets					
Primary uncomplicated hypertension					
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	<140	C	<90	A
Domus	73%	<140	1B	<90	1B
ESH/ESC	50%	<140	IB	<90	IA
JNC-8	82%	<140	E	<90	A for ages 30-59 E for ages 18-29
NICE	84%	<140	NG	<90	NG

Tabel 24: Summary of BP targets in primary uncomplicated hypertension in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.4.2 Streefwaarden bij volwassenen met hypertensie, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren

De streefwaarde bij patiënten met bijkomende CV risicofactoren wordt enkel besproken in een van de geselecteerde richtlijnen. Deze streefwaarde is <140/90 mmHg.

Targets					
Primary uncomplicated hypertension					
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
ESH/ESC	50%	<140	IB	<90	IA

Tabel 25: Summary of BP targets in people with cardiovascular risk factors in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.4.3 Streefwaarden bij ouderen

De meeste richtlijnen zijn het erover eens dat voor hoogbejaarden (80 jaar of ouder), de streefwaarde een SBD van <150 mmHg is. Voor ouderen (60/65 jaar tot 80 jaar) variëren de streefwaarden van <150 to <140 mmHg in verschillende richtlijnen. De meeste richtlijnen vermelden om rekening te houden met de algemene gezondheid en de tolerantie voor de behandeling bij het bepalen van de streefwaarde bij ouderen.

Target					
Elderly					
	AGREE	Population	Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	≥80y	<150	-	C
Domus	73%	>80y and healthy without important comorbidities	150	80	2B

ESH/ESC	50%	Elderly <80y	150-140	-	IA
		Fit elderly <80y	<140		IIbC
		Fragile elderly	Adapted to individual tolerability		IIbC
		>80y in good physical and mental conditions	150-140		IB
JNC-8	82%	≥60y	<150	<90	A
NICE	84%	≥80y	<150	<90	NG

Tabel 26: Summary of BP targets in the elderly in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.4.4 Streefwaarden bij volwassenen met diabetes type 2

ESH/ESC en JNC-8 bevelen een systolische streefwaarde van <140 mmHg aan bij volwassenen met diabetes type 2, terwijl CHEP en Domus Medica een lagere streefwaarde aanbevelen (<130 of <125 mmHg, afhankelijk van de aan-of afwezigheid van nefropathie). Diastolische streefwaarden verschillen ook tussen richtlijnen, variërend van <90 mmHg tot <80 mmHg, of zelfs 75 mmHg als er nefropathie aanwezig is.

Targets						
Type 2 diabetes						
	AGREE		Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	-	<130	C	<80	A
Domus	73%	Without nephropathy	130	1B	80	1B
		With nephropathy	125	1B	75	1B
ESH/ESC	50%	-	<140	IA	<85	IA
JNC-8	82%	-	<140	E	<90	E

Tabel 27: Summary of BP targets in type 2 diabetics in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.4.5 Streefwaarden bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie

Bij niet-diabetische nefropathie zonder proteïnurie, zijn de richtlijnen het eens over een streefwaarde van <140/90 mmHg, met uitzondering van Domus Medica Hypertensie 2009, waar de streefwaarde 130/80 mmHg is.

Bij patiënten met diabetische nefropathie, beveelt ESH/ESC een streefwaarde van <140/85 mmHg aan, terwijl NICE een strengere streefwaarde van <130/80 mmHg aanbeveelt voor deze populatie.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie met proteïnurie, verschilt de streefwaarde tussen richtlijnen: SBD <130 tot <125 en DBD van <90 tot <75 mmHg.

Targets						
Chronic kidney disease						
	AGREE		Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	Non-diabetic	<140	B	<90	B
Domus	73%	Without proteinuria	130	1B	80	1B

		With proteinuria	<125	1B	<75	1B
ESH/ESC	50%	Non-diabetic	<140	IaB	<90	IA
		Diabetic	<140	IaB	<85	IA
		Overt proteinuria	<130	IibB	<90	IA
JNC-8	82%	-	<140	E	<90	E
Domus CNI	64%	-	120-139	1B	60-89	1B
NICE CKD	93%	-	120-139	NG	<90	NG
		Diabetic or ACR of ≥ 70 mg/mmol	120-129	NG	<80	NG

Tabel 28: Summary of BP targets in chronic kidney disease in selected guidelines. ACR= Albumin/creatinine ratio. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.4.6 Streefwaarden bij volwassenen met coronair lijden

ESH/ESC beveelt een streefwaarde van <140/90 mmHg aan bij patiënten met coronair lijden. CHEP waarschuwt bij deze populatie tegen het verlagen van de DBD onder de 60 mmHg.

Targets					
Coronary disease					
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	-	-	Be cautious when DBP is ≤ 60 mm Hg	D
ESH/ESC	50%	<140	IaB	<90	IA

Tabel 291: Summary of BP targets in coronary disease in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.4.7 Streefwaarden bij volwassenen met hartfalen

Geen van de geselecteerde richtlijnen heeft een streefwaarde gespecificeerd voor deze populatie.

3.4.8 Streefwaarden bij volwassenen met een doorgemaakt CVA

Zowel CHEP als ESH/ESC bevelen een streefwaarde van <140/90 mmHg aan bij patiënten met een doorgemaakt CVA.

Targets					
Previous stroke					
	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	<140	C	<90	C
ESH/ESC	50%	<140	IaB	<90	IA

Tabel 30: Summary of BP targets in patients with previous stroke in selected guidelines. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded.

3.5 Samenvattingen van richtlijnen: bloeddrukverlagende behandeling

3.5.1 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie

Als initiële behandeling bij patiënten met primaire ongecompliceerde hypertensie, bevelen CHEP, Domus Medica en ESH/ESC aan om te kiezen tussen de vijf voornaamste klassen van antihypertensiva (diuretica, beta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten), met een voorkeur voor een thiazide/thiazide-aanverwante als eerste keuze in beide richtlijnen. JNC-8 beveelt maar vier klassen aan, waarbij de beta-blokkers worden weggelaten. NICE beveelt een ACE-inhibitor of een sartaan aan als eerste keuze bij personen jonger dan 55 jaar, en een calciumantagonist (of thiazide als een calciumantagonist niet geschikt is) voor personen ouder dan 55 jaar.

Twee richtlijnen bevelen aan te overwegen met een combinatie van twee geneesmiddelen te starten als de baseline-bloeddruk erg hoog is.

Domus Medica beveelt aan om ofwel de dosis van één geneesmiddel te verhogen, of om een ander geneesmiddel toe te voegen als de streefwaarde niet binnen de maand bereikt is.

Als keuze voor het tweede geneesmiddel beveelt CHEP gelijk welk geneesmiddel van de vijf voornaamste klassen aan, terwijl de meeste richtlijnen combinaties verkiezen waar geen beta-blokker in voorkomt. NICE beveelt enkel de combinatie van een calciumantagonist met een RAS-blokker aan (ofwel een ACE-inhibitor of een sartaan).

Indien een behandeling met drie antihypertensiva nodig is, bevelen JNC-8 en NICE beide de combinatie van een calciumantagonist, een thiazide en een ACE-inhibitor of sartaan aan.

Indien een behandeling met vier antihypertensiva nodig is, beveelt NICE aan om te overwegen spironolacton toe te voegen aan de combinatie calciumantagonist+thiazide+ACEI/sartaan.

Een combinatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt niet aanbevolen.

Twee richtlijnen maakten specifieke aanbevelingen voor personen met geïsoleerde systolische hypertensie. Voor deze populatie beveelt CHEP aan te kiezen tussen thiazide/thiazide-aanverwanten, calciumantagonisten en sartanen voor de initiële behandeling. NICE beveelt een ACE-inhibitor of een sartaan aan als eerste keuze in personen jonger dan 55 jaar, en een calciumantagonist (of thiazide als een calciumantagonist niet geschikt is) voor personen ouder dan 55 jaar.

Als een behandeling met twee geneesmiddelen nodig is bij personen met geïsoleerde systolische hypertensie, beveelt CHEP aan te kiezen tussen een thiazide/thiazide-aanverwant, een calciumantagonist, en een sartaan, terwijl NICE de combinatie van een calciumantagonist met een RAS-blokker aanbeveelt.

Als een behandeling met drie geneesmiddelen nodig is bij personen met geïsoleerde systolische hypertensie, stelt CHEP dat andere klassen (bv. alfa-blokkers, ACE-inhibitoren, centraal werkende middelen of calciumantagonisten) kunnen worden toegevoegd, terwijl NICE de combinatie van een calciumantagonist, een thiazide en een ACE-inhibitor of sartaan aanbeveelt.

Indien een behandeling met vier geneesmiddelen nodig is bij personen met geïsoleerde systolische hypertensie, beveelt NICE aan te overwegen spironolacton toe te voegen aan de combinatie calciumantagonist+thiazide+ACEI/sartaan.

Treatment choice						
Primary uncomplicated hypertension						
Diastolic and/or systolic hypertension						
	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE	Three-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	Th or Th-I	A	Add a drug from another class, either thiazide, BB, CCB, ACE-I or ARB	Th+CCB (B) CCB+ACE-I (C) All other combinations (D)	Not specified	/
	BB	B				
	ACE-I	B				
	ARB	B				
	CCB	B				
	Consider combination if SBP \geq 20 mmHg or DBP \geq 10 mmHg above target	C	ACE-I+ARB NOT recommended	A		
	BB not as initial treatment \geq 60y	A				
Domus	First choice: Th/Th-I; Other options are BB, ACE-I, ARB or CCB	1A	Preference for: ACE-I, ARB or CCB rather than BB	NG	Not specified	/
ESH/ESC	diuretics, ACE-I, ARB, CCB or BB	IA	Preferred combinations:	IIaC	Not specified	/
			Th+ ARB or ACE-I			
			Th+ CCB			
	CCB+ ARB or ACE-I					
Markedly high baseline BP: 2 drugs	IIbC	Combination 2 RAS antagonists not recommended	IIIA			
JNC-8	Th, CCB, ACE-I, ARB Alone or in combination	B	Add a drug from another class: Th, CCB, ACE-I or ARB	E	CCB+ Th+ ACE-I or ARB	E
	If goal BP not reached within a month of treatment, increase dose initial drug or add second drug	E				
NICE	<55y: ACE-I or ARB >55 y: CCB, or thiazide if CCB is	NG	CCB+ ACE-I or ARB	NG	CCB+ thiazide+ ACE-I or ARB	NG

	not suitable					
	Do not combine ACE-I and ARB	NG			Step 4: consider adding spironolactone	NG
Isolated systolic hypertension						
	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE	Three-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	Th/Th-I	A	Add a drug from first-line options	D	Other classes (e.g. alpha-blockers, ACE-I, centrally acting agent or CCBs may be added)	D
	CCB	A				
	ARB	B				
NICE	Same treatment as raised systolic/diastolic BP: <55y: ACE-I or ARB >55 y: CCB, or thiazide if CCB is not suitable	NG	Same treatment as raised systolic/diastolic BP: CCB+ ACE-I or ARB	NG	Same treatment as raised systolic/diastolic BP: CCB+ thiazide+ ACE-I or ARB	NG
					Step 4: consider adding spironolactone	

Tabel 31: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in diastolic and/or systolic primary uncomplicated hypertension and in isolated hypertension. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

3.5.2 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met hypertensie, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren

Alleen de ESH/ESC Hypertension 2013-richtlijn vermeldt de keuze van de behandeling bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Bij deze patiënten kan starten met een combinatie van twee antihypertensiva overwogen worden.

Treatment choice			
Additional cardiovascular risk factors			
	Population	Initial treatment	GoR/LoE
ESH/ESC	High CV risk	Two-drug combination	IIbC

Tabel 32: Summary of recommended antihypertensive treatment in people with high CV risk. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2.

3.5.3 Antihypertensieve behandeling van ouderen

Bij ouderen beveelt ESH/ESC alle antihypertensieve geneesmiddelen aan als initiële behandeling, terwijl CHEP geen beta-blokker aanbeveelt.

Bij hoogbejaarden (>80 jaar), beveelt Domus Medica een thiazide aan als initiële behandeling en de combinatie met een ACE-inhibitor als bijkomende behandeling nodig is. ESH/ESC beveelt in deze populatie de voortzetting van een goed getolereerde behandeling aan.

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, verkiest ESH/ESC te starten met diuretica of calciumantagonisten.

Bij ouderen met *frailty* wordt de keuze van behandeling gebaseerd op het controleren van het klinisch effect.

Treatment choice					
Elderly					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	≥60y	BB not recommended	A	Not specified	-
Domus	>80y	Thiazide	2B	Th+ ACE-I	2B
ESH/ESC	Frail elderly	Decision based on monitoring clinical effect	IC	Not specified	-
	>80y	Continuation of well-tolerated treatment	IlaC		
	elderly	All hypertensive agents recommended	IA		
	Elderly+ isolated hypertension	Diuretics or CCB preferred	IA		

Tabel 33: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in the elderly. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; BB= beta-blocker; ACE-I= ACE-inhibitor.

3.5.4 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met diabetes type 2

Bij patiënten met diabetes type 2, worden de vijf klassen van antihypertensieve aanbevolen als initiële behandeling door ESH/ESC, en alle klassen behalve de beta-blokkers door CHEP en JNC-8. CHEP verkiest een calciumantagonist als tweede geneesmiddel als een ACE-inhibitor de initiële behandeling was.

Bij diabetische patiënten met cardiovasculair risico, verkiest een richtlijn te starten met een ACE-inhibitor of een sartaan.

Bij diabetische patiënten met nefropathie, verkiezen drie richtlijnen te starten met een ACE-inhibitor of een sartaan.

Treatment choice					
Type 2 diabetes					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	-	ACE-I	A	If ACE-I is initial treatment, preference for combination with CCB	A
		ARB	B		
		CCB	A		
		Th/Th-I	A		
	DM II +CV risk	ACE-I or ARB	A		
Domus	DM II +nephropathy	ACE-I or ARB first choice	1A	-	-
ESH/ESC	-	All classes	IA	-	-
JNC-8	-	Th/Th-I, CCB, ACE-I or ARB	B	-	-

Tabel 34: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in type 2 diabetics. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

3.5.5 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie

Bij niet-diabetische patiënten met chronische nierinsufficiëntie met zonder proteïnurie, zijn Domus MEdica en NICE CKD het erover eens dat de standaardbehandeling voor hypertensie kan worden gevolgd.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie met proteïnurie, wordt starten met een ACE-inhibitor of een sartan aanbevolen. Bijkomende geneesmiddelen kunnen diuretica zijn (thiazide of thiazide-aanverwanten, of lisdiuretica als er volume-overbelasting is) of andere antihypertensieve medicatie.

Bij diabetische patiënten met nierinsufficiëntie en albuminuria, wordt een ACE-inhibitor of een sartan als initiële behandeling aanbevolen.

Treatment choice					
Chronic kidney disease					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	proteinuria ACR >30 mg/mmol	ACE-I	A	Th-(I)	D
		ARB if intolerance for ACE-I	B		
	+Volume overload			Loop diuretics Other antihypertensive agents	D D
Domus Hypertension	No proteinuria	Diuretic (standard treatment)	1A	-	-
	Proteinuria	ACE-I	1A	-	-
ESH/ESC	Microalbuminuria or overt proteinuria	ACE-I or ARB	IA	Other antihypertensive agents	IA
JNC-8		ACE-I or ARB	B	-	-
Domus CNI	Diabetic+ albuminuria	ACE-I	2B	-	-
	Proteinuria >30 mg/mmol	ACE-I	1B	-	-
		Treatment guided by cardiovascular algorithm	1A	-	-
NICE CKD	ACR >30 mg/mmol	ACE-I or ARB	NG	-	-
	Diabetic+ ACR >3mg/mmol	ACE-I or ARB	NG	-	-
	ACR <30mg/mmol and non-diabetic	Follow recommendations of Hypertension guideline	NG	-	-

Tabel 35: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in people with chronic kidney disease. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

ACR= Albumin/creatinine ratio

NOT RECOMMENDED			
	Population	Drug	GoR/LoE
CHEP	No proteinuria	ACE-I+ARB	IIIA
ESH/ESC		ACE-I+ARB	IIA
	CKD	Aldosterone antagonists	IIC
NICE CKD	CKD	ACE-I +ARB	NG
	Serum potassium concentration > 5.0 mmol/L	ACE-I or ARB	NG

Tabel 36: Summary of not recommended antihypertensive drugs in people with chronic kidney disease. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

3.5.6 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met coronair lijden

3.5.6.1 Volwassenen met een doorgemaakt myocardinfarct

Bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct is de eerste keuze een beta-blokker. CHEP beveelt een combinatie van een ACE-inhibitor en een beta-blokker aan. Domus Medica beveelt een calciumantagonist, en een ACE-inhibitor of een sartaan aan als bijkomende behandeling.

Treatment choice					
Previous myocardial infarction					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP		BB + ACE-I	A	-	-
	if intolerant for ACE-I	ARB	A	-	-
	if contra-indication for BB and no heart failure	CCB	D	-	-
Domus Hypertension		BB	1B	CCB, ACE-I, ARB	1B
	If intolerant for BB	ACE-I/ARB	1B		
ESH/ESC	Recent myocardial infarction	BB	IA	-	-
	All other CHD	BB, CCB	IA	-	-
		All other hypertensive agents		IA	-

Tabel 37: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in people with previous myocardial infarction. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

3.5.6.2 Volwassenen met chronische stabiele angina pectoris

Bij personen met stabiele angina pectoris, wordt een beta-blokker aanbevolen als eerste keuze door CHEP, Domus Medica en ESH/ESC. Voor ESH/ESC zijn calciumantagonisten ook een geldige eerste keuze. Als tweede keuze, en/of als een tweede geneesmiddel, worden calciumantagonisten, ACE-

inhibitoren en sartanen aanbevolen. ESH/ESC vermeldt dat alle antihypertensieve geneesmiddelen kunnen worden gebruikt bij patiënten met stabiele angina pectoris.

Treatment choice					
Stable angina					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	CAD	ACE-I or ARB	A	individualized	A
	Stable angina	BB (first choice)	B		
		CCB	B		
Domus Hypertension		BB	1B	CCB, ACE-I, ARB	1B
	If intolerant for BB	ACE-I/ARB	1B		
ESH/ESC	CHD	BB, CCB (preference)	IA	-	-
		All antihypertensive drugs can be used	IA	-	-

Tabel 38: Summary of recommended antihypertensive treatment choice in people with stable angina. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

NOT RECOMMENDED			
	Population	Drug	GoR/LoE
CHEP	Stable angina	Short-acting nifedipine	D
	CAD without systolic heart failure	ACE-I+ ARB	B

Tabel 39: Summary of not recommended antihypertensive drugs in people with coronary artery disease. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

3.5.7 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met hartfalen

De keuze van de antihypertensieve behandeling bij patiënten met hartfalen is complex: er wordt niet altijd gespecificeerd of de behandeling geldt voor patiënten met hartfalen EN hypertensie of hartfalen met of zonder hypertensie, en of de noodzaak voor bijkomende behandeling betrekking heeft op het verlagen van de bloeddruk of op het verlichten van de symptomen van vochtretentie.

Bij hartfalen met behouden ejectiefractie, beveelt Domus Medica aan te starten met diuretica en om te overwegen om spironolactone toe te voegen als symptomen van vochtretentie blijven bestaan. ESH/ESC beveelt aan te behandelen op geleide van symptoomverlichting.

Bij hartfalen met verminderde ejectiefractie, beveelt CHEP een initiële behandeling met een ACE-inhibitor en een beta-blokker aan, en het toevoegen van een thiazide of een thiazide-aanverwante indien nodig. Bij systolische dysfunctie EN een recente hospitalisatie om cardiovasculaire reden, myocardinfarct, verhoogde BNP/pro-BNP-waarde of bij NYHA II-IV, kan een aldosteronantagonist toegevoegd worden. Indien hypertensie niet onder controle is met voorgaande behandeling, kan een combinatie van een ACE-inhibitor en een sartaan of een ander antihypertensief geneesmiddel overwogen worden.

In de Domus Medica richtlijn, is de eerste keuze een diureticum, gevolgd door het opstarten van een ACE-inhibitor en een beta-blokker. Als de symptomen van vochtretentie onvoldoende onder controle zijn, kan spironolacton, een hogere dosis diuretica, of digoxine worden toegevoegd.

De ESH/ESC-richtlijn voorziet geen vaste volgorde voor de opstart van medicatie, and stelt dat diuretica, beta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en/of spironolacton kunnen worden overwogen.

Treatment choice					
Heart failure					
	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Additional treatment	GoR/LoE
CHEP	Systolic dysfunction	ACE-I and BB	A	Th-(I)	B
	If ACE-I not tolerated	ARB	A		
	Systolic dysfunction+ <ul style="list-style-type: none"> recent CV hospitalization AMI increased BNP or pro-BNP level NYHA II-IV 			Aldosterone antagonists	A
	Hypertension not controlled with above treatment			ACE-I + ARB or other antihypertensive drug treatment (e.g. CCB)	A
Domus Heart failure	Preserved and decreased ejection fraction	Diuretics (loop diuretics, thiazide)	1C	spironolactone	1C
	Decreased ejection fraction	Add ACE-I	1A		
		Add BB	1A		
	Cough	Replace ACE-I with ARB	1A		
	NYHA III – IV and insufficient effect (on fluid retention) with ACE-I + BB	Add spironolactone	1A	Loop diuretics, thiazide, digoxin	1A
ESH/ESC		Diuretics, BB, ACE-I, ARB and/or spironolactone	IA		
	Preserved ejection fraction	Treatment guided by relief of symptoms	IIaC		

Tabel 40: Summary of recommended antihypertensive treatment in people with heart failure. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

3.5.8 Antihypertensieve behandeling van volwassenen met een doorgemaakt CVA

Bij patiënten met een doorgemaakt CVA, beveelt CHEP een initiële behandeling aan met een combinatie van een ACE-inhibitor en een thiazide of een thiazide-aanverwante, terwijl de Domus Medica-richtlijn de standaardbehandeling aanbeveelt. De ESH/ESC-richtlijn beveelt alle geneesmiddelstrategieën aan, op voorwaarde dat de bloeddruk voldoende wordt verlaagd.

Treatment choice		
Previous stroke		
	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP	ACE-I+ Th-(I)	B
Domus hypertension	Standard treatment	2B

ESH/ESC	All drug regimens	IA
NOT RECOMMENDED		
CHEP	ACE-I+ ARB	B

Tabel 41: Summary of recommended antihypertensive treatment in people with previous stroke. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

3.6 Samenvattingen van de richtlijnen: therapietrouw

Vier richtlijnen vermelden strategieën om therapietrouw bij patiënten te verbeteren. Drie richtlijnen maken formele aanbevelingen, terwijl de NVDPA CV risk 2012-richtlijn de literatuur rond dit onderwerp beschrijft, zonder een aanbeveling te maken.

Allen bespreken het vereenvoudigen van het doseringsschema (bv. door combinatiepillen te gebruiken), zelfs al is de evidentie die interventies voor het verbeteren van therapietrouw ondersteunt niet afdoend. Daarom beveelt NICE deze interventie enkel aan om praktische problemen op te lossen indien er een specifieke noodzaak is geïdentificeerd.

4 Samenvattingen van de resultaten

4.1 Drempelwaarde (wanneer een behandeling te starten)

4.1.1 Primaire ongecompliceerde hypertensie met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren

4.1.1.1 Behandeling versus geen behandeling bij milde hypertensie, bij patiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte.

Antihypertensive therapy versus no antihypertensive therapy for mild hypertension in primary prevention			
Bibliography: meta-analysis Diao 2012(13) (included 4 RCTs: ANBP 1980(14), MRC 1985(15), SHEP 1991(16), VA-NHLBI 1978(17))			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	8912 (4 studies) 2-5.5y	RR: 0.85 (95% CI 0.63 to 1.15) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 high risk of bias due to blinding issues and incomplete outcome reporting Consistency:ok Directness:ok Imprecision:-1. More RCTs needed
Total cardiovascular events (total stroke, total MI and total congestive heart failure)	7080 (3 studies) 2-5.5y	RR 0.97 (95% CI 0.72 to 1.32) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:- -2 high risk of bias due to blinding issues and incomplete outcome reporting Consistency:OK Directness:OK Imprecision: -1. More RCTs needed: wide CI
Total stroke (fatal and nonfatal)	7080 (3 studies) 2-5.5y	RR: 0.51 (95% CI 0.24 to 1.08) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:- -2 high risk of bias due to blinding issues and incomplete outcome reporting Consistency:OK Directness:OK Imprecision: -1. More RCTs needed: wide CI
Total coronary heart disease (fatal and non-fatal myocardial infarction, sudden death)	7080 (3 studies) 2-5.5y	RR: 1.12 (95% CI 0.80 to 1.57) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:- -2 high risk of bias due to blinding issues and incomplete outcome reporting Consistency:OK Directness:OK Imprecision: -1. More RCTs needed: wide CI
Withdrawals due to adverse drug effects	17354 (1 study) 5.5y	RR 4.80 (95%CI 4.14 to 5.17) SS	⊕⊕⊕⊕ LOW* Study quality:-1 incomplete outcome data Consistency:NA Directness:-1. Population and treatment

Tabel 42

** the Cochrane authors rated this as moderate quality of evidence*

We vonden 1 Cochrane systematische review van 4 RCT's over het behandelen van milde hypertensie (SBD 140-159 mmHg or DBD 90-99 mmHg) bij deelnemers die geen cardiovasculaire ziekte hadden bij de basismeting. 3 RCT's includeerden relatief jonge patiënten, terwijl 1 RCT patiënten ouder dan 60 jaar includeerde. De follow-up duurde tussen 2 en 5.5 jaar. De analyses zijn gebaseerd op individuele patiëntgegevens van 3 RCT's en op de algemene gegevens van 1 RCT.

De schaarste aan gegevens en de methodologische problemen van de RCT's beperken ons vertrouwen in de resultaten. Daarenboven zijn dit vooral oudere studies, die oudere types van bloeddrukverlagende medicatie gebruikten.

De Cochrane-auteurs besluiten dat meer RCT's nodig zijn om te weten of de baten van de behandeling de risico's overtreffen. Onze leescommissie adviseert dat een grote internationale studie met langetermijnsfollow-up beter zou kunnen zijn.

De behandeling van milde hypertensie (SBD 140-159 mmHg of DBD 90-99 mmHg) resulteerde niet in een statistisch significant verschil in cardiovasculaire events tussen de behandelde en de onbehandelde groep.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De behandeling van milde hypertensie (SBD 140-159 mmHg of DBD 90-99 mmHg) resulteerde niet in een statistisch significant verschil in CVA tussen de behandelde en de onbehandelde groep.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De behandeling van milde hypertensie (SBD 140-159 mmHg of DBD 90-99 mmHg) resulteerde niet in een statistisch significant verschil in coronair hartlijden tussen de behandelde en de onbehandelde groep.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De behandeling van milde hypertensie (SBD 140-159 mmHg of DBD 90-99 mmHg) resulteerde in een statistisch significante toename van studie-uitval door ongewenste effecten van medicatie bij behandelde patiënten, in vergelijking met onbehandelde patiënten. Deze resultaten zijn gebaseerd op de resultaten van 1 grote RCT, die ook patiënten met matige en ernstige hypertensie includeerde.

GRADE: LOW quality of evidence

Bijkomende informatie kon in observationele studies gevonden worden.

4.1.1.2 *Observationele gegevens: drempelwaarden bij volwassenen met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren*

NICE Hypertension 2011(3) voerde een systematische review uit om een drempelwaarde voor het starten van een bloeddrukverlagende behandeling te bepalen. Studies werden geëxcludeerd als ze resultaten niet stratificeerden in meer dan één verschillende bloeddrukwaarde/drempelwaarde. Gegevens van de geïnccludeerde studies zijn niet gepoold in een meta-analyse, omwille van verschillen in design, stratificatie en analyse.

1 Meta-analyse van 108 RCT's werd gevonden (Law 2009(18)) door NICE. Deze meta-analyse besloot dat de behandeling van bloeddruk het risico van cardiovasculaire ziekte en CVA verminderde, ongeacht de bloeddrukwaarde van de patiënt vóór de behandeling (tot zo laag als 110 SBD en 70 DBD mmHg). De studies die werden geïnccludeerd in deze meta-analyse hanteerden echter verschillende in- en exclusiecriteria en includeerden zowel patiënten mét hypertensie als patiënten na een myocardiinfarct of met hartfalen zonder hypertensie. In de studies met patiënten zonder doorgemaakte cardiovasculaire ziekte, was de gemiddelde bloeddruk bij de basismeting ongewoon hoog. De kwaliteit van de geïnccludeerde RCT's was laag tot hoog. De betrouwbaarheid van deze uitspraken voor de lagere bloeddrukwaarden zou moeten geëvalueerd worden in RCT's die specifiek ontworpen zijn voor deze onderzoeksvraag. Zie ook voorgaande: Cochrane Diao 2012.

2 Meta-analyses van observationele studies en 27 observationele studies (cohortonderzoeken, case-control studies en post-hoc analyses van RCT gegevens) werden door NICE geïnccludeerd. Met onze eigen zoekstrategie vonden we 1 meta-analyse van 6 cohortonderzoeken, en 1 cohortonderzoek. De meeste studies includeerde zowel hypertensieve als normotensieve personen uit de algemene populatie. De duur van de follow-up varieerde van 3.9 tot 32 jaar.

NICE besloot dat de meeste studies een continue verhouding toonden tussen bloeddruk en het risico op het ontwikkelen van klinische eindpunten (d.w.z. een verhoogd risico op een eindpunt bij hogere bloeddrukwaarden).

De meta-analyse van Asayama 2014 (19) van 6 cohorten (met een mediane follow-up van 10 jaar), en het recente cohortonderzoek van Rapsomaniki 2014(20) (met een follow-up van 5.2 jaar) die we met onze bijkomende search vonden, bevestigen de continue relatie tussen bloeddruk en het risico op het ontwikkelen van klinische eindpunten. De associatie van bloeddruk en risico op events is vergelijkbaar in behandelde en onbehandelde deelnemers (Asayama 2014(19)).

De associatie van bloeddruk en het risico op events lijkt te verminderen met de leeftijd (Asayama 2014, Rapsomaniki 2014(19, 20)).

4.1.2 Ouderen

4.1.2.1 Drempelwaarden bij ouderen ≥ 60 jaar

Treatment versus no treatment in patients ≥ 60y at SBP thresholds ≥160 mmHg			
SHEP 1991(16) (a), Syst-Eur 1997(21) (b) (from JNC-8 2014(8))			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	9431 (2 studies)	a) RR: 0.87 (95%CI 0.73, 1.05) NS b) Adj HR: 0.86 (95%CI 0.67, 1.10) NR	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency:ok Directness:ok Imprecision: -1 CI does not exclude possible benefit
Non-fatal MI	9431 (2 studies)	a) RR: 0.67 (95%CI 0.47, 0.96) SS b) 20% decrease in txt group per 1000py CI (-53, 34) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness:(-1) doubt as to nature of treatment Imprecision:OK
Fatal and non-fatal cardiac endpoints	4695 (1study)	b) Adj HR: 0.71 (95%CI 0.54, 0.94) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:na Directness:-1 Imprecision:ok
Non-fatal plus fatal stroke	9431 (2 studies)	a) RR: 0.64 (95% CI 0.50, 0.82) SS b) Adj HR: 0.59 (95%CI 0.38, 0.79) SS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
Heart failure	9431 (2 studies)	a) RR: 0.51 (95%CI 0.37, 0.71) SS b) 29% decrease in txt group per 1000 py CI (-53, 10) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:ok Consistency:-1 Directness:(-1) Imprecision:ok

Tabel 43

Treatment versus no treatment at SBP thresholds ≥ 160 and DBP thresholds ≥ 90 mmHg in ≥ 60y			
EWPHE 1985(22) (from JNC-8 2014(8))			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	840 (1study) 4.6y	ARR: 9% decrease, 95%CI (-28,15) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 rated by JNC8 Consistency:na Directness:ok Imprecision:-1 CI does not exclude possible benefit
Cardiac mortality	840 (1study) 4.6y	ARR: 38% reduction per 1000 py SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 rated by JNC8 Consistency:na Directness:-1 older study Imprecision:ok
Non-fatal cerebrovascular events	840 (1study) 4.6y	ARR at 1 y: 11% decrease per 1000 py SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 rated by JNC8 Consistency:na Directness:-1 older study Imprecision:ok
Severe heart failure	840 (1study) 4.6y	ARR at 1 y: 8% decrease in txt per 1000 py SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 rated by JNC8 Consistency:na Directness:-1 older study Imprecision:ok

Tabel 44

JNC-8 2014 voerde een systematische review uit die antihypertensieve behandeling vergeleek met geen antihypertensieve behandeling, in patiënten met primaire ongecompliceerde hypertensie die 60 jaar of ouder waren.

Drie van de geïncludeerde RCT's evalueerden antihypertensieve behandeling versus geen antihypertensieve behandeling in personen ≥ 60 jaar. 1 studie includeerde personen van 80 jaar of ouder. Deze laatste zal in het volgende hoofdstuk worden besproken.

De 3 RCT's met personen ≥ 60 jaar includeerden hypertensieve patiënten met een SBD variërend van 160 tot 239 mmHg. Twee studies (SHEP 1991, Syst-Eur 1997) includeerden enkel ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie (DBD < 95 of 90 mmHg). De medicatie die in de eerste stap werd gegeven, was in één studie chloortalidone en in de andere studie nitrendipine. De derde studie (EWPHE 1985) includeerde alleen ouderen met zowel systolische als diastolische hypertensie (DBD 90-119 mmHg), behandeld met hydrochlorothiazide of placebo.

De follow-up was 2 tot 4.6 jaar.

Geïsoleerde systolische hypertensie

In de twee studies met geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, werd **totale mortaliteit** niet op significante wijze beïnvloed door behandeling, vergeleken met geen behandeling of placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten ≥ 60 jaar en met geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde behandeling met chloortalidone het risico van **niet-fataal myocardinfarct en coronair hartlijden**.

Bij patiënten ≥ 60 jaar en met geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde behandeling met nitrendipine (+/- bijkomende medicatie) het risico op **totale cardiale eindpunten (combinatie van fatale en niet-fatale)**, maar het resulteerde niet in een statistisch significant verschil in het risico van niet-fataal myocardinfarct, fataal myocardinfarct of coronaire mortaliteit, wanneer deze apart werden beoordeeld. Het is mogelijk dat het verschil tussen beide studies het verschil tussen de medicamenteuze behandelingen reflecteert.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Bij patiënten ≥ 60 jaar en geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde de behandeling van hypertensie het risico op **CVA (combinatie van fataal en niet-fataal)**.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bij patiënten ≥ 60 jaar en geïsoleerde systolische hypertensie ≥ 160 mmHg, verminderde behandeling met chloortalidone het risico op **hartfalen (combinatie fataal en niet-fataal)** maar behandeling met nitrendipine (+/- bijkomende medicatie) had geen significante invloed op dit risico. Het is mogelijk dat het verschil tussen beide studies het verschil tussen de medicamenteuze behandelingen reflecteert.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Systolische en diastolische hypertensie

In de studie met zowel systolische als diastolische hypertensie, was **totale mortaliteit** ook niet significant verschillend tussen behandeling en geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

In de studie met zowel systolische als diastolische hypertensie, verminderde de behandeling met hydrochlorothiazide het risico van **cardiale mortaliteit**.

GRADE: LOW quality of evidence

In de studie met zowel systolische als diastolische hypertensie, verminderde de behandeling met hydrochlorothiazide het risico van **niet-fatale cerebrovasculaire events**, maar niet van **cerebrovasculaire mortaliteit**.

GRADE: LOW quality of evidence

In de studie met zowel systolische als diastolische hypertensie, verminderde de behandeling met hydrochlorothiazide het risico van **ernstig congestief hartfalen**.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.2.2 Observationale gegevens: drempelwaarden bij ouderen ≥ 60 jaar

Blom 2013 (23)

Dit prospectief cohortonderzoek volgde 4621 Nederlands personen ≥ 55 jaar zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, voor een mediaan van 14.9 jaar. Wanneer men deelnemers categoriseerde in leeftijdsgroepen van 10 jaar, zag men enkel bij personen van 55 tot 64 jaar met een SBD ≥ 160 mmHg verhoogde **totale mortaliteit** in vergelijking met de referentie-SBD van < 140 mmHg, en een verhoogde **cardiovasculaire mortaliteit** bij 140 mmHg en hoger.

Wanneer deelnemers gecategoriseerd werden in leeftijdsgroepen van 5 jaar, was het verhoogde risico bij hogere SBD's aanwezig tot de leeftijd van 75 jaar, maar het 95% betrouwbaarheidsinterval van de hazard ratio's bevonden zich dicht bij 1 (= geen verschil in risico).

De auteurs besluiten: tussen de leeftijd van 55 en 75 jaar voorspelt een hoge SBD een hoger risico op mortaliteit, maar vanaf de leeftijd van 75 jaar toont een significante trend dat SBD-waarden het risico op mortaliteit niet meer voorspellen.

Blom 2013 refereerde ook naar 17 andere observationele studies die vonden dat een hoge SBD het mortaliteitsrisico niet voorspelde vanaf de leeftijd van 75 jaar.

Gutiérrez-Misis 2013(24)

Dit mediterrane cohortonderzoek volgde 1182 personen van ≥ 65 jaar voor een periode van 17 jaar.

De associatie tussen risico van mortaliteit en verschillende SBD- en DBD-waarden tijdens de basismeting, werd beoordeeld. Vergeleken met een referentie-SBD van 136 mmHg, was een SBD van 170 mmHg en hoger geassocieerd met een verhoogd risico van **mortaliteit**. SBD's van 160 mmHg en lager (tot SBD 80 mmHg) toonden geen statistisch significant verschil van risico van mortaliteit, vergeleken met een referentie-SBD van 136 mmHg. Betrouwbaarheidsintervallen waren echter wijd bij lagere SBP's en hierdoor werd een relatie in de vorm van een U-curve gevonden tussen SBD en mortaliteit.

Vergeleken met een referentie-SBD van 80-84 mmHg, was een DBD < 60 mmHg geassocieerd met een hogere mortaliteit.

Lohr 2015 Lohr 2015(25)

Dit retrospectief cohortonderzoek bij 15,221 veteranen van ≥ 70 jaar zonder chronische nierinsufficiëntie tijdens de basismeting, onderzocht de associatie tussen verschillende SBD-waarden tijdens de basismeting en het risico van **chronische nierinsufficiëntie** of **mortaliteit**. De follow-up was +/- 4 jaar.

Een SBD tijdens de basismeting van 140 mmHg of hoger was geassocieerd met een verhoogde incidentie van chronische nierinsufficiëntie, vergeleken met een referentie-SBD van 130-139 mmHg. Er werd geen associatie gevonden voor verschillende diastolische BD-waarden.

Een SBD tijdens de basismeting van 140 mmHg of hoger was niet geassocieerd met een verschil van risico van mortaliteit, vergeleken met een referentie-SBD van 130-139 mmHg. Een SBD tijdens de basismeting van < 129 mmHg was geassocieerd met een hoger risico van mortaliteit, vergeleken met een referentie-SBD van 130-139 mmHg. Opnieuw werd er geen associatie gevonden voor de verschillende diastolische BD-waarden.

Rapsomaniki 2014(20)

Dit cohortonderzoek van 1,250,000 patiënten met 5.2 jaar follow-up, in een populatie zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, suggereert dat het laagste risico van **cardiovasculaire ziekte** bij personen met de leeftijd van 60-79 jaar (alsook in andere leeftijdsgroepen) geobserveerd werd bij een SBD-waarde tijdens de basismeting van 90-114 mmHg en een DBD-waarde van 60-74 mmHg, zonder bewijs van een J-curve met verhoogd risico bij lagere bloeddrukwaarden. Alhoewel verhoogde bloeddrukken geassocieerd waren met verhoogd cardiovasculair risico bij alle leeftijdsgroepen, verminderde de sterkte van de associaties van zowel systolische als diastolische bloeddruk met alle uitkomsten (in verschillende mate voor verschillende eindpunten) met de leeftijd. Er was geen informatie over totale mortaliteit.

Hadaegh 2013(26)

Dit prospectief cohortonderzoek bij 6237 personen zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, werd in Iran uitgevoerd. De mediane follow-up was 9.3 jaar. Het risico van een **nieuwe cardiovasculaire ziekte** bij verschillende SBD/DBD-waarden tijdens de basismeting bij personen van middelbare leeftijd (30-59 jaar) werd vergeleken met die van ouderen (≥ 60 jaar).

In de groep van middelbare leeftijd, was een bloeddruk van 130-139/85-89 mmHg en van $\geq 140/\geq 90$ mmHg geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte, wanneer men deze vergeleek met een SBP/DBP van $< 120/80$ mmHg. Bij personen ≥ 60 jaar was alleen een bloeddruk van $\geq 140/\geq 90$ mmHg geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte.

Butler 2011(27)

Deze analyse van gegevens van 2 cohortonderzoeken, die 4408 personen bevatten met een leeftijd van 65-100 jaar, en die tijdens de basismeting geen bloeddrukverlagende medicatie kregen, vond een verhoogd risico van **hartfalen** bij hogere systolische bloeddrukwaarden.

Conclusie: De sterkte van de associatie tussen hoge bloeddruk en cardiovasculaire morbiditeit lijkt te verminderen met de leeftijd. Vanaf een zekere leeftijd is een verhoogde bloeddruk niet meer geassocieerd met totale mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

De associatie tussen zeer lage bloeddrukwaarden en morbiditeit/mortaliteit zal besproken worden in het hoofdstuk over streefwaarden.

4.1.2.3 Drempelwaarden bij ouderen ≥80 jaar

Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.			
Bibliography: Bejan-Angoulvant 2010(28), HYVET 2008(29)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	6701 (8 studies) 13m- 4.6y	RR: 1.06 (95% CI: 0.89 to 1.25) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:OK(heterogeneity NS when HYVET removed) Directness:OK Imprecision: -1 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) the MID (appreciable benefit or appreciable harm); or only just crosses the MID
*HYVET 2008		* HR:0.79 (95%CI 0.65 to 0.95) SS	
CV death	6701 (8 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.98 (95% CI: 0.83 to 1.15) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: Consistency:-1 significant heterogeneity Directness: Imprecision: 2 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
*HYVET 2008		*HR: 0.77 (95%CI 0.60 to 1.01)	
CV events	NR (6 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.73 (95% CI: 0.62 to 0.86) SS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
Coronary events	NR (6 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.83 (95% CI: 0.56 to 1.22) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-2 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	NR (7 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.65 (95% CI 0.52 to 0.83) SS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
*HYVET 2008		*HR: 0.70 (95%CI 0.49 to 1.01)	
Heart failure	NR (6 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.50 (95% CI: 0.33 to 0.76) SS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
Serious adverse events	3845 (1 study) 1.8y	Treatment: 358/1933 Placebo: 448/1912 p: 0.001 in favour of treatment	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:ok Consistency:na Directness:-2 Imprecision:ok
*HYVET 2008		SS	

Tabel 45

In deze meta-analyse van 8 RCT's werd bloeddrukverlagende behandeling versus placebo of geen behandeling geëvalueerd bij hypertensieve patiënten (3 studies met geïsoleerde systolische hypertensie SBD ≥ 160 mmHg; 2 studies met systolische en diastolische hypertensie (SBD ≥ 160 mmHg, DBD ≥ 90 mmHg); 3 RCT's met een gemengde systolische en/of diastolische hypertensie). De gegevens van patiënten ≥ 80 jaar werd uit deze RCT's geëxtraheerd. De gemiddelde follow-up varieerde tussen 13 maanden en 4.6 jaar. Twee van deze RCT's (HYVET pilot en HYVET) includeerden enkel patiënten van ≥ 80 jaar oud.

De resultaten van de HYVET-studie worden in de tabel hierboven getoond.

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van risico van **mortaliteit**, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van risico van **cardiovasculaire mortaliteit**, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, verminderden het risico van **cardiovasculaire events**, van **CVA** en van **hartfalen**.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van **coronaire events**, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

We beschikken niet over veel informatie over ongewenste effecten.

De HYVET-studie includeerde 3845 patiënten met een leeftijd ≥ 80 jaar, met een SBD die ≥ 160 mmHg bleef. (De inclusiecriteria voor diastolische bloeddruk zijn aangepast tijdens de recrutering, waarbij ook patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie werden toegelaten). Patiënten kregen indapamide of placebo en werden mediaan 1.8 jaar gevolgd, om een streefwaarde van SBD < 150 mmHg en DBD < 80 mmHg te bereiken.

Het primair eindpunt was **CVA (fataal en niet-fataal)**, waarbij geen statistisch significant verschil werd vastgesteld tussen de behandelde en de placebo-groep.

In deze studie was **totale mortaliteit** (wat een secundair eindpunt was) statistisch significant gedaald met de behandeling, vergeleken met placebo.

Informatie van een geprespecificeerde subgroepanalyse van de HYVET-studie (Beckett 2014(30)) suggereerde dat voor de leeftijd ≥ 85 jaar, vergeleken met ≥ 80 jaar, de baten van de behandeling op totale mortaliteit, hartfalen en cardiovasculaire events minder sterk zouden zijn. In verdere subgroepanalyses kon geen duidelijke relatie worden gezien tussen de initiële SBD (verdeeld in strata

van 160-179; 170-179 en ≥ 180 mmHg) en uitkomsten. Een gebrek aan statistische power vermindert de betrouwbaarheid van deze resultaten.

Conclusies voor drempelwaarde voor behandeling in personen ≥ 80 jaar:

Aangezien de inclusiecriteria voor bloeddruk verschilden tussen studies, is het moeilijk om een conclusie te formuleren over een specifieke drempelwaarde waarbij de baten van een bloeddrukverlagende behandeling de risico's overtreft.

4.1.2.4 Observationale gegevens: drempelwaarden bij ouderen ≥80 jaar

Blom 2013 (23)

Dit prospectief cohortonderzoek, dat 4621 Nederlandse personen ≥55 jaar zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte volgde, werd in het vorige hoofdstuk besproken.

De auteurs concludeerden dat tussen de leeftijd van 55 en 75 jaar, een hoge SBD een hoger risico van **mortaliteit** voorspelde, maar dat vanaf de leeftijd van 75 jaar een significante trend toonde dat SBD-waarden het risico op mortaliteit niet meer voorspelde.

Blom 2013 refereerde ook naar 17 andere observationele studies die vonden dat een hoge SBD het mortaliteitsrisico niet voorspelde vanaf de leeftijd van 75 jaar.

Rapsomaniki 2014(20)

Dit cohortonderzoek van 1,250,000 patiënten met 5.2 jaar follow-up, in een populatie zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, werd in het vorige hoofdstuk besproken. In de leeftijdsgroep ≥80 jaar, was er, wanneer er werd gestratificeerd volgens bloeddruk, een significante stijging van risico op **hartfalen**, **myocardinfarct**, en **perifeer arterieel lijden** bij een SBD van 160-179 mmHg en SBD ≥ 180 mmHg, vergeleken met een referentie-SBD van 115 mmHg. Het risico van **stabiele angina pectoris** was verhoogd bij een SBD van 115- 130 mmHg en alle hogere SBD's, vergeleken met de referentie-SBD.

Associaties met zowel systolische als diastolische bloeddruk verminderen met de leeftijd.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.3 Diabetes mellitus type 2

4.1.3.1 Drempelwaarden bij volwassenen met diabetes type 2

⊕⊕⊕⊕ LOW to VERY LOW

Risk of bias: -1 trials >140mmHg and <140mmHg may differ in other patient characteristics, no primary endpoint defined

Consistency: some inconsistency for outcomes in population with mean SBP<140mmHg

Directness:-1 no clear threshold to evaluate

Imprecision:ok

Deze meta-analyse door Emdin 2015(31), met gegevens van 40 RCT's, beoordeelde het risico op het ontwikkelen van klinische uitkomsten met bloeddrukverlagende behandeling versus geen bloeddrukverlagende behandeling in een diabetische populatie. De studies werden gestratificeerd volgens de gemiddelde SBD-waarden tijdens de basismeting (studies waarbij de gemiddelde SBD-waarde tijdens de basismeting ofwel ≥ 140 mmHg, ofwel < 140 mmHg was). Aangezien een populatie met een gemiddelde SBD ≥ 140 mmHg ook deelnemers zal bevatten met een SBD < 140 mmHg en een SBD die veel hoger is dan 140 mmHg, zullen de besluiten te weinig accuraat zijn om een solide schatting te maken van de optimale drempelwaarde om over te gaan tot bloeddrukverlagende behandeling.

Deze meta-analyse heeft geen ongewenste effecten onderzocht.

Bij een diabetische populatie met een gemiddelde SBD tijdens de basismeting van ≥ 140 mmHg, resulteerde bloeddrukverlagende behandeling in significant gedaalde **mortaliteit, cardiovasculaire ziekte, en hartfalen**, terwijl dit niet zo was bij een bloeddrukverlagende behandeling in een diabetische populatie met een gemiddelde SBD tijdens de basismeting van < 140 mmHg.

Bij patiënten met diabetes type 2, resulteerde een bloeddrukverlagende behandeling in een significante daling van **CVA**-incidenten, ongeacht de gemiddelde bloeddrukwaarde tijdens de basismeting.

Bloeddrukverlagende behandeling resulteerde niet in een significant verschil in **nierinsufficiëntie**, ongeacht de gemiddelde bloeddrukwaarde tijdens de basismeting.

GRADE: LOW to VERY LOW quality of evidence to determine ideal treatment threshold.

4.1.3.2 *Observationele gegevens: drempelwaarden bij volwassenen met diabetes type 2*

Sundstrom 2013(32))

Deze analyse van gegevens van een retrospectief cohortonderzoek, die uitgevoerd werd in de eerste lijn en die een mediane follow-up van 4.5 jaar had, includeerde 34009 diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculaire ziekte bij de basismeting. Het risico op het ontwikkelen van events bij verschillende SBD- en DBD-waarden bij patiënten die al dan niet bloeddrukverlagende medicatie gebruikten, werd geëvalueerd. De associatie tussen het risico op events en de bloeddruk volgde een U-curve, bij zowel behandelde als onbehandelde patiënten.

Bij diabetes type 2-patiënten die niet behandeld werden met bloeddrukverlagende medicatie, werd het laagste risico op het ontwikkelen van **cardiovasculaire events** gezien bij een BD van 135/76 mmHg, terwijl het laagste risico op **mortaliteit** werd gezien bij een BD van 142/78 mmHg.

Bij diabetes type 2-patiënten die behandeld werden met bloeddrukverlagende medicatie, werd het laagste risico op het ontwikkelen van **cardiovasculaire events** gezien bij een bloeddruk van 139/74 mmHg, terwijl het laagste risico op **mortaliteit** werd gezien bij een bloeddruk van 150/79 mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.4 Chronische nierinsufficiëntie

4.1.4.1 *Observationele gegevens: Drempelwaarden bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie*

Kovesdy 2013(33)

Dit retrospectief cohortonderzoek beoordeelde klinische gegevens van 651749 veteranen met niet-dialyse-afhankelijke chronische nierinsufficiëntie voor een mediaan van 5.8 jaar. Het risico van totale mortaliteit werd beoordeeld bij verschillende combinaties van SBD en DBD. Er werd een associatie gezien met de vorm van een J-curve tussen SBD en DBD en **totale mortaliteit**, met een verhoogd risico boven en onder een bloeddruk van 120-139/80-89 mmHg.

Chiang 2014(34)

In dit prospectief observationeel onderzoek werden 2144 patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3-4 gevolgd voor een mediaan van 2.9 jaar. Het risico van **cardiovasculaire events, noodzaak tot niervervangende therapie** (dialyse of transplantatie) en **totale mortaliteit** bij verschillende SBD-waarden tijdens de basismeting (range: 96 tot >140 mmHg) werd beoordeeld. Een SBD van >140 mmHg bij de basismeting was geassocieerd met een verhoogd risico van noodzaak tot niervervangende therapie, maar niet van mortaliteit of cardiovasculaire events, wanneer de hele studiestudiepopulatie werd geanalyseerd. Bij patiënten met diabetes en nierinsufficiëntie, maar niet in niet-diabetische patiënten met nierinsufficiëntie, leek er een associatie in de vorm van een J-curve te bestaan tussen renale en cardiovasculaire eindpunten en SBD, waarbij slechtere uitkomsten geassocieerd waren met zowel zeer lage (96-110 mmHg) als hoge (>140 mmHg) SBD.

Conclusie: bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, lijkt er een associatie te bestaan tussen een SBD >140 mmHg en verhoogd risico van events.

GRADE: LOW quality of evidence

De associatie tussen zeer lage bloeddrukwaarden en morbiditeit/mortaliteit zal besproken worden in het hoofdstuk over streefwaarden.

4.1.5 Coronaire hartziekten

4.1.5.1 Observationale gegevens: Drempelwaarden bij volwassenen met coronair lijden

Dorresteyn, 2012(35)

Deze analyse, die gegevens gebruikte van een cohortonderzoek dat 5788 patiënten met een geschiedenis van klinisch manifeste vasculaire ziekte voor een mediaan van 5.0 jaar volgde, beoordeelde het risico op het ontwikkelen van een **nieuw vasculair event** en op **totale mortaliteit** bij verschillende bloeddrukwaarden tijdens de basismeting. De verhouding tussen eindpunten en bloeddruk volgde een J-curve met een verhoogde *event rate* boven en onder het dieptepunt: een bloeddruk van 143/82 mmHg voor vasculaire events en 140/84 voor totale mortaliteit.

Bangalore, 2010 (36)

Dit is een post-hoc analyse van een RCT die 10001 patiënten met coronaire hartziekte beoordeelde. Mediane follow-up was 4.9 jaar. De relatie tussen het ontwikkelen van een **nieuw cardiovasculair event** en verschillende SBD- of DBD-waarden volgde een J-curve met verhoogde *event rate* boven en onder de bloeddrukwaarden die als referentie werden gebruikt (SBD >130 tot ≤140 mmHg; DBD >70 tot ≤80 mmHg). Een bloeddruk waar het risico het laagst was werd geïdentificeerd: 146.3/81.4 mmHg.

Bangalore, 2010 (37)

Deze post-hoc analyse van een RCT evalueerde 4162 patiënten met acuut coronair syndroom die gemiddeld 24 maanden werden gevolgd. Een associatie die een J- of U-curve volgde, werd gevonden tussen de bloeddruk en het risico op het ontwikkelen van **nieuwe cardiovasculaire events**, met de laagste *event rate* bij een bloeddruk van ongeveer 130 tot 140 mmHg systolisch en 80 tot 90 mmHg diastolisch. Een bloeddruk waar het risico het laagst was werd geïdentificeerd: 136/85 mmHg.

Conclusie: bij volwassenen met coronair lijden, lijkt de associatie tussen bloeddrukwaarden en nieuwe cardiovasculaire events een J-curve te volgen, waarbij de laagste event rates geassocieerd lijken met een SBD variërend tussen 136-146 mmHg en een DBD variërend tussen 81-85 mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.6 Hartfalen

4.1.6.1 Drempelwaarden bij volwassenen met hartfalen

We vonden met onze zoekstrategie geen MA's, RCT's of observationele gegevens die voldeden aan onze inclusiecriteria.

4.1.7 Doorgemaakt CVA

4.1.7.1 *Observationele gegevens: Drempelwaarden bij volwassenen met een doorgemaakt CVA*

Arima(38)

Deze post-hoc analyse van een RCT beoordeelde de gegevens van 6105 patiënten met een voorgeschiedenis van CVA, met een gemiddelde follow-up van 3.9 jaar. Het risico op het ontwikkelen van events bij personen met verschillende bloeddrukwaarden bij de basismeting en tijdens de studie, in behandelde versus onbehandelde personen, werd geanalyseerd. In behandelde versus onbehandelde patiënten, was het risico op een **nieuw CVA** en **mortaliteit** niet significant verhoogd in eender welk stratum van bloeddrukwaarde bij de basismeting.

GRADE: LOW quality of evidence

4.2 Bloeddrukstreefwaarden

4.2.1 Primaire ongecompliceerde hypertensie

4.2.1.1 Streefwaarden bij volwassenen met primaire ongecompliceerde hypertensie

Blood pressure target in patients with uncomplicated hypertension

More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged < 65 years			
Bibliography: BPLTTC 2008 (39)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CV events : stroke (non-fatal stroke or fatal), coronary heart disease (fatal or nonfatal including sudden death) and heart failure (causing death or resulting in admission to hospital).	190,605 (31studies)	RR 0.88 (95%CI 0.75 to 1.04) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 RCTs included were of low to high quality; the SR/MA itself was of moderate quality Consistency:ok Directness:ok Imprecision:-1 95%CI crosses both no effect and appreciable benefit

Tabel 46

More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged ≥ 65 years			
Bibliography: BPLTTC 2008 (39)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CV events : stroke (non-fatal stroke or fatal), coronary heart disease (fatal or nonfatal including sudden death) and heart failure (causing death or resulting in admission to hospital).	190,605 (31studies)	RR 1.03 (95%CI 0.85 to 1.24) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 RCTs included were of low to high quality; the SR/MA itself was of moderate quality Consistency:ok Directness:ok Imprecision:-2 95%CI crosses both appreciable benefit and appreciable harm

Tabel 47

Tight BP control (<130mmHg SBP) to usual control (<140mmHg SBP) in patients without diabetes			
Bibliography: Verdecchia 2009(40)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality, cardiovascular and cerebrovascular	1,111 (1study) 2y	HR 0.50 (95%CI 0.31 to 0.79) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Inadequate allocation concealment and blinding; SELECTIVE REPORTING: composite

disease, heart failure, renal failure, atrial fibrillation	differs from original protocol Consistency:NA Directness:ok Imprecision:OK
--	---

Tabel 48

Usual home BP control (125-134/80-84 mmHg) versus tight home BP control <125/<80 mmHg			
Bibliography: Asayama 2012(41)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular death, non-fatal stroke and non-fatal myocardial infarction	3,518 (1 study) median 5.3y	HR: 1.02 (95%CI 0.59 to 1.77) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment, large drop out and exclusions Consistency:NA Directness:Japanese? Imprecision:OK

Tabel 49

Blood pressure target <140mmHG versus > 140mmHg in elderly Japanese patients			
Bibliography: JATOS 2008(42)(a), VALISH trial 2010(43)(b)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4,320 (1study) 2y	a) RR 1.12 (95%CI 0.43 to 2.9) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency:ok Directness:Japanese? Imprecision: wide CI
Cerebrovascular disease, cardiac and vascular disease and renal failure	4,320 (1study) 2y	a) RR 1.0 (95%CI 0.74 to 1.33) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Inadequate allocation concealment Consistency:ok Directness:Japanese? Imprecision:wide CI
Cardiovascular mortality, stroke, MI, unplanned CV hospitalization and renal dysfunction	3,260 (1 study) 3y	b) HR 0.89 (95%CI 0.6 to 1.31) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Inadequate allocation concealment and blinding Consistency: ok Directness: Japanese? Imprecision:wide CI

Tabel 50

De systematische review die door NICE 2011(3) werd uitgevoerd, vond 7 publicaties (meta-analyses of RCT's), die striktere versus minder strikte bloeddrukregeling vergeleek. Vier van deze RCT's (BPLTTC 2008(39), Verdecchia 2009(40), (42), VALISH 2010(43)) rapporteerden harde eindpunten. De BPLTTC 2008(39) systematische review en meta-analyse includeerde 31 RCT's met in total 190,606 deelnemers met hypertensie. Het was niet duidelijk of er ook onderliggend diabetes of nierlijden aanwezig was. Een striktere bloeddrukstreefwaarde werd vergeleken met een minder strikte streefwaarde, maar de precieze bloeddrukwaarden die daarmee overeenkwamen werden niet gespecificeerd. Een onderscheid werd gemaakt tussen deelnemers<65 jaar en deelnemers ≥65 jaar.

De kwaliteit van deze SR/MA werd door NICE 2011 als matig (moderate) beoordeeld, vooral omdat de kwaliteit van de geïncludeerde studies varieerde van laag tot hoog.

Bij hypertensieve patiënten <65 jaar met ongecompliceerde hypertensie, resulteerde een niet-gespecificeerde “striktere bloeddrukstreefwaarde” niet in een statistisch significant verschil van risico van **cardiovasculaire events** (een compositie van fataal en niet-fataal CVA, coronaire hartziekte en hartfalen), in vergelijking met een niet-gespecificeerde “minder strikte bloeddrukstreefwaarde”.
GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ≥65 jaar met ongecompliceerde hypertensie, resulteerde een niet-gespecificeerde “striktere bloeddrukstreefwaarde” niet in een statistisch significant verschil van risico van **cardiovasculaire events** (een compositie van fataal en niet-fataal CVA, coronaire hartziekte en hartfalen), in vergelijking met een niet-gespecificeerde “minder strikte bloeddrukstreefwaarde”.
GRADE: VERY LOW quality of evidence

Een RCT door Verdecchia 2009(40) vergeleek strikte bloeddrukregeling (<130 mmHg SBD) met standaard bloeddrukregeling (<140 mmHg) bij 1111 hypertensieve patiënten met een SBD van 150 mmHg of hoger en zonder diabetes. Het primaire eindpunt was linkerventrikelhypertrofie. Een **compositie cardiovasculair eindpunt (waaronder mortaliteit, cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte, hartfalen, nierfalen, voorkamerfibrillatie)** was een secundair eindpunt. Na 2 jaar was een strikte bloeddrukregeling statistisch significant beter voor het verminderen van een groot compositie eindpunt van cardiovasculaire events.
GRADE: LOW quality of evidence

We vonden een bijkomende RCT van Asayama 2012(41) die een standard thuisgemeten bloeddrukstreefwaarde van 125-134/80-84 mmHg vergeleek met een striktere thuisgemeten streefwaarde (<125/<80 mmHg) bij Japanse patiënten met milde tot matige hypertensie. Er was een mediane follow-up van 5.3 jaar.

Er was geen statistisch significant verschil van een **compositie eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardiinfarct** tussen standaard en strikte thuisgemeten streefwaarde bij Japanse hypertensiepatiënten.
GRADE: MODERATE quality of evidence

De JATOS 2005(44) en 2008(42) –studie vergeleken een bloeddrukstreefwaarde van <140 mmHg met een streefwaarde van 140-160 mmHg bij 4320 oudere Japanse patiënten met hypertensie (leeftijd 65-85 jaar) met een systolische bloeddruk ≥160 mmHg. De follow-up was respectievelijk 12 maanden en 2 jaar.

Er was geen significant verschil van **mortaliteit en morbiditeit** (cerebrovasculaire ziekte, cardiale en vasculaire ziekte en nierfalen) na 2 jaar, wanneer een SBD van <140 mmHg werd nagestreefd, in vergelijking met een streefwaarde van 140-160 mmHg bij oudere Japanse patiënten.
GRADE: MODERATE quality of evidence

De VALISH studie 2010(43) vergeleek strenge bloeddrukregeling (<140 mmHg) versus matige bloeddrukregeling (\geq 140 tot <150 mmHg) bij 3260 oudere Japanse patiënten (70-84 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie.

Na een mediane follow-up van 3 jaar, was er geen significant verschil tussen groepen van een composiet eindpunt van **cardiovasculaire events** (waaronder cardiovasculaire mortaliteit, CVA, myocardinfarct, ongeplande cardiovasculaire ziekenhuisopname en renale dysfunctie)

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.2.1.2 *Observational data: treatment target in adults with primary uncomplicated hypertension*

Om de optimale bloeddrukstreefwaarde te beoordelen, rapporteerde NICE 2011 ook studies die de verhouding tussen de bereikte bloeddruk tijdens de behandeling en klinische uitkomsten evalueerde. NICE stelt duidelijk dat deze studies “die post-hoc stratificatie van bereikte bloeddrukwaarden tijdens de behandeling versus uitkomsten gebruiken, niet gerandomiseerd, en potentieel verstoord zijn door het feit dat de bloeddrukrespons op behandeling mogelijk een onderliggende vasculaire schade reflecteert,... Bovendien, dergelijke studies hebben meestal de resultaten niet gecorrigeerd voor de bloeddruk tijdens de basismeting, de leeftijd en andere belangrijke variabelen.”

NICE vond 2 systematische reviews en 5 analyses van RCT's.

- In 2 studies en 1 SR/MA, was een **hogere bereikte bloeddruk geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculaire events**. (Denardo 2010(45)=A-priori subanalyse van INVEST, Shimamoto 2008(46)= within-group vergelijking van J-HEALTH, Wang 2005(47)= SR/MA).
- In 1 SR/MA, **correleerde de bereikte systolische bloeddruk niet met het risico op cardiovasculaire events**. Diastolische bloeddruk leidde niet tot verschillen in risico zolang de systolische bloeddruk voldoende daalde.(Zanchetti 2009(48))
- In 2 studies zag men bij een bloeddruk van <140/90 een lager risico van cardiovasculaire events(Coca 2008(49); Shimamoto 2008(46)=within-group vergelijking van J-HEALTH)
- In 1 studie was het laagste risico van CVA aan een bloeddruk van 115/75 mmHg. In een andere studie, was het laagste risico aan het diastolische bloeddruk van <90 mmHg. (Coca 2008(49))
- Bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie, is het verlagen van de diastolische bloeddruk tot 55 mmHg niet geassocieerd met een toename van cardiovasculaire mortaliteit maar een lage DBD is wel geassocieerd met een hogere niet-cardiovasculaire mortaliteit, behalve bij patiënten met myocardinfarct/angina, waar een DBD <70 mmHg geassocieerd was met een verhoogd risico op cardiovasculaire events. (Fagard 2007(50) =post-hoc analyse van Syst-Eur).
-

In ons daaropvolgend literatuuronderzoek vonden we enkele bijkomende analyses die de verhouding tussen bloeddruk tijdens de behandeling versus klinische uitkomsten onderzochten.

Reboldi 2014(51)

Deze post-hoc analyse van een RCT van Verdecchia 2009(40) bij 1111 niet-diabetische, behandelde patiënten met hypertensie, die gestratificeerd zijn in patiënten met en zonder cardiovasculaire ziekte, beoordeelde strikte controle (SBD <130 mmHg) versus standaard controle (SBD <140 mmHg) voor een **composiet eindpunt van totale mortaliteit, cardiovasculaire en renale events**. Bij hypertensieve patiënten zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, was een SBD streefwaarde van <130 mmHg geassocieerd met een significante vermindering van het composiet eindpunt na 2 jaar follow-up, in tegenstelling tot bij patiënten met CV ziekte. De componenten van het composiet eindpunt die significant verschilden tussen de groepen waren nieuwe voorkamerfibrillatie en coronaire revascularisatie.

Sim 2014(52)

Dit retrospectief cohortonderzoek bij 398419 behandelde patiënten met hypertensie, met een gemiddelde follow-up van 4 jaar, evalueerde het risico van mortaliteit en terminaal nierfalen bij

verschillende bereikte bloeddrukwaarden. Systolische bloeddrukwaarden boven en onder 130-139 mmHg waren geassocieerd met een significante toename van het **composiet eindpunt (mortaliteit of ESRD)**. Zowel een hoge (>90 mmHg) als een lage (<50 mmHg) diastolische bloeddruk was geassocieerd met een significante toename van het risico, in vergelijking met een diastolische bloeddruk van 80-89 mmHg, terwijl een diastolische bloeddruk tussen 60-79 mmHg geassocieerd leek met het laagste risico.

Kario 2014(53)

Deze analyse met gegevens van een prospectief cohortonderzoek bij 21591 Japanse hypertensiepatiënten, die gedurende 2 jaar werden gevolgd, beoordeelde het risico van **majeure cardiovasculaire events** bij verschillende bloeddrukwaarden tijdens de behandeling, thuis en op de praktijk gemeten. Een bloeddrukwaarde gemeten op de praktijk van >150 mmHg en een 's morgens thuisgemeten BD van >145 mmHg was geassocieerd met een significant gestegen risico, vergeleken met een lage bereikte bloeddruk (<130 mmHg voor praktijk- en <125 mmHg voor thuisgemeten BD). Er was geen significant verschil van risico in de *range* van <130 tot <150 mmHg (praktijkgemeten BD) of <125 tot <145 mmHg (thuisgemeten BD).

Howard 2015(54)

Dit prospectief cohortonderzoek bij 26875 patiënten ouder dan 45 jaar, zonder voorgechiedenis van CVA tijdens de basismeting, en een follow-up van 6.3 jaar, beoordeelde het risico van een **nieuw CVA** bij verschillende bereikte systolische bloeddrukwaarden, gestratificeerd volgens aantal gebruikte bloeddrukverlagende geneesmiddelen (0 tot 3). In vergelijking met een bloeddruk van <120 mmHg bij onbehandelde patiënten, leek het risico significant te stijgen zowel bij toename van de bloeddruk als bij toename van het aantal bloeddrukverlagende middelen. Het risico van een nieuw CVA was significant hoger bij patiënten die 2 of 3 antihypertensiva namen, zelfs al was hun bloeddruk laag (<120 mmHg).

Barengo 2013(55)

In dit prospectief cohortonderzoek, werden 26113 patiënten, zowel normo- en hypertensieven zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekten, hartfalen of kanker tijdens de basismeting, gevolgd gedurende een mediaan van 16 jaar. Vergeleken met normotensieve (<140/<90 mmHg), onbehandelde patiënten, was er geen verschil van risico van **cardiovasculaire ziekte en totale mortaliteit** bij behandelde hypertensieve patiënten met een bereikte DB van <140/<90 mmHg. Er was een significant verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte en mortaliteit bij behandelde hypertensieven waarbij de systolische bloeddruk, de diastolische, of beide, niet onder controle waren (SBD >140 EN/OF DBD >90 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

NICE 2011 stelde als conclusie: "... dat de meeste klinische trials een bloeddrukstreefwaarde van <140/90 mmHg hadden aangenomen en dat er geen overtuigende evidentie was voor een lagere streefwaarde voor de medicamenteuze behandeling van hypertensie. Dat gezegd zijnde, de evidentie die specifiek de optimale bloeddrukstreefwaarden voor hypertensie onderzocht is ontoereikend en als gevolg kon de optimale streefwaarde niet duidelijk of met zekerheid worden gedefinieerd."

4.2.2 Cardiovasculaire risicofactoren

4.2.2.1 *Observationele gegevens: streefwaarden bij volwassenen met cardiovasculaire risicofactoren*

Reboldi 2014(51)

Deze post-hoc analyse van een RCT bij 1111 niet-diabetische, behandelde patiënten met hypertensie, die gestratificeerd zijn in patiënten met en zonder cardiovasculaire ziekte, beoordeelde strikte controle (SBD <130 mmHg) versus standaard controle (SBD <140 mmHg) voor een **composiet eindpunt van totale mortaliteit, cardiovasculaire en renale events**. Bij hypertensieve patiënten met cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting, was een SBD streefwaarde van <130 mmHg niet geassocieerd met een significante vermindering van het composiet eindpunt na 2 jaar follow-up, in tegenstelling tot bij patiënten zonder cardiovasculaire ziekte.

Weber, 2013(56)

Deze analyse van gegevens van een RCT bij 10705 hypertensiepatiënten met een hoog risico op cardiovasculaire events, en met 37.5 maanden follow-up, evalueerde het risico van cardiovasculaire events en mortaliteit bij verschillende bereikte bloeddrukwaarden. Een bereikte SBD van 130 tot <140 mmHg, vergeleken met >140 mmHg, was statistisch significant geassocieerd met een vermindering van **de primaire uitkomst (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA)** en alle secundaire uitkomsten (**cardiovasculaire mortaliteit, totale mortaliteit, totaal CVA, totaal MI, klinische coronaire events, >50% verhoging van het serum creatinine**). Een SBD van 120 tot <130 mmHg, vergeleken met 130-<140 mmHg, was niet significant geassocieerd met een verdere vermindering van het risico, behalve voor de renale eindpunten. Een zeer lage SBD (110 tot <120 mmHg), vergeleken met een SBD van 120 tot <130 mmHg, was significant geassocieerd met een vermeerdering van totale mortaliteit en klinische coronaire events.

Conclusie: Bij hypertensieve patiënten met hoog cardiovasculair risico, lijken systolische bloeddrukwaarden van zowel >140 mmHg als <120 mmHg geassocieerd met een verhoogd risico van morbiditeit en mortaliteit. Een systolische bloeddrukstreefwaarde van <130 mmHg lijkt niet geassocieerd met een duidelijk verdere daling van morbiditeit en mortaliteit, vergeleken met een streefwaarde van <140 mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

4.2.3 Ouderen

4.2.3.1 Streefwaarden bij ouderen ≥60 jaar

More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged ≥ 65 years			
Bibliography: BPLTTC 2008 (39)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CV events : stroke (non-fatal stroke or fatal), coronary heart disease (fatal or nonfatal including sudden death) and heart failure (causing death or resulting in admission to hospital).	190,605 (31studies)	RR 1.03 (95%CI 0.85 to 1.24) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 RCTs included were of low to high quality; the SR/MA itself was of moderate quality Consistency:ok Directness:ok Imprecision:-2 95%CI crosses both appreciable benefit and appreciable harm

Tabel 51

Blood pressure target <140mmHG versus > 140mmHg in elderly Japanese patients			
Bibliography: JATOS 2008(42)(a), VALISH trial 2010(43)(b)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4,320 (1study) 2y	a) RR 1.12 (95%CI 0.43 to 2.9) NS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency:ok Directness:Japanese? Imprecision: wide CI
Cerebrovascular disease, cardiac and vascular disease and renal failure	4,320 (1study) 2y	a) RR 1.0 (95%CI 0.74 to 1.33) NS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality:-1 Inadequate allocation concealment Consistency:ok Directness:Japanese? Imprecision:wide CI
Cardiovascular mortality, stroke, MI, unplanned CV hospitalization and renal dysfunction	3,260 (1 study) 3y	b) HR 0.89 (0.6 to 1.31) NS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality:-1 Inadequate allocation concealment and blinding Consistency: ok Directness: Japanese? Imprecision:wide CI

Tabel 52

BP target ≤140/90 mmHg versus BP target ≤150/90 in hypertensive patients older than 70 years.			
Bibliography: Wei 2013(57)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Mortality	724 (1 study)	<140: 51/363 (14.0%) <150: 87/361 (24.1%) SS p=0.001	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision: -1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval
Cardiovascular death	724 (1 study)	<140: 25/363 (6.9%) <150: 50/361 (13.9%) SS p=0.002	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision: -1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval
Stroke	724 (1 study)	<140: 21/363 (5.8%) <150: 36/361 (10.0%) SS p=0.036	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision: -1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval
Cardiovascular events	724 (1 study)	<140: 40/363 (11.0%) <150: 67/361 (18.6%) SS p= 0.004	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision: -1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval
Acute myocardial infarction	724 (1 study)	<140: 9/363 (2.5%) <150: 9/361 (2.5%) NS p= 0.991	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: Chinese population Imprecision:-1 unclear: no numerical values for risk; no confidence interval

Tabel 53

De BPLTTC 2008(39) systematische review en meta-analyse includeerde 31 RCT's met in total 190,606 deelnemers met hypertensie. Het was niet duidelijk of er ook onderliggend diabetes of nierlijden aanwezig was. Een striktere bloeddrukstreefwaarde werd vergeleken met een minder strikte streefwaarde, maar de precieze bloeddrukwaarden die daarmee overeenkwamen werden niet gespecificeerd. Een onderscheid werd gemaakt tussen deelnemers <65 jaar en deelnemers ≥65 jaar. De kwaliteit van deze SR/MA werd door NICE 2011 als matig (moderate) beoordeeld, vooral omdat de kwaliteit van de geïncludeerde studies varieerde van laag tot hoog.

Bij hypertensieve patiënten ≥65 jaar, met ongecompliceerde hypertensie, resulteerde een niet-gespecificeerde "striktere bloeddrukstreefwaarde" niet in een statistisch significant verschil van risico op **cardiovasculaire events** (een composiet van fatale en niet-fatale CVA, coronaire hartziekte en hartfalen), vergeleken met een niet-gespecificeerde "minder strikte bloeddrukstreefwaarde".

GRADE: VERY LOW quality of evidence

JNC-8 voerde een systematische review uit die verschillende streefwaarden bij primaire ongecompliceerde hypertensie evalueerde. 8 van de geïncludeerde RCT's werden uitgevoerd bij patiënten ≥ 60 jaar. Een van deze (HYVET) werd uitgevoerd bij patiënten ≥ 80 jaar. Deze studie zal besproken worden in het volgende hoofdstuk.

Van de 7 RCT's bij personen ≥ 60 jaar, randomiseerden 2 studies hun deelnemers naar verschillende streefwaarden.

De JATOS 2005(44) en 2008(42) –studie vergeleken een bloeddrukstreefwaarde van <140 mmHg met een streefwaarde van 140-160 mmHg bij 4320 oudere Japanse patiënten met hypertensie (leeftijd 65-85 jaar) met een systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg. De follow-up was respectievelijk 12 maanden en 2 jaar.

Er was geen significant verschil van **mortaliteit** en **morbiditeit** (cerebrovasculaire ziekte, cardiale en vasculaire ziekte en nierfalen) na 2 jaar, wanneer een SBD van <140 mmHg werd nagestreefd, in vergelijking met een streefwaarde van 140-160 mmHg bij oudere Japanse patiënten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De VALISH studie 2010(43) vergeleek strenge bloeddrukregeling (<140 mmHg) versus matige bloeddrukregeling (≥ 140 tot <150 mmHg) bij 3260 oudere Japanse patiënten (70-84 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie.

Na een mediane follow-up van 3 jaar, was er geen significant verschil tussen groepen van een composiet eindpunt van **cardiovasculaire events** (waaronder cardiovasculaire mortaliteit, CVA, myocardinfarct, ongeplande cardiovasculaire ziekenhuisopname en renale disfunctie)

GRADE: MODERATE quality of evidence

Van de 7 RCT's bij personen ≥ 60 jaar, evalueerden 5 behandeling versus geen behandeling bij een vaste bloeddrukstreefwaarde. Aangezien dit een zeer indirecte manier is om de meest geschikte streefwaarde te beoordelen, zullen wij deze RCT's slechts kort beschrijven zonder de uitkomsten apart te waarderen:

Syst-Eur 1997(21) vergeleek behandeling versus geen behandeling bij een streefwaarde van <150 mmHg bij 4695 ouderen, met een mediane follow-up van 2 jaar. Er was een significante vermindering van de primaire uitkomst in de behandelde groep.

SHEP 1991(16) vergeleek behandeling versus placebo bij 4736 ouderen, met een gemiddelde follow-up van 4.5 jaar. De streefwaarde voor personen met een SBD tijdens de basismeting van >180 mmHg, was <160 mmHg. Voor de personen met een SBD van 160-179 mmHg, was de streefwaarde een vermindering met ten minste 20 mmHg. Er was een significante vermindering van CVA-incidenten in de behandelde versus de onbehandelde groep in deze studie.

SCOPE 2003(58) vergeleek behandeling versus placebo bij 4664 ouderen, met een gemiddelde follow-up van 3.7 jaar. De streefwaarde werd niet expliciet vermeld, maar medicatietitratie begon bij een SBP >160 mmHg of DBD $>85-90$ mmHg. Er was geen statistisch significant verschil tussen behandeling en geen behandeling voor het primaire eindpunt: een composiet van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardinfarct.

STOP 1991(59) vergeleek behandeling versus placebo bij een streefwaarde van $<160/95$ mmHg bij 1627 ouderen, met een follow-up van 25 maanden. Er was een significante vermindering van het primair composiet eindpunt: CVA, myocardinfarct en andere cardiovasculaire mortaliteit.

Coope and Warrender 1986(60) vergeleek behandeling versus geen behandeling bij 884 ouderen, met een gemiddelde follow-up van 4.4 jaar. De streefwaarde werd niet expliciet vermeld, maar bijkomende therapie werd toegevoegd indien na 3 maanden de SBD >170 mmHg of de DBD >105 mmHg was. Er was een significante vermindering van CVA-incidenten bij behandelde versus onbehandelde patiënten, maar geen verschil van mortaliteit of coronaire aanvallen.

We vonden een bijkomende RCT van Wei 2013(61). In deze open-label RCT bij een relatief gezonde Chinese populatie van 724 hypertensieven ouder dan 70 jaar, werd een strikte streefwaarde (BD $\leq 140/90$ mmHg) vergeleken met een standaard streefwaarde ($\leq 150/90$ mmHg)

Bij een oudere Chinese populatie, resulteerde een streefwaarde van $\leq 140/90$ mmHg in een statistisch significante vermindering van **mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire events** en **CVA-incidenten**, vergeleken met een minder strikte streefwaarde van $\leq 150/90$ mmHg.
GRADE: LOW quality of evidence

Bij een oudere Chinese populatie, resulteerde een streefwaarde van $\leq 140/90$ mmHg niet in een statistisch significant verschil van **acuut myocardinfarct**, vergeleken met een minder strikte streefwaarde van $\leq 150/90$ mmHg.
GRADE: LOW quality of evidence

4.2.3.2 Streefwaarden bij ouderen ≥80 jaar

Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.			
Treatment target <150/80 mmHg.			
Bibliography: Beckett, 2008(29)(HYVET)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	3845 (1 study)	HR:0.79 (95%CI 0.65 to 0.95) SS In favour of treatment	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok
Stroke	3845 (1 study)	HR: 0.70 (95%CI 0.49 to 1.01) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok
Cardiovascular mortality	3845 (1 study)	HR: 0.77 (95%CI 0.60 to 1.01) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok
Stroke mortality	3845 (1 study)	HR: 0.61 (95%CI 0.38 to 0.99) SS In favour of treatment	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok
Serious adverse events	3845 (1 study)	Treatment: 358/1933 Placebo: 448/1912 P: 0.001 In favour of treatment	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency:-1 only one study Directness:-1 Relatively healthy population (no heart failure, dementia or nursing care) Imprecision: ok

Tabel 54

De HYVET-studie includeerde 3845 patiënten met een leeftijd ≥80 jaar, met een SBD die ≥160 mmHg bleef. (De inclusiecriteria voor diastolische bloeddruk zijn aangepast tijdens de recruitering, waarbij ook patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie werden toegelaten). Patiënten kregen indapamide of placebo en werden mediaan 1.8 jaar gevolgd, om een streefwaarde van SBD <150 mmHg en DBD <80 mmHg te bereiken.

Het primair eindpunt was **CVA (fataal en niet-fataal)**, waarbij geen statistisch significant verschil werd vastgesteld tussen de behandelde en de placebo-groep.

In deze studie was **totale mortaliteit** (wat een secundair eindpunt was) statistisch significant gedaald met de behandeling, vergeleken met placebo.

Informatie van een geprespecificeerde subgroepanalyse van de HYVET-studie (Beckett 2014(30)) suggereerde dat voor de leeftijd ≥ 85 jaar, vergeleken met ≥ 80 jaar, de baten van de behandeling op totale mortaliteit, hartfalen en cardiovasculaire events minder sterk zouden zijn. In verdere subgroepanalyses kon geen duidelijke relatie worden gezien tussen de initiële SBD (verdeeld in strata van 160-179; 170-179 en ≥ 180 mmHg) en uitkomsten. Een gebrek aan statistische power vermindert de betrouwbaarheid van deze resultaten.

Bloeddrukverlagende behandeling met een streefwaarde van $<150/80$ bij patiënten ≥ 80 jaar met ofwel systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde in een vermindering van **mortaliteit, mortaliteit door CVA, en ernstige ongewenste effecten**, in vergelijking met placebo.
GRADE: LOW quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling met een streefwaarde van $<150/80$ bij patiënten ≥ 80 jaar met ofwel systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil **CVA-incidenten** of **cardiovasculaire mortaliteit**, in vergelijking met placebo.
GRADE: LOW quality of evidence

4.2.3.3 Observationale gegevens: streefwaarden bij ouderen ≥ 80 jaar

Denardo 2010(45)

Deze geprespecificeerde subgroepanalyse van een RCT bij 22576 hypertensieve patiënten evalueerde de associatie tussen bereikte bloeddruk en het risico op een **composiet van totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, en niet-fataal CVA**, gestratificeerd in leeftijdsgroepen. Deze associatie volgde een J-curve. Het dieptepunt (“nadir-bloeddruk”), waarboven en waaronder het risico van het composiet eindpunt verhoogd was, was 140/70 mmHg bij ouderen ≥ 80 jaar. Deze SBD was hoger, en de DBD iets lager, vergeleken met de nadir-bloeddruk in jongere leeftijdsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

4.2.4 Diabetes mellitus type 2

4.2.4.1 Streefwaarden bij volwassenen met diabetes type 2

Lower targets (LT)(<130/85 mmHg) versus standard targets (ST) (<140-160/90-100 mmHg) in people with diabetes			
Bibliography: Cochrane Arguedas 2013(62) Including 5 RCTs: ABCD-2V 2006(63), ABCD-H 1998(64), ABCD-N 2002(65), ACCORD BP 2010(66), HOT 1998(67).			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4733 (1 study) 4.7y	SBP RR: 1.05 (95% (CI) 0.84 to 1.30) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: confidence interval includes a 25% increase
	2580 (4 studies) 1.9-5y	DBP RR: 0.73 (95% CI 0.53 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: Inadequate randomization, no blinding, subgroup analysis, early termination Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Cardiovascular mortality	4733 (1 study) 4.7y	SBP RR: 1.04 (95% CI 0.73 to 1.48) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
	2451 (3 studies) 3.8-5y	DBP RR: 0.73 (95% CI 0.53 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: Inadequate randomization, no blinding, subgroup analysis Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Myocardial infarction	4733 (1 study) 4.7y	SBP RR: 0.88 (95% CI 0.71 to 1.11) NS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
	2451 (3 studies) 3.8-5y	DBP RR: 0.95 (95% CI 0.64 to 1.40) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: Inadequate randomization, no blinding, subgroup analysis Consistency: ok Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
Stroke	4733 (1 study) 4.7y	SBP RR 0.58 (95% CI 0.39 to 0.88) SS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
	2451	DBP	⊕⊕⊕⊕ LOW

	(3 studies) 3.8-5y	RR: 0.67 (95%CI 0.42 to 1.05) NS	Study quality: Inadequate randomization, no blinding, subgroup analysis Consistency: ok Directness: ok Imprecision:
Congestive heart failure	4733 (1 study) 4.7y	SBP RR: 0.93 (95% CI 0.69 to 1.24) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
	950 (2 studies) 5y	DBP RR: 1.06 (95% CI 0.58 to 1.92) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: Inadequate randomization, no blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
End-stage renal disease	4733 (1 study) 4.7y	SBP RR: 1.02 (95% CI 0.71 to 1.46) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: CI includes both appreciable benefit and harm
Total serious adverse events (total serious morbidity and mortality)	4733 (1 study) 4.7y	SBP RR 1.01: (95% CI 0.91 to 1.13) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: Only one RCT Directness: ok Imprecision: ok
All other serious adverse events (excluding myocardial infarction, stroke, congestive heart failure and end-stage renal failure)	4733 (1 study) 4.7y	SBP RR 2.58 (95% CI 1.70 to 3.91) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 55

In deze Cochrane meta-analyse van 5 RCT's, werd een lagere BD streefwaarde (gedefinieerd als <130/85 mmHg) vergeleken met standard streefwaarden (gedefinieerd als <140-160/90-100 mmHg) bij personen met diabetes.

Uitkomsten voor systolische en diastolische streefwaarden werde apart berekend. Geïnccludeerde patiënten waren 40 tot 81 jaar oud. De follow-up in de studies varieerde van 1.9 tot 5 jaar. Maar één studie evalueerde systolische streefwaarden. De vier studies die diastolische streefwaarden evalueerden, kampten met ernstige methodologische problemen, zoals ontoereikende randomisatiemethoden en onvolledig rapporteren van uitkomsten, hetgeen ons vertrouwen in hun resultaten beperkt.

Drie andere meta-analyses (Bangalore 2011(68), Reboldi 2011(69), McBrien 2012(70)) hebben gelijkaardige vragen onderzocht, maar deze zijn niet gekozen voor dit document omdat zij ofwel de in de studie bereikte, eerder dan de nagestreefde bloeddruk hebben geëvalueerd(68), omdat ze SBD- met DBD- streefwaarden gegroepeerd hebben(70), of omdat streefwaarden die tegenwoordig als

hoog worden beschouwd (<150/85) in de “intensieve streefwaarde”-groep werden meegerekend(69). Toch toonden deze MA’s gelijkaardige resultaten als deze van de Cochrane MA.

De systematische review door JNC-8 includeerde daarenboven nog drie (oudere) studies (SHEP 1996(71), Syst-Eur 1999(72), UKPDS 1998(73)) die BD streefwaarden bij diabetespatiënten evalueerden. Zij evalueerden echter streefwaarden die tegenwoordig als te hoog zouden worden beschouwd (SBP <150 - <160 mmHg), en werden daarom niet in detail gerapporteerd in dit document.

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit**, vergeleken met een standaard SBD streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit**, vergeleken met een standaard DBD streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire mortaliteit**, vergeleken met een standaard SBD streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire mortaliteit**, vergeleken met een standaard DBD streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op **myocardinfarct**, vergeleken met een standaard SBD streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op **myocardinfarct**, vergeleken met een standaard DBD streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, verlaagt een lagere SBD streefwaarde (<130 mmHg) het risico op **CVA** op significante wijze, vergeleken met een standaard SBD streefwaarde (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op **CVA**, vergeleken met een standaard DBD streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op **congestief hartfalen**, vergeleken met een standaard SBD streefwaarde

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere DBD streefwaarde (<85 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op **congestief hartfalen**, vergeleken met een standaard DBD streefwaarde (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van risico op **terminaal nierfalen**, vergeleken met een standaard SBD streefwaarde (mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, resulteert een lagere SBD streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil van **totale ernstige ongewenste effecten (totale ernstige morbiditeit en mortaliteit)**, vergeleken met een standaard SBD streefwaarde

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met diabetes, verhoogt een lagere SBD streefwaarde (<130 mmHg) **alle andere ernstige ongewenste effecten** (uitgezonderd myocardinfarct, CVA, congestief hartfalen en terminaal nierfalen) op significante wijze, vergeleken met een standaard SBD streefwaarde

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.2.4.2 *Observationele gegevens: streefwaarden bij volwassenen met diabetes type 2*

Cooper-DeHoff 2010(74)

Deze post-hoc analyse van een RCT in een subgroup van 6400 patiënten met 16893 patiëntenjaren follow-up, evalueerde mortaliteit en cardiovasculaire events bij hypertensieve patiënten met diabetes en coronair lijden. Ze analyseerden de bereikte systolische bloeddruk en vergeleken *event rate* bij patiënten met strikte bloeddrukregeling (<130 mmHg), standaard bloeddrukregeling (130- <140 mmHg) en hypertensie die niet onder controle was (>140 mmHg). Bij patiënten met een bereikte SBD lager dan 130 mmHg, was er geen significante vermindering van een **composiet eindpunt van totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale CVA**, en een borderline niet-significante stijging van **totale mortaliteit**, die significant werd bij de analyse van de verlengde follow-up.

Vamos 2012(75)

Dit prospectief cohortonderzoek bij 126092 nieuw gediagnosticeerde type 2 diabeten en met een mediane follow-up van 3.5 jaar, vond geen verminderd risico van **totale mortaliteit** bij patiënten met een bereikte BD lager dan 130/80 mmHg, vergeleken met patiënten met “standaard controle” (SBD van 130 tot <140 mmHg en DBD 80 tot <85 mmHg). Een bloeddruk lager dan 120/75 mmHg was significant geassocieerd met een verhoogd risico van totale mortaliteit.

Sundstrom 2013(32))

Deze analyse van een retrospectief cohortonderzoek, in een eerstelijnssetting en met een mediane follow-up van 4.5 jaar, includeerde 34009 type 2 diabetici zonder cardiovasculaire ziekte tijdens de basismeting. Het risico op het ontwikkelen van events bij verschillende SBD- en DBD-waarden bij patiënten die al dan niet bloeddrukverlagende medicatie gebruikten, werd geëvalueerd. De associatie tussen het risico op events en de BD volgde een U-curve, zowel in behandelde als onbehandelde patiënten.

Bij type 2 diabetici die niet behandeld werd met bloeddrukverlagende medicatie, werd het laagste risico op het ontwikkelen van **cardiovasculaire events** gezien bij een BD van 135/76 mmHg, terwijl het laagste risico op **mortaliteit** werd gezien bij een BD van 142/78 mmHg. Vergeleken met een SBD van <130 mmHg, was een SBD van >160 mmHg geassocieerd met een significant hoger risico van cardiovasculaire events, maar niet van mortaliteit.

Bij type 2- diabetici die behandeld werden met bloeddrukverlagende medicatie, werd het laagste risico op het ontwikkelen van **cardiovasculaire events** gezien aan een BD van 139/74 mmHg, terwijl het laagste risico van **mortaliteit** werd geobserveerd aan een BD van 150/79 mmHg.

Conclusie:

Bij hypertensieve patiënten met diabetes type 2, lijkt een zeer strikte streefwaarde (SBD <130 mmHg) niet geassocieerd met een verdere daling van cardiovasculaire events of mortaliteit, vergeleken met een standard streefwaarde (SBD <140 mmHg). Een lage bloeddruk (SBD <120-<130 mmHg) lijkt wel geassocieerd met een verhoogd risico van mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

4.2.5 Chronisch nierlijden

4.2.5.1 Streefwaarden bij volwassenen met chronisch nierlijden

Strict blood pressure target versus standard blood pressure target			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1806 (4 studies) 2-5 y	RR=0.86 (0.68-1.09) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (>50% of participants are African Americans) Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	332 (2 studies)	RR=0.83 (0.54-1.26) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (fatal)	335 (1 study)	RR=1.01 (0.06-15.95) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (fatal)	632 (2 studies)	RR=1.09 (0.34-3.47) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1506 (3 studies)	RR=1.03 (0.77-1.38) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: -1 Directness: -1 (>70% of participants are African Americans) Imprecision: OK

Tabel 56

In deze meta-analyse werd een strikte bloeddrukregeling vergeleken met standaard bloeddrukregeling. Over het algemeen was de streefwaarde in studies van strikte regeling 10-15 mm Hg lager dan voor de controlegroepen met standaard behandeling, maar er was variatie tussen de studies voor de absolute streefwaarde qua bloeddruk. De specifieke antihypertensiva die gebruikt werden voor het bereiken van deze streefwaarden verschilden naargelang de studie. Weinig patiënten in de studies hadden diabetes.

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van de totale of cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van fataal myocardinfarct, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van fataal CVA, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van ESRD, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: LOW quality of evidence

4.2.5.2 Observationale gegevens: streefwaarden bij volwassenen met chronisch nierlijden

Kovesdy 2013(33)

Dit retrospectief cohortonderzoek beoordeelde klinische gegevens van 651749 veteranen met niet-dialyse-afhankelijke chronisch nierlijden gedurende een mediaan van 5.8 jaar. Het risico van totale mortaliteit werd beoordeeld bij verschillende combinaties van SBD en DBD. Er werd een associatie gezien met de vorm van een J-curve tussen SBD en DBD en **totale mortaliteit**, met een verhoogd risico boven en onder een bloeddruk van 130-149/70-89 mmHg.

Kovesdy 2014(77)

Dit retrospectief cohortonderzoek evalueerde de klinische gegevens van 77765 veteranen met niet-dialyse-afhankelijk chronisch nierlijden en systolische hypertensie die niet onder controle was, gedurende een mediaan van 6 jaar. Het risico van **totale mortaliteit** werd geëvalueerd voor een SBD <120 mmHg versus 120-139 mmHg. In deze patiënten, was een bereikte SBD <120 mmHg geassocieerd met een significante stijging van totale mortaliteit, vergeleken met een bereikte SBD van 120-139 mmHg.

Chiang 2014(34)

In dit prospectief observationeel onderzoek werden 2144 patiënten met chronisch nierlijden stadium 3-4 gevolgd gedurende een mediaan van 2.9 jaar. Het risico van **cardiovasculaire events, noodzaak tot niervervangende therapie** (dialyse of transplantatie) en **totale mortaliteit** bij verschillende SBD-waarden tijdens de basismeting (range: 96 tot >140 mmHg) werd beoordeeld. Een SBD van >140 mmHg bij de basismeting was geassocieerd met een verhoogd risico van noodzaak tot niervervangende therapie, maar niet van mortaliteit of cardiovasculaire events, wanneer de hele studipopulatie werd geanalyseerd. Bij patiënten behandeld met bloeddrukverlangende medicatie, was een zeer lage SBD (96-110 mmHg) geassocieerd met een significant verhoogd risico van cardiovasculaire events, en een hoge SBD (>140 mmHg) was geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculaire events en noodzaak tot niervervangende therapie, vergeleken met een SBD van 111-120 mmHg.

Conclusie:

Bij patiënten met chronisch nierlijden, lijkt een lage bloeddruk geassocieerd met een verhoogd risico van morbiditeit en mortaliteit, maar de definitie van een lage bloeddruk verschilt tussen studies (<110, <120, of <130 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

4.2.6 Coronair lijden

4.2.6.1 Observationale gegevens: streefwaarden bij volwassenen met coronair lijden

Maddox(78)

Dit prospectief cohortonderzoek bij 22430 hypertensieve patiënten met coronair lijden, en een gemiddelde follow-up van 1.8 jaar, evalueerde de associatie tussen systolische bloeddruktraject (opeenvolgende bloeddrukmetingen in de tijd) en een **composiet van totale mortaliteit, myocardinfarct of revascularisatieprocedures**. Patiënten werden onderverdeeld in een groep zonder diabetes of chronisch nierlijden tijdens de basismeting, en een groep met diabetes of chronisch nierlijden. Bloeddruktraject-categorieën werden gedefinieerd als “goed” (waarden rond 120 mmHg), “borderline” (waarden rond 130 mmHg), “verbeterd” (verhoogde SBD die verlaagde tot een normaal niveau tijdens de observatieperiode) en “slechte controle” (blijvend 140 mmHg of hoger (voor de groep zonder diabetes of nierlijden) of 130 mmHg of hoger (voor de groep met diabetes of nierlijden)). In beide groepen was er geen significante associatie tussen bloeddruktraject en de primaire uitkomst. Alleen in de cohort met diabetes of nierlijden, waren goede en bordeline geregelde bloeddruk geassocieerd met een significante vermindering van **myocardinfarct**, in vergelijking met slechte controle.

De drie volgende studies zijn post-hoc analyses van dezelfde open-label RCT (INVEST(79)), die een strategie gebaseerd op verapamil versus een strategy gebasserd op atenolol evalueerde bij hypertensieve patiënten ≥ 50 jaar met coronair lijden. In deze studie werd een bloeddrukstreefwaarde gebruikt van $<140/90$ mmHg voor de meeste patiënten, en een streefwaarde van $<130/85$ mmHg voor patiënten met diabetes of nierlijden.

Messerli 2006(80)

Deze post-hoc analyse van een RCT bij 22576 hypertensieve patiënten met coronair lijden die gevolgd werden gedurende 2.7 jaar, evalueerde de associatie tussen bereikte bloeddruk en een composiet van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Een associatie in de vorm van een J-curve werd geobserveerd tussen bloeddruk en de primaire uitkomst, met verhoogde *event rates* boven en onder het dieptepunt van 130/74 mmHg.

Bangalore 2014(81)

Deze post-hoc analyse van een RCT met 22308 patiëntenjaren follow-up, bij 8345 hypertensieve patiënten met coronair lijden, met een leeftijd ≥ 60 jaar, en met een SBD van >150 mmHg tijdens de basismeting, evalueerde de associatie tussen bereikte bloeddruk en totale mortaliteit, myocardinfarct en CVA. Vergeleken met een bereikte bloeddruk van <140 mmHg, was een bereikte bloeddruk van 140 tot <150 mmHg niet significant geassocieerd met een verhoging van het primair eindpunt: **een composiet van totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA**, noch met **totale mortaliteit** of **totaal myocardinfarct**. De hogere bloeddruk was echter wel geassocieerd met een significante stijging van **cardiovasculaire mortaliteit** en **totaal CVA**.

Winchester 2013(82)

Deze analyse die gegevens gebruikte van een RCT en mortaliteitsgegevens van diens verlengde follow-up, bij 16951 hypertensieve patiënten met coronair lijden en met een mediane follow-up van

8.37 jaar, evalueerde de associatie tussen bereikte systolische bloeddruk en **totale mortaliteit**. Vergeleken met een standaard bloeddrukregeling (SBD 130-139 mmHg), was strikte bloeddrukregeling (SBD <130 mmHg) niet geassocieerd met een significant verschil van totale mortaliteit. Een bereikte bloeddruk van ≥ 140 mmHg was echter wel op significante wijze geassocieerd met een toename van totale mortaliteit, vergeleken met een standaard bloeddrukregeling.

Conclusie

Bij hypertensieve patiënten met coronair lijden, was een bereikte bloeddruk van <140 mmHg geassocieerd met betere uitkomsten dan een bereikte bloeddruk van ≥ 140 mmHg. Er lijkt geen duidelijk bijkomend voordeel te zijn van een striktere bloeddrukregeling van <130 mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

4.2.7 Hartfalen

4.2.7.1 *Streefwaarden bij volwassenen met hartfalen*

Onze zoekstrategie bracht geen MA's, RCT's, of observationele gegevens op die voldeden aan onze inclusiecriteria.

4.2.8 Doorgemaakt CVA

4.2.8.1 Streefwaarde bij volwassenen met doorgemaakt CVA

Lower (<130 mmHg) versus higher (130-149 mmHg) blood pressure target in patients with recent lacunar stroke			
Bibliography: Benavente 2013 (SPS3)(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke	2706 (1 studies)	HR= 0.80 (95% CI 0.62 to 1.02) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: subgroup analysis, no blinding Consistency: only one study Directness: only lacunar strokes Imprecision: ok

Tabel 57

Dit is een open-label RCT bij 3020 patiënten met recente lacunaire CVA, en een gemiddelde leeftijd van 63 jaar, die gemiddeld gedurende 3.7 jaar werden gevolgd. Het effect van een hogere (130-149 mmHg) versus een lagere (<130 mmHg) streefwaarde op risico van CVA werd geëvalueerd. Deze RCT includeerde echter zowel normotensieve als hypertensieve patiënten. We kozen ervoor de resultaten van de geprespecificeerde subgroepanalyse met enkel de hypertensieve patiënten (2706 patiënten) te rapporteren. Dit resultaat was gelijkaardig aan dat van de hele studiepopulatie.

Bij hypertensieve patiënten met een doorgemaakte CVA, resulteert een lage streefwaarde (<130 mmHg) niet in een statistisch significant verschil in risico van **CVA**, vergeleken met een hogere streefwaarde van 130-149 mmHg.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.2.8.2 *Observationele gegevens: streefwaarden bij volwassenen met een voorgeschiedenis van CVA*

Arima(38)

Deze post-hoc analyse van een RCT evalueerde de gegevens van 6105 patiënten met een voorgeschiedenis van CVA, die gevolgd werden gedurende 3.9 jaar. Het risico op het ontwikkelen van events in personen met verschillende bereikte BD-waarden werd geanalyseerd. Numerieke resultaten voor de geselecteerde eindpunten werden in deze paper niet gerapporteerd.

De auteurs concludeerden: “De associatie tussen **CVA**-incidentie en bereikte follow-up SBD-waarde was continu, zonder evidentie van een J-curve bij bereikte follow-up SBD-waarden van 112 tot 168 mmHg. Resultaten van analyses gebaseerd op bereikte follow-up DBD toonden gelijkaardige patronen voor bereikte follow-up DBD-waarden van 72 tot 102 mmHg. Er was een sterke en continue relatie tussen bereikte follow-up BD-waarden en de uitkomst “**majeure vasculaire events**”.”

GRADE: LOW quality of evidence

4.3 Bloeddrukverlagende medicatie

4.3.1 Volwassenen met hypertensie, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren

4.3.1.1 Thiazide-diuretica versus placebo

Indapamide versus placebo in hypertension with or without additional risk factors			
Bibliography: NICE 2011(3); including HYVET 2008(29) and PATS 1995(84)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4774 (2 studies) 2 years	HR 0.85 (0.74 to 0.99) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: attrition was >20% in one trial and no data provided in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Coronary heart disease event	4774 (2 studies) 2 years	HR 0.53 (0.36 to 0.77) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: attrition was >20% in one trial and no data provided in the other trial Consistency:-1 Heterogeneity was 77%. This could be due to different populations. One trial recruited adults aged 80 years+ and the other trial recruited patients with a recent TIA or stroke Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	4774 (2 studies) 2 years	HR 0.72 (0.61 to 0.87) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: attrition was >20% in one trial and no data provided in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Cardiovascular event	4774 (2 studies) 2 years	HR 0.77 (0.64 to 0.93) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: attrition was >20% in one trial and no data provided in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not

cross the line of no effect but
crosses both appreciable benefit
or harm and non-appreciable
benefit or harm

Tabel 58

NICE 2011(3) voerde een systematische review en een meta-analyse uit om indapamide versus placebo te evalueren bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren. Zij vonden 2 RCT's: HYVET 2008(29), die 3845 patiënten ouder dan 80 jaar gedurende een gemiddelde van 2 jaar volgde, en die indapamide (vertraagde afgifte) 1.5 mg/dag met placebo vergeleek, en PATS 1995(84), die 3548 patiënten met een recente TIA of CVA gedurende een gemiddelde van 2.1 jaar volgde en indapamide 2.5 mg/dag met placebo vergeleek.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, verminderde indapamide op statistisch significante wijze **mortaliteit, CVA-incidenten en cardiovasculaire events**, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, verminderde indapamide op statistisch significante wijze **coronaire incidenten**, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chlortalidone versus placebo in hypertension with or without additional risk factors			
Bibliography: NICE 2011; including SHEP 1991(85),(86),(87),(16), SHEP-P(88),(89), VA-NHLBI(90)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1012 (3 studies) 4.1 to 4.9 years	HR 0.87 (0.73 to 1.04) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; No ITT analysis conducted on data in one study, attrition >20% in two studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Coronary heart disease events	1012 (3 studies) 4.1 to 4.9 years	HR 2.0 (0.86 to 4.67) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; No ITT analysis conducted on data in one study, attrition >20% in two studies Consistency: -1; Heterogeneity 59% Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Stroke	5287 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	HR 0.63 (0.49 to 0.80) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; attrition >20% in two studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Cardiovascular events	1012 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	HR 4.31 (0.27 to 68.84) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; No ITT analysis conducted on data in one study, attrition >20% in two studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Tabel 59

NICE 2011(3) voerde een systematische review en meta-analyse uit om chloortalidon versus placebo te evalueren bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren. 3 RCT's werden geïdentificeerd, waarvan 2 RCT's patiënten >60 jaar met geïsoleerde systolische hypertensie includeerden, een 1 RCT enkel patiënten <50 jaar met milde hypertensie includeerde. De follow-up varieerde van 4.1 tot 4.9 jaar.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon in statistisch significant verminderde **CVA-incidenten**, in vergelijking met placebo.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit** of **cardiovasculaire events**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon niet in een statistisch significant verschil van **coronaire hartziekte-incidenten**, in vergelijking met placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.2 Beta-blockers versus placebo

Beta-blockers versus placebo for hypertension			
Bibliography: Wiysonge 2012(91); includes IPPPSH 1985(92), MRC 1985(93), Coope 1986(60), MRCOA 1992(94)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR, 95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	0.99 [0.88, 1.11] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Coronary heart disease event	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	0.93 [0.81, 1.07] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Stroke	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	0.80 [0.66, 0.96] SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Cardiovascular mortality	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	0.93 [0.80, 1.09] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Cardiovascular disease	23613 (4 studies) 4 to 5.8 y	0.88 [0.79, 0.97] SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 ;unclear randomization, allocation concealment and blinding; attrition >20% in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Withdrawal due to adverse effects	23613 (4 studies)	3.38 (0.82 to 13.95) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 ;unclear

	4 to 5.8 y		randomization, allocation concealment and blinding Consistency: -1 inconsistent results across studies Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Withdrawal due to adverse effects: atenolol or propranolol	16372 (2 studies) 4.9 to 5.8 y	6.35 [3.94, 10.22] SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 ;unclear randomization and allocation; attrition >20% in one study concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 60

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse evalueerde beta-blokkers versus placebo bij patiënten met hypertensie met en zonder bijkomende risicofactoren. 4 RCT's werden geïnccludeerd, met patiënten van 35 tot 79 jaar en met een gemiddelde follow-up variërend van 4 tot 5.8 jaar. Eén RCT gebruikte oxprenolol, die niet in België beschikbaar is, in zijn vergelijking; twee gebruikten atenolol, en één gebruikte propranolol.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, verminderde behandeling met een beta-blokker **CVA** en **cardiovasculaire ziekte** op statistisch significante wijze, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, verhoogde behandeling met een beta-blokker (atenolol of propranolol) **terugtrekking uit de studie omwille van ongewenste effecten** op statistisch significante wijze, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met beta-blokkers niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, coronaire hartziekte, of cardiovasculaire mortaliteit**, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met beta-blokkers niet in een statistisch significant verschil van **terugtrekking uit de studie omwille van ongewenste effecten**, in vergelijking met placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.3 Calciumantagonisten versus placebo

Calcium channel blockers versus placebo for hypertension with or without additional risk factors			
Bibliography: Wright 2009(95), including Syst-Eur 1997(21)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR [95% CI])	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4695 (1 studies) 2 years	0.86 [0.68, 1.09] NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Stroke	4695 (1 studies) 2 years	0.58 [0.41, 0.84] SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Coronary heart disease	4695 (1 studies) 2 years	0.77 [0.55, 1.09] NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Heart failure	4695 (1 studies) 2 years	0.71 [0.45, 1.12] NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Cardiovascular events	4695 (1 studies) 2 years	0.71 [0.57, 0.87] SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: only one study Directness: -1; isolated systolic hypertension Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Tabel 61

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse vergeleek calciumantagonisten met placebo bij patiënten met hypertensie met en zonder bijkomende risicofactoren. Er werd slechts één RCT geïnccludeerd met deze vergelijking. Deze RCT includeerde relatief gezonde patiënten ouder dan 60 jaar, met geïsoleerde systolische hypertensie, en met een follow-up van 2 jaar. De calciumantagonist die in deze studie werd gebruikt was nitrendipine.

Het gebrek aan evidentie beperkt ons vertrouwen in deze resultaten.H

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met calciumantagonisten in een statistisch significante daling van **CVA-incidenten** en **cardiovasculaire events**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met calciumantagonisten niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit**, **coronaire hartziekte**, of **hartfalen**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.1.4 ACE-inhibitoren versus placebo

ACE-inhibitors versus placebo for hypertension with or without additional risk factors			
Bibliography: Wright 2009(95), including HOPE HYP2000(96), HYVET(29), UKPDS-39-1998(97)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR [95% CI]) SS	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	6002 (3 studies) 2.1 to 8.4 years	0.83 [0.72, 0.95] SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: unclear allocation in one RCT Consistency: ok Directness: -1; relatively high risk Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	6002 (3 studies) 2.1 to 8.4 years	0.65 [0.52, 0.82] SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: unclear allocation in one RCT Consistency: ok Directness: -1; relatively high risk Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Coronary heart disease	5145 (2 studies) 4.5 to 8.4 years	0.81 [0.70, 0.94] SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: unclear allocation in one RCT Consistency: ok Directness: -1; relatively high risk Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Cardiovascular events	5145 (2 studies) 4.5 to 8.4 years	0.76 [0.67, 0.85] SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: unclear allocation in one RCT Consistency: ok Directness: -1; relatively high risk Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Tabel 62

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse vergeleek behandeling met ACE-inhibitoren versus placebo bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren. Er werden 3 RCT's bij relatief hoogrisico-populaties geïnccludeerd (één RCT bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire events, één bij diabetici en één bij personen ouder dan 80 jaar). De follow-up varieerde van 2.1 tot 8.4 jaar.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met ACE-inhibitoren in een statistisch significante daling van **mortaliteit, CVA-incidenten, coronaire hartziekte**, en **cardiovasculaire events**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.1.5 Sartanen versus placebo

Angiotensin receptor blockers versus placebo in hypertension patients with or without additional risk factors			
Bibliography: Lithell 2003(58) SCOPE			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction = 10.9% (95% CI: -6.0 to 25.1) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Non-fatal stroke	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction = 27.8% (95% CI: 1.3 to 47.2) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction= 23.6% (95% CI: -0.7 to 42.1) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
New-onset diabetes mellitus	4964 (1 study) 3.7 years	Candesartan : 4.3% of patients Placebo: 5.3% of patients P = 0.09 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness:ok Imprecision: -1
Withdrawal due to severe adverse effects	4964 (1 study) 3.7 years	Candesartan group: 15% Placebo group: 17% P = 0.07 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: Directness: Imprecision: -1

Tabel 63

In deze dubbelblinde RCT werden 4964 oudere patiënten (70-89 jaar) met milde tot matige hypertensie (SBD <180 mmHg) behandeld met ofwel cardesartan of placebo.

Het gebrek aan evidentie beperkt ons vertrouwen in deze resultaten.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een sartan in een statistisch significante vermindering van **niet-fatale CVA-incidenten**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een sartan niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire events, totale CVA-incidenten, nieuwe gevallen van diabetes mellitus, of terugtrekking uit de studie omwille van ongewenste effecten**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.1.6 Chloortalidon versus hydrochloorthiazide

Onze zoekstrategie bracht geen MA's of RCT's op die deze vergelijking op een directe manier beoordeelde bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren.

We vonden één netwerkmeta-analyse (Roush 2012(98)) die een indirecte vergelijking maakt tussen chloortalidone en hydrochloorthiazide. In deze netwerk-MA was chloortalidon beter dan hydrochloorthiazide in de preventie van cardiovasculaire events.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.1.7 Diuretica versus beta-blokkers

Diuretics versus beta-blockers in hypertension patients with or without additional risk factors			
Bibliography: Wiysonge 2012(91), including Berglund 1981 (99), MRC 1985(93), HAPPY 1987(100), MRCOA 1992(94), VA COOP 1982(101)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR[95%CI])	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	18241 (5 studies) 1 to 10 years	1.04 [0.91, 1.19] In favour of diuretic NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: ok Directness: two studies 100% male Imprecision:ok
Coronary heart disease	18135 (4 studies) 1 to 5.8 years	1.12 [0.82, 1.54] In favour of diuretic NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: ok Directness: one study 100% male Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Stroke	18135 (4 studies) 1 to 5.8 years	1.17 [0.65, 2.09] In favour of diuretic NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: -1 heterogeneity $I^2=73\%$ Directness: one study 100% male Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Cardiovascular mortality	17452 (3 studies) 3.8 to 5.8 years	1.09 [0.90, 1.32] In favour of diuretic NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: ok Directness: one study 100% male Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Cardiovascular disease	18135 (4 studies) 1 to 5.8 years	1.13 [0.99, 1.28] In favour of diuretic NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: ok Directness: one study 100% male Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable

			harm or benefit
Withdrawal due to adverse effects	11566 (3 studies) 1 to 5.8 years	1.69 [0.95, 3.00] In favour of diuretic NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment; 2 studies with high risk of attrition bias Consistency: -1; heterogeneity: I ² =95% Directness:ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Tabel 64

Note: in this MA the comparison was “beta-blocker versus diuretic”. It is clarified whether a beta-blocker or a diuretic is favoured, even if the result was NS.

Wiysonge 2012{Wiysonge Charles, 2012 #686

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse vergeleek diuretica met beta-blokkers bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. 5 RCT's werden geïnccludeerd, met een follow-up die varieerde tussen 1 en 10 jaar. In twee van de RCT's werden alleen mannen geïnccludeerd. Er waren enkele methodologische problemen in alle studies, zoals onduidelijke randomisatie en onduidelijke afscherming van de toewijzing.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica, in vergelijking met beta-blokkers, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica, in vergelijking met beta-blokkers, niet in een statistisch significant verschil van **coronaire hartziekte, cardiovasculaire mortaliteit, of cardiovasculaire ziekte**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica, in vergelijking met beta-blokkers, niet in een statistisch significant verschil van **CVA of van terugtrekking uit de studie omwille van ongewenste effecten**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.8 Diuretica versus calciumantagonisten

Chlortalidone versus calcium channel blocker for hypertensive patients with or without additional risk factors			
Bibliography: NICE 2011(3), including ALLHAT 2002(102), SHELL 2003(103), VHAS 1998(104)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR (95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	26922 (3 studies) 2 to 4.9 years	1.03 (0.97 to 1.10) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1; Attrition was >20% in two trials. There was inadequate explanation of allocation concealment in one trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Coronary heart disease events	25040 (2 studies) 2 to 4.9 years	0.94 (0.88 to 1.0) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1; Attrition was >20% in two trials. There was inadequate explanation of allocation concealment in one trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Stroke	26922 (3 studies) 2 to 4.9 years	0.94 (0.83 to 1.06) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1; Attrition was >20% in two trials. There was inadequate explanation of allocation concealment in one trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI includes both no effect and appreciable benefit or harm
Cardiovascular events	23626 (1 study) 4.9 years	0.96 (0.91 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; Attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Heart failure	1882 (1 study) 32 months	0.83 (0.46 to 1.62) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1; Unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Myocardial infarction	1882 (1 study) 32 months	1.17 (0.54 to 2.53) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: Unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit

Tabel 65

NICE 2011(3) voerde een systematische review en meta-analyse uit, waarbij behandeling met chloortalidone versus calciumantagonisten werden beoordeeld bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. 3 RCT's werden in deze MA geïnccludeerd. De follow-up in deze RCT's varieerde van 2 tot 4.9 jaar. Eén RCT includeerde enkel patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidone, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, coronaire hartziekte, of cardiovasculaire events**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidone, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van **CVA**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidone, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van **hartfalen of myocardinfarct**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Hydrochlorothiazide versus calcium channel blocker for hypertensive patients with or without additional risk factors			
Bibliography: NICE 2011(3), Including Sareli 2001(105), MIDAS 1996(106), THAI 2005(107)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1492 (3 studies) 2-36 months	HR 1.18 (0.48 to 2.90) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1; None of the trials provide adequate information on allocation concealment. One of the trials had attrition >20% and ITT analysis was not conducted on the data in the other trial Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes no effect and appreciable benefit and appreciable harm
Coronary heart disease events	1292 (2 studies) 2-36 months	HR 0.77 (0.37 to 1.57) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1; None of the trials provide adequate information on allocation concealment. One of the trials had attrition >20% and ITT analysis was not conducted on the data in the other trial Consistency: ok Directness: ok

			Imprecision: -2; 95%CI includes no effect and appreciable benefit and appreciable harm
Stroke	883 (1 studies) 36 months	HR 1.99 (0.5 to 7.97) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1; Trial did not provide adequate information on allocation concealment and attrition > 20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes no effect and appreciable benefit and appreciable harm
Cardiovascular events	1292 (2 studies) 2-36 months	HR 1.8 (0.94 to 3.44) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1; Trial did not provide adequate information on allocation concealment and attrition > 20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95% CI includes both no effect and appreciable benefit or appreciable harm

Tabel 66

NICE 2011 (3) voerde een systematische review en een meta-analyse uit, waarbij behandeling met hydrochloorthiazide werd vergeleken met calciumantagonisten bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. Er werden 3 RCT's geïnccludeerd in deze MA. De follow-up in deze RCT's varieerden van slechts 2 maanden tot 3 jaar. Eén RCT includeerde enkel oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met hydrochloorthiazide, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire events**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met hydrochloorthiazide, in vergelijking met behandeling met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, coronaire hartziekte, of CVA**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.9 Diuretica versus ACE-inhibitoren

Chlortalidone versus ACE-inhibitors in hypertensive patients with or without additional risk factors			
Bibliography: NICE 2011(3), including ALLHAT 2002(102), ANBP2 2003(108)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR (95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	29695 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	1.00 (0.94 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1; Attrition >20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Coronary heart disease events	29695 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	0.97 (0.91 to 1.03) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: 1; Attrition >20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Stroke	29695 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	0.88 (0.79 to 0.98) SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: 1; Attrition >20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Cardiovascular events	29695 (2 studies) 4.1 to 4.9 years	0.91 (0.86 to 0.96) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: 1; Attrition >20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 67

NICE 2011 (3) voerde een systematische review en een meta-analyse uit, waarbij behandeling met chloortalidon versus ACE-inhibitoren beoordeeld werd bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. Twee RCT's met een follow-up van 4.1 tot 4.9 jaar werden in deze MA geïnccludeerd.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, vergeleken met behandeling met ACE-inhibitoren, in een statistisch significante vermindering van het risico van **CVA**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, vergeleken met behandeling met ACE-inhibitoren, in een statistisch significante vermindering van het risico van **cardiovasculaire events**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met chloortalidon, vergeleken met behandeling met ACE-inhibitoren, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit** of **coronaire hartziekte**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Hydrochlorothiazide versus ACE-inhibitor in hypertensive patients with or without additional risk factors			
Bibliography: NICE 2011(3), including Sareli 2001(105), PHYLLIS 2004(109)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Coronary heart disease events	507 (1 study) 2.6 years	3.02 (0.31 to 29.07) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; No information on allocation concealment and unclear on attrition Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes both no effect and appreciable benefit and appreciable harm
Stroke	507 (1 study) 2.6 years	3.90 (0.08 to 196.36) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; No information on allocation concealment and unclear on attrition Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes both no effect and appreciable benefit and appreciable harm
Cardiovascular events	507 (1 study) 2.6 years	3.90 (0.08 to 196.36) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; No information on allocation concealment and unclear on attrition Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI includes both no effect and appreciable benefit and appreciable harm

Tabel 68

NICE 2011 (3) voerde een systematische review en een meta-analyse uit, waarbij een behandeling met hydrochlorothiazide versus ACE-inhibitoren werd beoordeeld bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren. Twee RCT's met een follow-up van 2 maanden tot 2.6 jaar werden in de MA geïncorporeerd.

De studie met maar twee maanden follow-up (Sareli 2001(105)) rapporteerde enkel mortaliteit en was ook de enige studie die dat deed. We rapporteerden dit resultaat niet aangezien de follow-up te kort was. Er was maar één RCT met methodologische problemen die andere uitkomsten rapporteerde. Ons vertrouwen in die resultaten is daarom zeer beperkt.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met hydrochlorothiazide, in vergelijking met ACE-inhibitoren, niet in een statistisch significant verschil van **coronaire hartziekte, CVA-incidenten, of cardiovasculaire events**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.10 Diuretica versus sartanen

Onze zoekstrategie bracht voor deze vergelijking geen MA's of RCT's op die voldeden aan onze inclusiecriteria

4.3.1.11 Beta-blokkers versus ACE-inhibitoren

Beta-blockers versus ACE-inhibitors for hypertensive patients with or without additional risk factors.			
Bibliography: Wiysonge 2012(91), including AASK(110) and UKPDS-39(97)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular disease	1635 (2)	Acei vs Beta-blockers 0.81 [0.63, 1.04]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -2 (population with 100% CKD or 100% diabetes) Imprecision: -1

Tabel 69

In deze meta-analyse, werden studies die sartanen en ACE-inhibitoren met beta-blokkers vergeleken geïnccludeerd en gepoold. Er werd enkel een analyse voor het eindpunt “cardiovasculaire ziekte” uitgevoerd. Bij de twee studies met ACE-inhibitoren, hadden alle patiënten van de AASK-studie hypertensief nierlijden en hadden alle patiënten van de UKPDS-39-studie type 2 diabetes, hetgeen het moeilijk maakt de besluiten te extrapoleren naar de algemene populatie.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, in vergelijking met een behandeling met ACE-inhibitoren niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire ziekte**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.12 Beta-blokkers versus sartanen

Beta blockers versus angiotensin receptor blockers in hypertension patients			
Bibliography: Dahlöf/LIFE 2002(111) (reported by: Wiysonge 2012, NICE 2011, JNC-8 2014)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Composite (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke) and death	9193 (1) 4.8 years	HR: 0.87 (0.77-0.98) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1, all patients had LVH Imprecision: ok
Cardiovascular mortality	9193 (1) 4.8 years	HR: 0.89 (0.73-1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Stroke	9193 (1) 4.8 years	HR: 0.75 (0.63-0.89) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Myocardial Infarction	9193 (1) 4.8 years	HR: 1.07 (0.88-1.31) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Total mortality	9193 (1) 4.8 years	HR: 0.90 (0.78-1.03) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Heart failure (with hospital admission)	9193 (1) 4.8 years	HR: 1.16 (0.92-1.45) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
New onset diabetes	9193 (1) 4.8 years	HR: 0.75 (0.63-0.88) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 70

Deze RCT rapporteert de LIFE-studie, die een sartan (losartan) vergeleek met een beta-blokker (atenolol) bij hypertensieve patiënten met bevestigde linker ventrikel hypertrofie. De studie is goed van kwaliteit en is gesponsord door de industrie.

Bij een hypertensieve populatie met en zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met sartanen, vergeleken met een behandeling met beta-blokkers in een statistisch significante vermindering van **CVA-incidenten**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij een hypertensieve populatie met en zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met sartanen, vergeleken met een behandeling met beta-blokkers in een statistisch significante vermindering van **nieuwe gevallen van diabetes**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij een hypertensieve populatie met en zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met sartanen, vergeleken met een behandeling met beta-blokkers in een statistisch significante vermindering van een **composiet eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, en CVA**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij een hypertensieve populatie met en zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met sartanen, vergeleken met een behandeling met beta-blokkers, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, totale mortaliteit of hartfalen**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.3.1.13 Beta-blokkers versus calciumantagonisten

Beta-blockers versus calcium channel blockers in hypertensive patients with and without additional risk factors			
Bibliography: Wiysonge 2012(91), including: AASK 2002(110), ELSA 2002(112), INVEST 2003(113), ASCOT 2005(114)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total mortality	44825 (4)	RR: 1.07 [1.00, 1.14] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
CHD	44167 (3)	RR: 1.05 [0.96, 1.15] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
Stroke	44167 (3)	RR: 1.24 [1.11, 1.40] SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
Cardiovascular mortality	44825 (4)	RR: 1.15 [0.92, 1.46] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
Cardiovascular disease	19915 (2)	RR: 1.18 [1.08, 1.29] SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1, the study that contributes more weight to the pooled risk ratio has a high risk of bias (open treatment) Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok
Withdrawal due to adverse effects	11591 (2)	RR: 1.20 [0.71, 2.04] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for diverse population selection criteria Imprecision: ok

Tabel 71

In deze meta-analyse werden RCT's die beta-blokkers vergeleken met calciumantagonisten gepoold. De studies waren van goede kwaliteit, maar de twee grootste hadden blindeerden hun behandeling niet. De twee kleinere studies recruteerden jongere personen. De selectiecriteria van de studiepopulaties waren divers maar in het algemeen werd een hoog-risico populatie geselecteerd (met bijvoorbeeld coronaire hartziekte of meerdere risicofactoren).

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomene risicofactoren, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, niet in een statistisch significant verschil van **totale mortaliteit**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomene risicofactoren, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, niet in een statistisch significant verschil van **coronaire hartziekte**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomene risicofactoren, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, in een statistisch significante vermeerdering van **CVA**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomene risicofactoren, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire mortaliteit**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomene risicofactoren, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, in een statistisch significante vermeerdering van **cardiovasculaire ziekte**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomene risicofactoren, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, vergeleken met een behandeling met calciumantagonisten, niet in een statistisch significant verschil van **terugtrekking uit de studie omwille van ongewenste effecten**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.3.1.14 ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten

Ace inhibitors versus CCB			
Bibliography: NICE 2001(3), including ALLHAT 2002(102), JMIC 2004(115), STOP-H2 1999(116)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	23625 (3)	1.04 [0.98 – 1.11] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, 2/3 open label Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Myocardial Infarction	23619 (3)	0.94 [0.74 – 1.19] NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, 2/3 open label Consistency: -1, I ² : 69% Directness: ok Imprecision: ok
Stroke	23619 (3)	1.15 [1.03 – 1.27] SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, 2/3 open label Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Heart failure	23619 (3)	0.85 [0.78 – 0.93] SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, 2/3 open label Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
New onset diabetes	15501 (2)	0.85 [0.76 – 0.94] SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, one study open label Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 72

Nice 2011 vergeleek 3 studies in een meta-analyse om het effect te beoordelen van ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten, bij patiënten met hypertensie met en zonder bijkomende risicofactoren. Twee van de drie geïncludeerde studies werkten met een open-label, geblindeerd eindpunt (PROBE)-design. De grootste studie verklaarde dat deze dubbelblind was maar gaf geen details over het blinderen. Alle geselecteerde populaties waren ouder dan 55 jaar.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit**, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren niet in een statistisch significant verschil van **myocardinfarct**, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren in een statistisch significante vermeerdering van **CVA-incidenten**, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren in een statistisch significante daling van **hartfalen**, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren in een statistisch significante daling van **nieuwe gevallen van diabetes**, vergeleken met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.3.1.15 Sartanen versus calciumantagonisten

In JNC-8 2014(8) en NICE 2011(3), werden in totaal drie studies gevonden die sartanen met calciumantagonisten vergeleken, maar ze werden niet in een meta-analyse geïnccludeerd. Alle patiënten waren hoog-risico, met cardiovasculaire risicofactoren of een voorgeschiedenis van events.

Twee van de studies rapporteerden een statistisch significante vermindering van **nieuwe gevallen van diabetes** met sartanen(CASE-J 2008(117), VALUE 2004(118)).Eén studie (MOSES 2005(119)) rapporteerde een statistisch significant verschil, met minder **fatale en niet-fatale cardiovasculaire events**, en minder events voor het primaire composiet eindpunt, met sartanen. De andere studie (VALUE 2004(118)) rapporteerde een statistisch significante vermeerdering van **fatale en niet-fatale myocardiinfarcten**.

Deze resultaten komen echter van individuele studies en niet uit een meta-analyse. Hierdoor kunnen we niet weten of het effect zou blijven wanneer de resultaten zouden worden gepoold, en kunnen we de kwaliteit van de evidentie niet beoordelen.

4.3.1.16 ACE-inhibitoren versus sartanen bij patiënten zonder comorbiditeit

Angiotensin converting enzyme inhibitor versus angiotensin receptor blocker			
Bibliography: Nice 2011(3), including: ONTARGET 2008(120), CORDIB 2009(121)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	20978 (2) 56 months	HR 0.98 (0.9 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
MI (fatal and non-fatal)	20978 (2) 56 months	HR 1.07 (0.94 to 1.22) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
Stroke (fatal and non-fatal)	20978 (2) 56 months	HR 0.92 (0.8 to 1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
Coronary revascularisation	17118 (1) 56 months	HR 1.02 (0.95 to 1.1) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
New onset diabetes	17118 (1) 56 months	HR 1.12 (0.97 to 1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
Heart failure	17118 (1) 56 months	HR 1.05 (0.93 to 1.19) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
Study drug withdrawal	17118 (1) 56 months	HR 0.87 (0.81 to 0.92) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1, Patients who entered the trial had already been 'filtered' at run-in to exclude those with poor compliance or who did not perform well

Imprecision: -1, 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Tabel 73

In deze meta-analyse, gebruikte NICE 2011(3) twee studies, ONTARGET 2008(120), en CORD IB 2009(121) die het gebruik van een ACE-inhibitor vergeleken met een sartaan. De ONTARGET-studie werd niet door JNC-8 geselecteerd omdat niet alle patiënten hypertensief waren (ongeveer 70%). NICE koos ervoor deze studie wel te includeren, en vergeleek het met CORD-IB 2009. De resultaten waren gelijkaardig bij beide studies. Het is moeilijk om meer informatie over de CORD-IB-studie te verschaffen aangezien de publicatie in het Tsjechisch was, en we geen toegang hadden tot een vertaling.

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit**.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van **myocardinfarct**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van **CVA-incidenten**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van **coronaire revascularisatie**.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van **nieuwe gevallen van diabetes**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, niet in een statistisch significant verschil van **hartfalen**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met een behandeling met sartanen, in een statistisch significante vermindering van **terugtrekking uit de studie**.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.1.17 Calciumantagonisten+ diuretica versus diuretica+ placebo

Diuretics + calcium channel blocker (felodipine) versus Diuretic plus placebo			
Bibliography: FEVER 2005 (122)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All cause death	9800 (1) 40 months	HR: 0.69 (0.54 – 0.89) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
Cardiovascular death	9800 (1) 40 months	HR: 0.67 (0.48-0.91) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
All cardiovascular events	9800 (1) 40 months	HR: 0.73 (0.61 – 0.86) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
All cardiac events	9800 (1) 40 months	HR:0.65 (0.47-0.89) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
Coronary events	9800 (1) 40 months	HR: 0.68 (0.49 – 0.92) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
Heart Failure	9800 (1) 40 months	HR: 0.70 (0.37-1.30) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: -1 for large CI, includes both no effect and sizeable benefit and harm
Stroke (fatal and non-fatal)	9800 (1) 40 months	HR: 0.73 (0.60-0.89) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
Fatal Stroke	9800 (1) 40 months	HR: 0.72 (0.45–1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
Non-fatal stroke	9800	HR: 0.74 (0.59 – 0.91)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE

	(1) 40 months	SS	Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: ok
Renal failure	9800 (1) 40 months	HR: 1.38 (0.54-3.52) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: -1 for large CI
New onset diabetes	9800 (1) 40 months	HR:1.20 (0.76-1.90) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok, but population with previous CV event Imprecision: -1 for large CI

Tabel 74

We vonden slechts één dubbelblinde RCT die een diureticum en een calciumantagonist met een diureticum en een placebo vergeleek. De studie werd uitgevoerd bij 9800 hypertensieve Chinese patiënten (gemiddelde leeftijd >60 jaar) met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire event. De studie was van een goede kwaliteit.

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica en een calciumantagonist, vergeleken met een behandeling met diuretica en een placebo, in een statistisch significante vermindering van **totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire events, cardiale events, coronaire events, totale CVA, en niet-fataal CVA.**

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met diuretica en een calciumantagonist, vergeleken met een behandeling met diuretica en een placebo, niet in een statistisch significant verschil van **hartfalen, fataal CVA, nierfalen en nieuwe gevallen van diabetes.**

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.1.18 *Calcium antagonist+ sartaan versus calcium antagonist + beta-blokker versus calcium antagonist + diuretica*

Calcium channel blockers plus angiotensin receptor blockers versus calcium channel blockers plus beta-blockers versus calcium channel blockers plus diuretics in hypertension patients with and without additional risk factors			
Bibliography: COPE 2011(123); subgroup analysis Ogihara 2012(124)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	3501 (1) 3.6 years	CCB+BB vs CCB+ARB: HR: 0.95 (0.54-1.67) NS ----- CCB+ARB vs CCB+TD: HR: 1.07 (0.61-1.89) NS ----- CCB+BB vs CCB +TD: HR: 1.02 (0.57 – 1.82) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
New onset diabetes	3501 (1) 3.6 years	CCB+BB vs CCB+ARB: HR: 1.85(1.08-3.16) SS ----- CCB+ARB vs CCB+TD: 0.64 (0.37 – 1.11) NS ----- CCB+BB vs CCB +TD: 1.18 (0.74 – 1.90) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Fatal and non-fatal stroke in subgroup ≥65y	1533 (1) 3.6 years	CCB+BB vs CCB+ARB: 1.79 (0.80-4.01) ----- CCB+ARB vs CCB+TD: 1.53 (0.55 – 4.31) ----- CCB+BB vs CCB +TD: 2.74 (1.08 – 6.96) SS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1, open label, subgroup analysis Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, large CI
All-cause mortality in subgroup ≥65y	1533 (1) 3.6 y	CCB+BB vs CCB+ARB: 0.99 (0.54-1.82) ----- CCB+ARB vs CCB+TD: 1.36 (0.69-2.65) ----- CCB+BB vs CCB +TD: 1.34 (0.69-2.60)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1, open label, subgroup analysis Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, large CI
New-onset diabetes	1533 (1) 3.6y	CCB+BB vs CCB+ARB: 2.47 (1.03 – 5.91) SS ----- CCB+ARB vs CCB+TD: 0.47 (0.19-1.15) ----- CCB+BB vs CCB +TD: 1.16 (0.58-2.29)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1, open label, subgroup analysis Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, large CI

Tabel 75

De twee studies die de evidentie aanleveren zijn de originele trial (COPE 2011) en een pregespecificeerde subgroepanalyse (Ogihara 2012). De studie was open-label met een geblindeerd eindpunt. Een voorgeschiedenis van myocardinfarct of cardiovasculaire interventie waren exclusiecriteria.

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een beta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een beta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, in een statistisch significante vermeerdering van **nieuwe gevallen van diabetes**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een beta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, niet in een statistisch significant verschil van **fataal en niet-fataal CVA of mortaliteit**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een beta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, in een statistisch significante vermeerdering van **nieuwe gevallen van diabetes**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit of nieuwe gevallen van diabetes**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een sartaan, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van **fataal en niet-fataal CVA, mortaliteit, of nieuwe gevallen van diabetes**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een beta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit of nieuwe gevallen van diabetes**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een beta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, in een statistisch significante vermeerdering van **fatale en niet-fatale CVA-incidenten**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten ouder dan 65 jaar, met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist en een beta-blokker, vergeleken met een behandeling met een calciumantagonist en een thiazide-diureticum, niet in een statistisch significant verschil vermeerdering van **mortaliteit of nieuwe gevallen van diabetes**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.19 ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension			
Bibliography: ACCOMPLISH 2008 (125)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of cv events and death from cv causes (PO)	11506 (1) 36 months	HR: 0.80 (0.72-0.90) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1; 95% confidence interval includes both 1) appreciable benefit or harm and 2) non-appreciable benefit or harm
Death from CV causes	11506 (1) 36 months	HR: 0.80 (0.62 – 1.03) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm
Fatal and non-fatal MI	11506 (1) 36 months	HR: 0.78 (0.62 – 0.99) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) appreciable benefit or harm and 2) non-appreciable benefit or harm
Fatal and non-fatal stroke	11506 (1) 36 months	HR: 0.84 (0.65 – 1.08)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm

Tabel 76

In deze RCT werden 11506 hypertensieve patiënten ouder dan 55 jaar, met een relatief hoog cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar een behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist of een ACE-inhibitor plus een diureticum (hydrochloorthiazide) en gedurende 36 maanden gevolgd. Alle patiënten moesten minstens symptomen hebben van orgaanschade door hypertensie, of een cardiovasculaire ziekte.

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van het **primair composiet eindpunt (cardiovasculaire events en mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken)**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van **fataal en niet-fataal myocardinfarct**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met of zonder bijkomende risicofactoren, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van **fataal en niet-fataal CVA**.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.1.20 Resistente hypertensie

Onze zoekstrategie vond geen MA's of RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

4.3.2 Ouderen >60 jaar

4.3.2.1 Thiazide-diuretica versus placebo

Thiazide diuretic versus placebo in elderly hypertension patients			
Bibliography: SHEP 1991(126)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4736 (1 study) 4.5 years	0.87 (0.73, 1.05) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Coronary heart disease events	4736 (1 study) 4.5 years	0.75 CI (0.60, 0.94) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	4736 (1 study) 4.5 years	0.64 (0.50, 0.82) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Heart failure	4736 (1 study) 4.5 years	0.51 (0.37, 0.71) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; attrition>20% Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 77

Deze RCT die 4736 ouderen (≥ 60 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie includeerde, vergeleek behandeling met een thiazide-diureticum (chloortalidon) met placebo. De gemiddelde follow-up was 4.5 jaar?

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een thiazide in een statistisch significante afname van **CVA** en **hartfalen**, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een thiazide in een statistisch significante afname van **coronaire hartziekte-incidenten**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een thiazide niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Thiazide diuretic versus placebo in elderly hypertension patients			
Bibliography: HYVET 2008(29)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	3845 (1 study) 1.8 years	0.79 (0.65 to 0.95) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	3845 (1 study) 1.8 years	0.70 (0.49 to 1.01) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Cardiovascular death	3845 (1 study) 1.8 years	0.77 (0.60 to 1.01) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Stroke mortality	3845 (1 study) 1.8 years	0.61 (0.38 to 0.99) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Serious adverse events	3845 (1 study) 1.8 years	indapamide: 358/1933 placebo: 448/1912 P: 0.001 in favour of indapamide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; attrition>20%, allocation concealment unclear Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; no CI

Tabel 78

Deze RCT die 3845 hoogbejaarde (≥80 jaar) patiënten met hypertensie includeerde, vergeleek behandeling met een thiazidediuretic (indapamide) met placebo. De gemiddelde follow-up was 1.8 jaar.

Bij oudere patiënten met hypertensie, resulteerde behandeling met een thiazide-diureticum in een statistisch significante afname van mortaliteit, mortaliteit door CVA, en ernstige ongewenste effecten, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij oudere patiënten met hypertensie, resulteerde behandeling met een thiazide-diureticum niet in een statistisch significant verschil van **CVA**, of van **cardiovasculaire mortaliteit**, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.2.2 Beta-blokkers versus placebo

Beta-blocker versus placebo for hypertension in the elderly			
Bibliography: Coope-Warrender 1986(60)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (Rate of treatment/rate of control (95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	884 (1 study) 4.4 years	0.97 (0.70 to 1.42) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; no placebo Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Coronary attacks	884 (1 study) 4.4 years	1.03 (0.63, 1.63) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; no placebo Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Stroke	884 (1 study) 4.4 years	0.58 (0.35, 0.96) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; no placebo Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Tabel 79

In deze RCT bij 884 oudere (60-79 jaar) hypertensieve patiënten, werd behandeling met een beta-blokker vergeleken met geen behandeling. De follow-up was 4.4 jaar.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een beta-blokker, vergeleken met geen behandeling, in een statistisch significante afname van CVA-incidenten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een beta-blokker, vergeleken met geen behandeling, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit** of **coronaire aanvallen**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Beta-blocker versus placebo for hypertension in the elderly			
Bibliography: STOP 1991(59)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1627 (1 study) 25 months	0.57 (0.37 to 0.87) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Stroke	1627 (1 study) 25 months	0.53 (0.33, 0.86) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Myocardial infarction	1627 (1 study) 25 months	0.87 (0.49,1.56) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Stroke, myocardial infarction, other cardiovascular death (composite)	1627 (1 study) 25 months	0.60 (0.43, 0.85) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 80

In deze RCT bij 1627 oudere (70 tot 84 jaar) hypertensieve patiënten, werd behandeling met een beta-blokker vergeleken met placebo. De follow-up was 4.4 jaar.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een beta-blokker, vergeleken met placebo, in een statistisch significante afname van **mortaliteit, CVA, en een composiet eindpunt van CVA, myocardinfarct, en cardiovasculaire mortaliteit.**

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een beta-blokker, vergeleken met placebo, niet in een statistisch significant verschil van **myocardinfarct.**

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.2.3 Calciumantagonisten versus placebo

Calcium channel blockers versus placebo in elderly hypertension patients			
Bibliography: Syst-Eur 1997(21)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4695 (1 study) 2 years	0.86 CI (0.67, 1.10) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; unclear allocation concealment Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Fatal and non-fatal cardiac endpoints	4695 (1 study) 2 years	0.71 CI (0.54, 0.95) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; unclear allocation concealment Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	4695 (1 study) 2 years	0.59 CI (0.38, 0.79) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; unclear allocation concealment Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
Heart failure	4695 (1 study) 2 years	Rate per 1000 py: 29% ↓ in txt group CI (-53, 10) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; unclear allocation concealment Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Tabel 81

Deze RCT bij 4695 ouderen (>60 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie, werd een calciumantagonist vergeleken met placebo. De mediane follow-up was 24 maanden.

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met placebo, in een statistisch significante afname van **CVA-incidenten**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met placebo, in een statistisch significante afname van **cardiale eindpunten**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie, resulteerde behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met placebo, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit** of **hartfalen**.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.2.4 Sartanen versus placebo

Angiotensin receptor blockers versus placebo in elderly hypertension patients			
Bibliography: Lithell 2003(58)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction = 10.9% (95% CI: -6.0 to 25.1) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Non-fatal stroke	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction = 27.8% (95% CI: 1.3 to 47.2) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	4964 (1 study) 3.7 years	Risk Reduction= 23.6% (95% CI: -0.7 to 42.1) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
New-onset diabetes mellitus	4964 (1 study) 3.7 years	Candesartan : 4.3% of patients Placebo: 5.3% of patients P = 0.09 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: only one study Directness:ok Imprecision: -1
Withdrawal due to severe adverse effects	4964 (1 study) 3.7 years	Candesartan group: 15% Placebo group: 17% P = 0.07 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; Unclear blinding, no ITT, industry-sponsored Consistency: Directness: Imprecision: -1

Tabel 82

In deze dubbelblinde RCT, werden 4964 ouderen (70-89 jaar) met milde tot matige hypertensie (SBD <180 mmHg) behandeld met ofwel candesartan of placebo, en gedurende 3.7 jaar gevolgd.

Het gebrek aan evidentie beperkt ons vertrouwen in deze resultaten.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan, vergeleken met placebo, in een statistisch significante afname van **niet-fataal CVA**

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartaan, vergeleken met placebo, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire events, totaal CVA, nieuwe gevallen van diabetes mellitus, of terugtrekking uit de studie omwille van ongewenste effecten.**

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.2.5 ACE-inhibitoren versus diuretica

Diuretic (hydrochlorothiazide) versus ACE-inhibitor in elderly hypertensive patients.			
Bibliography: ANBP2(108)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	6,083 (1 study) 4.1 years	0.90 (0.75, 1.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
All cardiovascular events or all-cause mortality (composite)	6,083 (1 study) 4.1 years	0.89 (0.79, 1.00) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
Myocardial infarction	6,083 (1 study) 4.1 years	0.68 (0.47, 0.98) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Stroke	6,083 (1 study) 4.1 years	1.02 (0.78, 1.33) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Heart failure	6,083 (1 study) 4.1 years	0.85 (0.62, 1.18) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Tabel 83

Deze open-label RCT bij 6083 ouderen (65-84 jaar) met hypertensie vergeleek behandeling met een hydrochoorthiazide-diureticum met behandeling met een ACE-inhibitor. De mediane follow-up was 4.1 jaar.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een hydrochlorothiazide-diureticum, vergeleken met een ACE-inhibitor, in een statistisch significante afname van **myocardinfarcten**.
GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een hydrochlorothiazide-diureticum, vergeleken met een ACE-inhibitor, niet in een statistisch significant verschil van **een composiet eindpunt van alle cardiovasculaire events en totale mortaliteit.**

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een hydrochlorothiazide-diureticum, vergeleken met een ACE-inhibitor, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, CVA, of hartfalen.**

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.2.6 Sartanen versus ACE-inhibitoren

De ONTARGET-studie 2008(127), zie ook 4.3.4.3 in het lange Engelstalige document, was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor met een sartaan en met een combinatie van beide vergeleek bij 25620 patiënten met vasculaire ziekte of diabetes met hoog risico en zonder hartfalen, met een mediane follow-up van 56 maanden.

Het primair eindpunt was een **composiet van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, myocardinfarct, CVA, of hospitalisatie voor hartfalen.**

Er was geen statistisch significant verschil van risico op het ontwikkelen van dit primair eindpunt met een ACE-inhibitor versus een sartaan.

Er was een statistisch significante toename van het **totaal aantal stopzettingen**, en van **hoest**, met een ACE-inhibitor, in vergelijking met een sartaan.

Er was een statistisch significante afname van **hypotensieve symptomen**, met een ACE-inhibitor, in vergelijking met een sartaan.

In de subgroepanalyse volgens systolische bloeddruk, toonden de deelnemers met hypertensie geen statistisch significant verschil van risico voor de primaire uitkomst.

4.3.2.7 ACE-inhibitoren + calciumantagonisten versus ACE-inhibitoren + diuretica

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥ 65			
Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)(125)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events and cardiovascular mortality (composite)	7640 (1 study) 36 months	HR: 0.81 (0.71 – 0.92) SS	$\oplus\ominus\ominus\ominus$ VERY LOW Study quality: -2; subgroup analysis, unclear randomization, unblinded investigators Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Tabel 84

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥ 70			
Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)(125)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events and cardiovascular mortality (composite)	4703 (1 study) 36 months	HR: 0.79 (0.67 – 0.93) SS	$\oplus\ominus\ominus\ominus$ VERY LOW Study quality: -2; subgroup analysis, unclear randomization, unblinded investigators Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Tabel 85

In deze RCT werden 11506 hypertensieve patiënten ouder dan 55 jaar, met een relatief hoog cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar een behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist of naar een ACE-inhibitor plus een diureticum (hydrochloorthiazide), en gedurende 36 maanden gevolgd. Er waren twee subgroepanalyses bij ouderen; een bij alle deelnemers ouder dan 65 jaar, en een bij alle deelnemers ouder dan 70 jaar. Aangezien het gaat om een subgroepanalyse van één enkele studie, is ons vertrouwen in deze resultaten beperkt.

Bij ouderen (>60 jaar) met hypertensie, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante daling van een **composiet eindpunt van cardiovasculaire events en cardiovasculaire mortaliteit**.

GRADE: *VERY LOW quality of evidence*

4.3.2.8 Sartanen + calciumantagonisten versus sartanen + diuretica

Angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker versus angiotensin receptor blocker plus diuretic in elderly patients			
Bibliography: Ogihara 2014(128), Saruta 2015(129)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.83 (95% CI: 0.59 to 1.15) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Cardiovascular events	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.83 (95% CI: 0.65 to 1.07) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Cardiovascular mortality	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.70 (95% CI: 0.34 to 1.43) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or and appreciable benefit
Non-fatal stroke	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.95 (95% CI: 0.66 to 1.35) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or and appreciable benefit
Non-fatal myocardial infarction	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	HR: 0.55 (95 CI: 0.24 to 1.24) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or and appreciable benefit
Withdrawal because of severe adverse effects	5141 (1 study) 3 to 4.5 years)	ARB + CCB: 77/2568 ARB + diuretic: 131/2573 P<0.001 Favours ARB+CCB SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Malignancy	5141 (1 study) 3 to 4.5 years)	ARB + CCB: 2.5% ARB + diuretics: 3.1% P=0.17 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Hyperuricemia	5141 (1 study) 3 to 4.5 years)	ARB+CCB: 2.6% ARB+diuretics: 6.5% P<0.001 Favours ARB+CCB	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI

	SS		
Arrhythmia	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	ARB+CCB: 16/2568 ARB+diuretic: 18/2573 P= 0.86 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Death of unknown causes (except sudden death)	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	ARB+CCB: 9/2568 ARB+diuretic: 12/2573 P= 0.66 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Renal dysfunction	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	ARB+CCB: 11/2568 ARB+diuretic: 7/2573 P= 0.35 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Total serious adverse events	5141 (1 study) 3 to 4.5 years	ARB+CCB: 211/2568 ARB+diuretic: 253/2573 P= 0.029 Favours ARB+CCB SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI

Tabel 86

Deze open-label RCT (Ogihara 2014(128)) bij 5141 Japane ouderen (65-85 jaar) met hypertensie en hoog cardiovasculair risico, vergeleek een behandeling met een sartan plus een calciumantagonist met behandeling met een sartan plus een diureticum. De follow-up in deze studie bedroeg 3 tot 4.5 jaar. Een tweede publicatie (Saruta 2015(129)) evalueerde veiligheids-uitkomsten bij deze patiënten.

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit** en **cardiovasculaire events**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal CVA, of niet-fataal myocardinfarct**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartan plus een diureticum, in statistisch significant minder **ernstige ongewenste effecten, terugtrekkingen uit de studie omwille van ernstige ongewenste effecten** en **hyperuricemie**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij ouderen met hypertensie, resulteerde behandeling met een sartan plus een calciumantagonist, vergeleken met behandeling met een sartan plus een diureticum, niet in een statistisch significant verschil van **maligniteit, aritmieën, mortaliteit van ongekende oorzaak** of **renale disfunctie**.

GRADE: LOW quality of evidence

Een subgroepanalyse van deze RCT (Ogihara 2015(130)) evalueerde uitkomsten bij patiënten <75 jaar en ≥75 jaar. In deze subgroepanalyse was er een statistisch significante daling van

cardiovasculaire events in de groep ≥ 75 jaar, maar niet in de groep < 75 jaar, wanneer behandeld werd met een sartaan + calciumantagonist, in vergelijking met een sartaan + een diureticum.
GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.2.9 Hogere dosis sartaan versus sartaan + calciumantagonist

Higher dose angiotensin receptor blocker versus angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker in elderly hypertension patients			
Bibliography: Ogawa 2012(131) (OSCAR)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events	1217 (1 studies) 3 years	1.31 (95% CI: 0.89 to 1.96) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Cerebrovascular disease	1217 (1 studies) 3 years	1.75 (95% CI: 0.92 to 3.35) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Coronary artery disease	1217 (1 studies) 3 years	0.92 (95% CI: 0.31 to 2.75) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Heart failure	1217 (1 studies) 3 years	1.56 (95% CI: 0.64 to 3.83) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Deterioration of renal function	1217 (1 studies) 3 years	2.39 (95% CI: 0.21 to 26.71) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Non-cardiovascular death	1217 (1 studies)	0.85 (95% CI: 0.35 to 2.06) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2; open-label,

	3 years		unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Serious adverse effects	1217 (1 studies) 3 years	High dose ARB: 47 / 578 ARB+CCB: 51 / 586 P = 0.75 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2; open-label, unclear allocation concealment, no ITT, selective reporting Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI

Tabel 87

In deze open-label RCT, werden 1217 oudere (65-84 jaar) Japanse patiënten met hypertensie en hoog cardiovasculair risico, wiens bloeddruk niet onder controle was met enkel een sartaan (olmesartan 20 mg/d), gerandomiseerd naar een hogere dosis van het sartaan (40 mg/d) of het sartaan (20 mg/d) plus een calciumantagonist. De follow-up in deze studies was 3 jaar.

Aangezien dit de enige studie is voor deze vergelijking, en het lijdt onder ernstige methodologische problemen die tot bias zouden kunnen leiden (geen blinding, geen intention-to-treat analyse, onduidelijke afscherming van toewijzing), is ons vertrouwen in de resultaten zeer beperkt.

Bij ouderen met hypertensie, resulteert een behandeling met een hogere dosis van een sartaan, vergeleken met een standaarddosis van een sartaan plus een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire events, cerebrovasculaire ziekte, coronaire hartziekte, hartfalen, verslechtering van nierfunctie, niet-cardiovasculaire mortaliteit, of ernstige ongewenste effecten.**

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.3 Ouderen >80 jaar

4.3.3.1 Bloeddrukverlagende behandeling versus placebo

Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.			
Bibliography: Bejan-Angoulvant 2010(28), HYVET 2008(29)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	6701 (8 studies) 13m- 4.6y	RR: 1.06 (95% CI: 0.89 to 1.25) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:OK(heterogeneity NS when HYVET removed) Directness:OK
*HYVET 2008		* HR:0.79 (95%CI 0.65 to 0.95) SS	Imprecision: -1 95% confidence interval includes both 1) no effect and 2) the MID (appreciable benefit or appreciable harm); or only just crosses the MID
CV death	6701 (8 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.98 (95% CI: 0.83 to 1.15) NS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: ok Consistency:-1 significant heterogeneity Directness: ok
*HYVET 2008		*HR: 0.77 (95%CI 0.60 to 1.01)	Imprecision: 2 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
CV events	NR (6 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.73 (95% CI: 0.62 to 0.86) SS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
Coronary events	NR (6 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.83 (95% CI: 0.56 to 1.22) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK
		Imprecision:-2 95% confidence interval crosses both 1) no effect and 2) appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm	
Stroke	NR (7 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.65 (95% CI 0.52 to 0.83) SS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
*HYVET 2008		*HR: 0.70 (95%CI 0.49 to 1.01)	
Heart failure	NR (6 studies) 13m- 4.6y	RR: 0.50 (95% CI: 0.33 to 0.76) SS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:ok Consistency:ok Directness:ok Imprecision:ok
Serious adverse events	3845 (1 study) 1.8y	Treatment: 358/1933 Placebo: 448/1912 p: 0.001 in favour of treatment	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:ok Consistency:na

Tabel 88

In deze meta-analyse van 8 RCT's werd bloeddrukverlagende behandeling versus placebo of geen behandeling geëvalueerd bij hypertensieve patiënten (3 studies met geïsoleerde systolische hypertensie SBD ≥ 160 mmHg; 2 studies met systolische en diastolische hypertensie (SBD ≥ 160 mmHg, DBD ≥ 90 mmHg); 3 RCT's met een gemengde systolische en/of diastolische hypertensie). De gegevens van patiënten ≥ 80 jaar werd uit deze RCT's geëxtraheerd. De gemiddelde follow-up varieerde tussen 13 maanden en 4.6 jaar. Twee van deze RCT's (HYVET pilot en HYVET) includeerden enkel patiënten van ≥ 80 jaar oud.

De resultaten van de HYVET-studie worden in de tabel hierboven getoond.

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van risico van **mortaliteit**, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van risico van **cardiovasculaire mortaliteit**, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, verminderden het risico van **cardiovasculaire events**, van **CVA** en van **hartfalen**.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bloeddrukverlagende behandeling in personen ≥ 80 jaar met systolische hypertensie, diastolische hypertensie, of beide, resulteerde niet in een statistisch significant verschil van **coronaire events**, vergeleken met placebo of geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

We beschikken niet over veel informatie over ongewenste effecten.

De HYVET-studie includeerde 3845 patiënten met een leeftijd ≥ 80 jaar, met een SBD die ≥ 160 mmHg bleef. (De inclusiecriteria voor diastolische bloeddruk zijn aangepast tijdens de recrutering, waarbij ook patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie werden toegelaten). Patiënten kregen indapamide of placebo en werden mediaan 1.8 jaar gevolgd, om een streefwaarde van SBD < 150 mmHg en DBD < 80 mmHg te bereiken.

Het primair eindpunt was **CVA (fataal en niet-fataal)**, waarbij geen statistisch significant verschil werd vastgesteld tussen de behandelde en de placebo-groep.

In deze studie was **totale mortaliteit** (wat een secundair eindpunt was) statistisch significant gedaald met de behandeling, vergeleken met placebo.

Informatie van een geprespecificeerde subgroepanalyse van de HYVET-studie (Beckett 2014(30)) suggereerde dat voor de leeftijd ≥ 85 jaar, vergeleken met ≥ 80 jaar, de baten van de behandeling op totale mortaliteit, hartfalen en cardiovasculaire events minder sterk zouden zijn. Een gebrek aan statistische power vermindert de betrouwbaarheid van deze resultaten.

4.3.4 Diabetes mellitus type 2

4.3.4.1 Medicatieklasse versus alle andere klassen van bloeddrukverlagende medicatie

Head to head comparison of different drug regimens			
First comparison: Calcium channel Blockers versus all other classes			
Bibliography: Emdin 2015(31) (Ostergren 2008(132), ALLHAT 2002(133), Ruggenenti 2004(134), Lewis 2001(135), Weber 2010(136), Mancia 2003(137), Bakris 2004(138), Hansson 2000(139), STOP-H2 2000(140), ABCD 1998(64, UKPDS 38-39 1998{UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 #2587, 65, 73, 141-143), Life 2002(144))			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	34264 (11) Mean 4.9 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.92 to 1.05) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Cardiovascular diseases	32178 (10) Mean 4.9 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.93 to 1.03) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Coronary Heart Diseases	32178 (10) Mean 4.9 years	RR: 1.00 (95% CI: 0.91 to 1.09) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Stroke	32178 (10) Mean 4.9 years	RR: 0.86 (95% CI: 0.77 to 0.97) SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Heart failure	25778 (9) Mean 4.9 years	RR: 1.32 (95% CI: 1.18 to 1.47) SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy,

Tabel 89

In deze meta-analyse werden RCT's over BD-verlagende behandeling bij een populatie of een subgroup van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met calciumantagonisten, in vergelijking met alle andere behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, cardiovasculaire ziekten of coronaire hartziekten**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met calciumantagonisten, in vergelijking met alle andere behandelingen, in een statistisch significante afname van **CVA-incidenten**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met calciumantagonisten, in vergelijking met alle andere behandelingen, in een statistisch significante toename van **hartfalen**

GRADE: LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens

2nd comparison: Angiotensin converting enzyme inhibitor versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015(31) (Ostergren 2008(132), ALLHAT 2002(133), Ruggenenti 2004(134), Lewis 2001(135), Weber 2010(136), Mancia 2003(137), Bakris 2004(138), Hansson 2000(139), STOP-H2 2000(140), ABCD 1998(64, UKPDS 38-39 1998{UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 #2587, 65, 73, 141-143), Life 2002(144))

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	11771 (6) Mean: 5.2 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.93 to 1.03) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Cardiovascular diseases	10409 (4) Mean: 4.6	RR: 1.06 (95% CI: 0.99 to 1.15) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors

			Imprecision: ok
Coronary Heart Diseases	11167 (5) Mean: 5.2 y	RR: 0.96 (95% CI: 0.85 to 1.08) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Stroke	11167 (5) Mean: 5.2 y	RR: 1.03 (95% CI: 0.89 to 1.20) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Heart failure	11167 (5) Mean: 5.2 y	RR: 1.17 (95% CI: 1.02 to 1.35) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without over nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok

Tabel 90

In deze meta-analyse werden RCT's over BD-verlagende behandeling bij een populatie of een subgroup van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met alle andere behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, cardiovasculaire ziekten, coronaire hartziekten, of CVA-incidenten**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met ACE-inhibitoren, in vergelijking met alle andere behandelingen, in een statistisch significante toename van **hartfalen**.

GRADE: LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens			
3rd comparison: Diuretics versus all other classes			
Bibliography: : Emdin 2015(31) (including ALLHATT 2002 ALLHAT 2002(133), Weber 2010(136), Mancina 2003(137))			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 1.00 (05% CI: 0.91 to 1.10) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Cardiovascular diseases	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.85 to 1.12) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Coronary Heart Diseases	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 1.02 (95% CI: 0.90 to 1.15) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Stroke	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 0.98 (95% CI: 0.84 – 1.14) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok
Heart failure	16988 (3) Mean: 3.6 years	RR: 0.83 (95% CI: 0.72 to 0.95) SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis and large open label trials Consistency: ok Directness: -1, diabetes with or without overt nephropathy, previous events or risk factors Imprecision: ok

Tabel 91

In deze meta-analyse werden RCT's over BD-verlagende behandeling bij een populatie of een subgroup van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden

diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met een diureticum, in vergelijking met alle andere behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, cardiovasculaire ziekten, coronaire hartziekten, of CVA-incidenten.**

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met een diureticum, in vergelijking met alle andere behandelingen, in een statistisch significante afname van **hartfalen.**

GRADE: LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens			
4th comparison: Beta-blockers versus all other classes			
Bibliography: Emdin 2015(31) (Ostergren 2008(132), Bakris 2004(138), UKPDS 38-39 1998(73, 97), Life 2002(144))			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	13470 (4) Mean: 5.3 years	RR: 1.02 (95% CI: 0.92 to 1.13) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok
Cardiovascular diseases	12732 (3) Mean: 4.3	RR: 1.24 (95% CI: 0.94 to 1.62) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok
Coronary Heart Diseases	13470 (4) Mean: 5.3 years	RR: 1.03 (95% CI: 0.87 to 1.20) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok
Stroke	13470 (4) Mean: 5.3 years	RR: 1.25 (95% CI: 1.05 to 1.50) SS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok
Heart failure	13470 (4)	RR: 1.20 (95% CI: 0.92 to 1.56)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW

	Mean: 5.3 years	NS	Study quality: - 2 for subgroup and majority of patients from open label trials Consistency: ok Directness: -1, patients selection differs between studies Imprecision: ok
--	-----------------	----	---

Tabel 92

In deze meta-analyse werden RCT's over BD-verlagende behandeling bij een populatie of een subgroup van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, in vergelijking met alle andere behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, coronaire hartziekten, cardiovasculaire hartziekten, of hartfalen**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met beta-blokkers, in vergelijking met alle andere behandelingen, in een statistisch significante toename van **CVA-incidenten**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens			
5th comparison: Angiotensin receptor blocker versus all other classes			
Bibliography: Emdin 2015(31) (Lewis 2001(135), Life 2002(144), Berl 2003(145))			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2341 (2) Mean: 3.6	RR: 0.81 (95% CI: 0.66 to 0.99) SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok
Cardiovascular diseases	2341 (2) Mean: 3.6	RR: 0.93 (95% CI: 0.80 to 1.08) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok
Coronary Heart Diseases	2341 (2)	RR: 1.09 (95% CI: 0.80 to 1.48)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis

	Mean: 3.6	NS	Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok
Stroke	2341 (2) Mean: 3.6	RR: 0.98 (95% CI: 0.71 to 1.34) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok
Heart failure	2341 (2) Mean: 3.6	RR: 0.61 (95% CI: 0.48 to 0.78) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup analysis Consistency: ok Directness: -1, one trial selected with overt diabetic nephropathy, the other patients with HT and LVH Imprecision: ok

Tabel 93

In deze meta-analyse werden RCT's over BD-verlagende behandeling bij een populatie of een subgroup van patiënten met diabetes geïnccludeerd. Eén medicatieklasse werd vergeleken met alle andere samen. In alle studies was de gemiddelde leeftijd meer dan 55 jaar. Alle patiënten hadden diabetes maar verschilden op het vlak van overte nefropathie, risicofactoren of doorgemaakte events.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met sartanen, in vergelijking met alle andere behandelingen, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire ziekten, coronaire hartziekten, of CVA-incidenten**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met sartanen, in vergelijking met alle andere behandelingen, in een statistisch significante afname van **totale mortaliteit**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde een behandeling met sartanen, in vergelijking met alle andere behandelingen, in een statistisch significante afname van **hartfalen**.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.4.2 ACE-inhibitor versus placebo; sartaan versus placebo; ACE-inhibitor versus calciumantagonist voor de preventie van chronisch nierlijden

De LV 2012(146) meta-analyse was een systematische review van RCT's die ACE-inhibitoren, sartanen en calciumantagonisten vergeleek bij hypertensieve of normotensieve patiënten met diabetes en zonder nierlijden, met een follow-up variërend van 6 tot 72 maanden. Aangezien dit een gemengde populatie is, werd geen tabel van deze studie toegevoegd.

De gerapporteerde uitkomsten waren nieuwe microalbuminurie, macroalbuminurie of beide, totale mortaliteit, verdubbelen van het serumcreatinine, terminaal nierfalen, ongewenste effecten en bloeddruk.

Deelnemers werden geselecteerd voor de aanwezigheid van diabetes, niet van hypertensie. Een subgroepanalyse van de deelnemers met hypertensie vergeleek ACE-inhibitoren, sartanen en calciumantagonisten voor de **preventie van diabetische nefropathie**.

Er was een statistisch significante vermindering van het risico op het ontwikkelen van diabetische nefropathie met ACE-inhibitoren, in vergelijking met placebo (RR: 0.64, 95% CI: 0.43-0.96).

Er was een statistisch significante vermindering van het risico op het ontwikkelen van diabetische nefropathie met sartanen, in vergelijking met placebo (RR: 0.84, 95% CI: 0.75-0.95).

Er was een statistisch significante vermindering van het risico op het ontwikkelen van diabetische nefropathie met ACE-inhibitoren, in vergelijking met calciumantagonisten (RR: 0.60, 95% CI: 0.42-0.85).

4.3.4.3 ACE-inhibitor versus sartaan

ONTARGET 2008(120) was een dubbelblinde RCT die de ACE-inhibitor ramipril, het sartaan telmisartan en een combinatie van beide vergeleek bij 25620 patiënten met vasculaire ziekte of diabetes met hoog risico, met een mediane follow-up van 56 maanden. Het primaire eindpunt was een **composiet waaronder mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, myocardinfarct, CVA, of hospitalisatie voor hartfalen**. 69% van de patiënten hadden hypertensie.

Er was geen statistisch significant verschil van risico op het ontwikkelen van dit primair eindpunt met een ACE-inhibitor versus een sartaan, of met de combinatie versus ACE-inhibitoren.

Geen van de secundaire uitkomsten toonden een statistisch significant resultaat.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie werd enkel in forest plots weergegeven. De resultaten waren echter niet consistent.

4.3.4.4 CKD en diabetes: netwerk meta-analyse

Palmer 2015(147) was een netwerk meta-analyse die alle bloeddrukverlagende geneesmiddelen met elkaar vergeleek bij volwassenen met diabetes en nierlijden. De primaire eindpunten waren totale mortaliteit en terminaal nierfalen.

Deze meta-analyse werd niet geïnccludeerd aangezien het niet voldeed aan verschillende van onze inclusiecriteria. In de meta-analyse werden studies met <100 patiënten geïnccludeerd, alsook studies met een follow-up van <1 jaar. De geselecteerde populatie had zowel CKD als diabetes en alle leeftijden waren aanwezig (van 18+ tot ouderen). We zullen deze meta-analyse niet in detail bespreken.

Geen enkele geneesmiddelenvergelijking vond een statistisch significant verschil in mortaliteit.

4.3.4.5 ACE-inhibitor + calciumantagonist versus ACE-inhibitor + diureticum

Angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor plus diuretic in hypertensive patients with diabetes			
Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH) {Jamerson, 2008 #296			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events and cardiovascular mortality (composite)	11506 (1) 36 months	HR: 0.79 (0.68-0.92) SS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2; subgroup analysis, unclear randomization, unblinded investigators Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Tabel 94

Angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor plus diuretic in hypertensive patients without diabetes			
Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH) {Jamerson, 2008 #296			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular events and cardiovascular mortality (composite)	11506 (1) 36 months	HR: 0.82 (0.69-0.97) SS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2; subgroup analysis, unclear randomization, unblinded investigators Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm

Tabel 95

In deze RCT werden 11506 hypertensieve patiënten ouder dan 55 jaar, met een relatief hoog cardiovasculair risico, gerandomiseerd naar behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist of een ACE-inhibitor plus een diureticum (hydrochloorthiazide) en gevolgd gedurende 36 maanden. Er was een subgroepanalyse voor het primair composiet eindpunt voor personen met en personen zonder diabetes. Aangezien het gaat om een subgroepanalyse van één enkele studie, is ons vertrouwen in deze resultaten beperkt.

Bij patiënten met diabetes en hypertensie, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante afname van een **composiet eindpunt van cardiovasculaire events en cardiovasculaire mortaliteit**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en zonder diabetes, resulteerde behandeling met een ACE-inhibitor plus een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor plus een diureticum, in een statistisch significante afname van een **composiet eindpunt van cardiovasculaire events en cardiovasculaire mortaliteit**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.5 Chronisch nierlijden

4.3.5.1 Resultaten van de consensusvergadering chronische nierinsufficiëntie 2014

4.3.5.1.1 Medicamenteuze behandeling versus placebo

ACE (ACEI) inhibitors versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	11536 (16 studies) 6m - 5y	RR= 0.94 (0.80-1.12) NS Diabetic (N=11) RR= 0.91 (0.70-1.18) NS Non diabetic RR= 1.01 (0.72-1.43)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	7533 (3 studies)	RR=1.03 (0.86-1.23) NS Diabetic (N=1) RR= 1.07 (0.85-1.35) NS Non diabetic RR= 0.97 (0.74-1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	5100 (3 studies)	Diabetic (N=3) RR=0.79 (0.57-1.09) NS Non diabetic NR	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Stroke (any)	7719 (4 studies)	RR= 0.80 (0.52-1.23) NS Diabetic (N=1) RR= 1.03 (0.80-1.32) NS Non diabetic (N=3) RR= 0.51 (0.13-2.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
Doubling of serum creatinine	7392 (7 studies)	RR= 0.60 (0.40-0.89) SS in favour of ACEI Diabetic RR= 0.69 (0.44-1.09) Non diabetic RR= 0.31 (0.07-1.35)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	7490 (7 studies)	RR=0.65 (0.49-0.88) SS in favour of ACEI Diabetic (N=4) RR= 0.73 (0.48-1.10)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

		Non diabetic (N=3) RR= 0.59 (0.39-0.89)	
Progression from micro- to macroalbuminuria	1682 (7 studies)	RR=0.48 (0.27-0.85) SS in favour of ACEI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	7336 (14 studies)	RR=1.12 (1.02-1.23) SS more frequent with ACEI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
Cough	7361 (10 studies)	RR=2.33 (1.49-3.63) SS more frequent with ACEI	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia	2758 (8 studies)	RR=1.08 (0.53-2.23)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Tabel 96

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren (ACE-I) vergeleken met placebo bij patiënten met CKD (meestal in een vroeg stadium). Het grootste deel van de studies gebeurde bij diabetici met albuminurie. De geïncludeerde patiënten waren normo- of hypertensief.

Behandeling met ACE-I verlaagt niet significant de incidentie van totale mortaliteit, vergeleken met placebo bij patiënten met of zonder diabetes.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met ACE-I verlaagt niet significant de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo bij patiënten met of zonder diabetes.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten met diabetische nefropathie behandeld met ACE-I vertoonden geen lager risico van myocardinfarct, vergeleken met wie placebo kreeg. Er zijn geen gegevens over patiënten met niet-diabetische nefropathie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Patiënten met CKD, al dan niet met diabetes, die behandeld werden met ACE-I hadden geen lager risico van CVA, vergeleken met wie placebo kreeg.

GRADE: LOW quality of evidence

In de totale populatie met CKD verlaagt behandeling met ACE-I significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine, vergeleken met placebo. Bij subgroepanalyse op basis van diabetische status was dit effect niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In de totale populatie met CKD verlaagt behandeling met ACE-I significant het risico van ESRD, vergeleken met placebo. Dit effect was significant in de subgroep zonder diabetes, maar niet in de subgroep met diabetische nefropathie.

GRADE: HIGH quality of evidence

In de totale populatie met CKD was het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie lager bij patiënten behandeld met ACE-I dan met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten behandeld met een ACE-I verlieten vaker de studie omwille van ongewenste effecten, waaronder ernstige, dan patiënten die placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Hoest trad vaker op in geval van behandeling met ACE-I vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Hyperkaliëmie trad niet significant vaker op met ACE-I dan met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(76), Imai 2011(148)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5242+577 (4+1 studies) 1-4.5 y	RR= 1.04 (0.92-1.18) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	1991 (1 study)	RR=1.03 (0.80-1.31) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for post hoc analysis only available study Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	1513 (1 study)	RR= 0.75 (0.53-1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1
Doubling of sCr	4652+577 (3+1 studies)	RR=0.78 (0.68-0.90) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK

			Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	4652 (3 studies)	RR=0.77 (0.66-0.90) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Progression from micro-to macroalbuminuria	1104 (2 studies)	RR=0.42 (0.33-0.52) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia necessitating discontinuation of study medication	4652 (3 studies)	RR=2.38 (1.57-3.61) SS more frequent with ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Tabel 97

In deze meta-analyse plus in een bijkomende RCT werden angiotensine-II-receptor antagonisten (sartanen) vergeleken met placebo bij patiënten met diabetische nefropathie en albuminurie. De meeste patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant de totale mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant het risico van myocardinfarct vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine en de kans op progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt significant het risico van ESRD vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

De behandeling moest vaker onderbroken worden omwille van hyperkaliëmie bij patiënten behandeld met sartanen, vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende eindpunten: CVA, andere ongewenste effecten dan hyperkaliëmie.

Beta blockers versus placebo			
Bibliography: AHRQ Fink CER 37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2173 (2 studies) 1-2 years	RR=0.69 (0.53-0.91) SS in favour of BB	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: OK Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	704 (1 study)	RR=0.75 (0.53-1.05) NS	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: NA Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK
Heart failure hospitalization	1469 (1 study)	RR= 0.61 (0.48-0.78) SS in favour of BB	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: NA Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK

Tabel 98

Deze meta-analyse includeerde twee post hoc analyses van patiënten met CKD, geselecteerd uit grotere studies met patiënten met hartfalen. Patiënten met optimale medicamenteuze behandeling voor hartfalen werden gerandomiseerd naar bètablokker of naar placebo.

De totale mortaliteit was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De cardiovasculaire mortaliteit was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, CVA, uitkomsten op de nier, bloeddruk, ongewenste effecten.

Calcium channel blockers (CCB) versus placebo			
Bibliography: AHRQ Fink CER 37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	1226 (2 studies) 2.5-3 years	RR=0.90 (0.69-1.19) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	1226 (2 studies)	RR=0.83 (0.55-1.25) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (any)	1226 (2 studies)	RR=0.58 (0.37-0.92) SS in favour of CCB	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	1136 (1 study)	RR=0.58 (0.31-1.08) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Doubling of sCr	1136 (1 study)	RR=1.07 (0.87-1.31) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
End-stage renal disease	1136 (1 study)	RR=1.03 (0.81-1.32) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	60 (1 study)	RR=0.37 (0.08-1.65) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Tabel 99

Deze meta-analyse includeerde 2 studies met patiënten met diabetes en CKD. De patiënten in de grootste studie (n=1136) hadden type 2-diabetes en hypertensie; patiënten in de kleine studie (n=60) hadden type 1-diabetes en waren normotensief.

Behandeling met calciumantagonisten verlaagt niet significant de totale en de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten behandeld met een calciumantagonist hadden een lager risico van myocardinfarct dan patiënten die placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van CVA, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine of het risico van ESRD, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie, vergeleken met placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: bloeddruk, totale, ernstige of renale ongewenste effecten.

Diuretica versus placebo bij patiënten met CKD:

Geen enkele studie beantwoordde aan de studiecriteriën van dit literatuuroverzicht.

4.3.5.1.2 ACE-inhibitoren versus sartanen

ACE inhibitors (ACEI) versus angiotensin receptor II antagonists (ARB)			
Bibliography: AHRQ-CER37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	534 (4 studies) 1-5 years (mean 2.5 y)	RR=1.04 (0.37-2.95)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	534 (4 studies)	RR= 0.88 (0.19-4.13)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	103 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (non fatal)	353 (2 studies)	RR= 0.62 (0.23-1.68)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	219 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Any study withdrawal	753 (5 studies)	RR=1.07 (0.80-1.42)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Study withdrawal due to AE	534 (4 studies)	RR= 1.35 (0.86-2.13)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cough	284 (3 studies)	RR= 4.10 (1.47-11.48) SS more frequent with ACE-I	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Tabel 100

In deze meta-analyse werden ACE-I vergeleken met sartanen bij patiënten met vroege stadia van CKD. De meerderheid van de geïnccludeerde patiënten had diabetes en albuminurie. Bijna alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting. De studies zijn in het algemeen klein en van lage methodologische kwaliteit.

Er zijn geen significant verschillen tussen ACE-I en sartanen wat betreft het risico van totale en cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen significant verschil tussen ACE-I en sartanen voor het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en sartanen wat betreft totale studie-uitval of uitval omwille van ongewenste effecten.

GRADE: LOW quality of evidence

Hoest trad vaker op met ACE-I dan met sartanen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van het serum creatinine en ESRD.

4.3.5.1.3 ACE-inhibitoren versus beta blokkers

ACE inhibitors versus beta blockers			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1080 (3 studies) 3-4 y	RR= 0.71 (0.48-1.07) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	980 (2 studies)	RR= 1.08 (0.51-2.28) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Stroke	877 (1 study)	RR= 1.01 (0.58-1.78) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1080 (3 studies)	RR= 0.81 (0.50-1.33) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	1080 (3 studies)	2.2 vs 1.5% P= 0.39 (NS)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data

Tabel 101

In deze meta-analyse werden ACE-I vergeleken met bètablokkers bij patiënten zonder diabetes met CKD. De grootste studie werd uitgevoerd bij Afro-Amerikanen met matig CKD (stadium 3). De meerderheid van de geïncludeerde patiënten had hypertensie bij de basismeting.

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en bètablokkers wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en bètablokkers voor het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en bètablokkers voor het risico van ESRD.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-I en bètablokkers voor het totale risico van ongewenste effecten, noch voor het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, verdubbeling van het serumcreatinine, progressie van micro- naar macroalbuminurie, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

4.3.5.1.4 ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten

ACE inhibitors versus calcium channel blockers			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1307 (5 studies) 3-5 y	RR= 0.75 (0.48-1.16)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: -1 for mostly African Americans Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	1011 (3 studies)	RR= 0.75 (0.36-1.57)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: -1 for mostly African Americans Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	58 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	3943 (3 studies)	RR= 1.00 (0.78-1.28)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for post hoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	3823 (3 studies)	RR= 0.82 (0.57-1.19)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for post hoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	1307 (5 studies)	3.2 vs 4.7% (NS)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Tabel 102

In deze meta-analyse werden ACE-I vergeleken met calciumantagonisten bij patiënten met CKD, meestal niet-diabetisch. De grootste opgenomen studie is een post hoc analyse in een subgroep van 3.049 personen met GFR <60 ml/min/1.73m² uit de grote ALLHAT-trial. Een andere grote studie in deze meta-analyse includeerde enkel Afro-Amerikanen. Alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het optreden van totale en cardiovasculaire mortaliteit en wat betreft het risico van myocardinfarct.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het risico van CVA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het risico van ESRD.

GRADE: MODERATE quality of evidence

ACE-I en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het totale risico van ongewenste effecten en het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van het serum creatinine, progressie van micro- naar macroalbuminurie, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

4.3.5.1.5 ACE-inhibitoren versus diuretica

ACE inhibitors versus diuretics			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular mortality= all cause mortality	570 (1 study) 1 y	RR= 0.50 (0.05-5.44)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data, -1 for wide CI
Myocardial infarction (fatal)	570 (1 study)	NT (0 vs 0.3%)	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data, -1 for wide CI
Stroke (any)	4146 (1 study) 5 y	RR= 1.07 (0.84-1.37)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for posthoc analysis of only available trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	4146 (1 study)	RR= 0.96 (0.72-1.28)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for posthoc analysis of only available trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Progression from micro- to macroalbuminuria	570 (1 study)	RR= 0.69 (0.38-1.22)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 allocation concealment unclear, -1 for wide CI Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for limited data
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	570 (1 study)	NT (5.2% vs 4.9%)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 allocation concealment unclear, -1 for wide CI Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for limited data

Tabel 103

In deze meta-analyse werden ACE-I vergeleken met diuretica bij patiënten met CKD. De grootste opgenomen studie is een post hoc analyse van de ALLHAT-trial; diabetische en niet-diabetische patiënten werden opgenomen. De andere studie in de meta-analyse includeerde patiënten met diabetische nefropathie. Alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het optreden van totale en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van myocardinfarct.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van ESRD.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-I en diuretica verschillen niet significant wat betreft het totale risico van ongewenste effecten en het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, verdubbeling van het serum creatinine, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

4.3.5.1.6 Sartanen versus calciumantagonisten

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus calcium channel blockers (CCB)			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37(76)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1204 (2 studies) 1.8 to 3.2 y	RR= 1.03 (0.79-1.35) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke	2720 (1 study)	RR= 1.07 (0.70-1.64) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 only subgroup Consistency: NA Directness: -1 only Japanese Imprecision:
Doubling of sCr	1146 (1 study)	RR= 0.67 (0.53-0.84) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1146 (1 study)	RR= 0.77 (0.59-1.01) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	58 (1 study)	RR= 0.36 (0.11-1.18) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: -1 only Japanese Imprecision: -1 for sparse date
Hyperkalemia	1146 (1 study)	1.9 vs 0.5% SS more frequent with ARB (p<0.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Tabel 104

In deze meta-analyse, werden angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) vergeleken met calciumantagonisten bij patiënten met diabetische CKD, albuminurie en hypertensie.

Er zijn geen significante verschillen tussen sartanen en calciumantagonisten wat betreft het optreden van totale mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen sartanen en calciumantagonisten wat betreft het risico op CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Patiënten behandeld met sartanen hadden een significant lager risico om een verdubbeling van hun serumcreatinine te ontwikkelen in vergelijking met patiënten behandeld met een calciumantagonist.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico om hyperkaliëmie te ontwikkelen is significant hoger met sartanen, in vergelijking met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, bloeddruk, totale incidentie van ongewenste effecten.

4.3.5.1.7 Dubbele RAAS-inhibitie

Dubbele ACEI-sartaan behandeling ontstond rond 2000 vanuit het concept dat monotherapie resulteerde in een onvolledige blokkering van het renine-angiotensine systeem. Verschillende studies toonden aan dat patiënten met de grootste reductie in proteïnurie ook de laagste snelheden van progressie naar ESDR hadden en ondersteunden het idee dat daling van de proteïnurie het streefdoel van de behandeling zou moeten zijn. Ondanks verbetering van proteïnurie, toont overweldigende evidentie nu significant nadeel met dubbele therapie zonder enig voordeel in mortaliteit of nierfunctie(149).

De meeste studies die de werkzaamheid en veiligheid van dubbele RAS inhibitie onderzoeken zijn zeer klein en van korte duur. Hier bespreken we enkel de 2 grootste RCT's.

Dual versus single inhibition of the RAS			
Bibliography: Parving 2012(150), Fried 2013(151)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia	10.009 (2 studies) 2-3 y	SS more frequent with dual therapy	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Acute kidney injury	1448 (1 study)	HR= 1.7 (1.3-2.2) SS more frequent with dual therapy	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1

Tabel 105

Twee grote studies onderzochten de werkzaamheid en veiligheid van dubbele RAS inhibitie in vergelijkingen met het gebruik van één enkel RAS-inhiberend middel. De grootste studie vergeleek aliskiren versus placebo, bij patiënten die reeds behandeld werden met een ACEI of een sartaan. De tweede studie vergeleek de associatie van losartan en lisinopril met enkel losartan. Beide studies werden voortijdig gestopt omwille van veiligheidsredenen.

Dubbele inhibitie van het RAS is niet significant beter dan het gebruik van één enkel middel voor de preventie van mortaliteit of progressie naar ESRD.

GRADE: HIGH quality of evidence

Dubbele inhibitie van het RAS is geassocieerd met een significant hoger risico op hyperkaliëmie in vergelijking met het gebruik van een enkel middel.

GRADE: HIGH quality of evidence

Dubbele inhibitie van het RAS is geassocieerd met een significant hoger risico op acuut nierfalen in vergelijking met het gebruik van een enkel middel.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In mei 2014 adviseerde het European Medicines Agency (EMA) tegen het gebruik van dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem bij patiënten met CKD.

- Indien combinatie van deze geneesmiddelen (dubbele blokkade) absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit worden uitgevoerd onder supervisie van een specialist met nauwe opvolging van de nierfunctie, vocht- en zoutbalans en bloeddruk. Dit betreft ook de geregistreerde indicatie van candesartan of valsartan als aanvullende behandeling bij een ACE-I bij patiënten met hartfalen die een dergelijke associatie nodig hebben.
- De combinatie van aliskiren met een sartan of een ACE-I is strikt gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes.

4.3.5.2 Resultaten van een recente network-meta-analyse

Palmer 2015(147) was een network meta-analyse die alle bloeddrukverlagende geneesmiddelen met elkaar vergeleek bij volwassenen met diabetes en nierlijden. De primaire eindpunten waren totale mortaliteit en terminaal nierfalen.

Deze meta-analyse werd niet geïnccludeerd aangezien het niet voldeed aan verschillende van onze inclusiecriteria. In de meta-analyse werden studies met <100 patiënten geïnccludeerd, alsook studies met een follow-up van <1 jaar. De geselecteerde populatie had zowel CKD als diabetes en alle leeftijden waren aanwezig (van 18+ tot ouderen)

Geen enkele vergelijking had een statistisch significant effect op mortaliteit.

4.3.6 Coronaire hartziekte

4.3.6.1 ACE-inhibitor versus placebo

De EUROPA-studie 2003(152) was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor (perindopril) vergeleek met placebo bij 12218 patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, met een gemiddelde follow-up van 4.2 jaar.

Het primaire eindpunt was een **composiet van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, of hartstilstand**.

Er was een statistisch significante daling van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een borderline niet-significant resultaat voor dit eindpunt.

De HOPE studie 2000(96) was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor (ramipril) vergeleek met placebo bij 9297 patiënten met een hoog cardiovasculair risico maar geen linkerventrikeldysfunctie of hartfalen hadden, met een gemiddelde follow-up van 5 jaar.

Het primaire eindpunt was **een composiet van myocardinfarct, CVA, of mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken**.

Er was een statistisch significante daling van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een gelijkaardige statistisch significante daling van het primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, in vergelijking met placebo.

Calcium channel blocker versus ACE-inhibitor in hypertension patients with coronary artery disease			
Bibliography: JMIC-B 2004(115)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1650 (1 study) 3 years	0.76 (0.35, 1.63) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Cardiac events	1650 (1 study) 3 years	1.05 (0.81, 1.37) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese

			Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Myocardial infarction	1650 (1 study) 3 years	1.31 (0.63, 2.74) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Cerebrovascular events	1650 (1 study) 3 years	1.00 (0.50, 2.02) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Heart failure requiring hospitalization	1650 (1 study) 3 years	1.25 (0.52, 2.98) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Worsening of renal function	1650 (1 study) 3 years	2.70 (0.54, 13.49) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Withdrawals because of adverse effects	1650 (1 study) 3 years	CCB: 5.0% ACE-I: 8.8% P=0.002 In favour of CCB	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
Dry cough	1650 (1 study) 3 years	CCB: 0% ACE-I: 7.3% P<0.01 In favour of CCB	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
Hypotension	1650 (1 study) 3 years	CCB: 1.0% ACE-I: 0.2% P<0.01 In favour of ACE-I	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
Edema	1650 (1 study) 3 years	CCB: 0.8% ACE-I: 0% P<0.01 In favour of ACE-I	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
Facial erythema, hot flushes	1650 (1 study) 3 years	CCB: 0.7% ACE-I: 0% P<0.05 In favour of ACE-I	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI

Tabel 106

Deze open-label RCT bij 1650 Japane hypertensiepatiënten jonger dan 75 jaar, die ook coronaire hartziekte hadden, vergeleek behandeling met een calciumantagonist (nifedipine retard) met behandeling met een ACE-inhibitor. De mediane follow-up in deze studie was 3 jaar.

Bij patiënten met hypertensie met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor, niet in een statistisch significant verschil van **cardiale events**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, myocardinfarct, cerebrovasculaire events, hartfalen waarvoor ziekenhuisopname genoodzaakt was, of het verslechteren van de nierfunctie**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor, in een statistisch significante afname van het **aantal terugtrekkingen uit de studie vanwege ongewenste effecten en droge hoest**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist, vergeleken met een ACE-inhibitor, in een statistisch significante toename van **hypotensie, oedeem, en opvliegers**.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.6.2 *Sartaan versus placebo bovenop andere medicatie bij hoogrisicopatiënten*

De TRANSCEND 2008 studie(153), zie ook 4.3.5.1.1 in het lange Engelstalige document, was een enkelblinde RCT die een sartaan (telmisartan) vergeleek met placebo bij 5926 patiënten met een intolerantie voor ACE-inhibitoren, en met cardiovasculaire ziekte of diabetes met eindorgaanschade. Veel van de patiënten kregen gelijktijdig andere medicatie. Er was een mediane follow-up van 4.7 jaar.

Het primaire eindpunt was **een composiet van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA of ziekenhuisopname voor hartfalen**.

Er was geen statistisch significant verschil van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een sartaan, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde geen statistisch significant verschil van het primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, in vergelijking met placebo.

4.3.6.3 Calciumantagonisten versus beta-blokker

Calcium channel blocker versus beta-blocker in hypertension patients with coronary artery disease			
Bibliography: INVEST 2003(113)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	22576 (1 study) 2.7 years	RR= 0.98 (95%CI 0.90 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
All-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke (composite)	22576 (1 study) 2.7 years	RR=0.98 (95%CI 0.90 to 1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
Non-fatal myocardial infarction	22576 (1 study) 2.7 years	RR= 0.99 (95%CI 0.79 to 1.24) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
Non-fatal stroke	22576 (1 study) 2.7 years	RR= 0.89 (95%CI 0.70 to 1.12) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Cardiovascular death	22576 (1 study) 2.7 years	RR= 1.00 (95%CI 0.88 to 1.14) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: ok
Angina	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 2.32% BB: 2.02% P=0.13	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Cancer	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 1.70% BB: 1.64% P=0.73	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Constipation	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 1.73% BB: 0.13% P<0.001 SS in favour of BB	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Heart failure	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 1.68% BB: 1.53% P=0.38	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI

Symptomatic bradycardia	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 0.66% BB: 1.26% P<0.001 SS in favour of CCB	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI
Wheezing	22576 (1 study) 2.7 years	CCB: 0.15% BB: 0.39% P <0.001 SS in favour of CCB	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; no CI

Tabel 107

In deze open-label RCT, werden 22576 hypertensieve patiënten ouder dan 50 jaar, met gedocumenteerde coronaire hartziekte, gerandomiseerd naar een behandeling met een op een calciumantagonist (verapamil)-gebaseerde strategie of naar een op een beta-blokker (atenolol)-gebaseerde strategie. Om de streefwaarde te bereiken, kon een ACE-inhibitor of een thiazide-diureticum in beide groepen toegevoegd worden. De gemiddelde follow-up was 2.7 jaar.

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een beta-blokker-strategie, niet in een statistisch significant verschil van **mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, cardiovasculaire mortaliteit, of een composiet van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA.**

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een beta-blokker-strategie, niet in een statistisch significant verschil van **niet-fataal CVA.**

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een beta-blokker-strategie, in statistisch significant meer patiënten met **constipatie.**

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een beta-blokker-strategie, in statistisch significant minder **symptomatische bradycardie en wheezing.**

GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een calciumantagonist-strategie, in vergelijking met een beta-blokker-strategie, niet in een statistisch significant verschil van **angina, kanker, of hartfalen.**

GRADE: LOW quality of evidence

Een geprespecificeerde subgroepanalyse van deze RCT, bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct tijdens de basismeting, toonde geen statistisch significant verschil van de **primaire uitkomst (een composiet van totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, of niet-fataal CVA)**, wanneer een calciumantagonist-strategie werd vergeleken met een beta-blokkerstrategie.
GRADE: LOW quality of evidence

4.3.6.4 Sartaan versus andere bloeddrukverlagende medicatie

Angiotensin receptor blocker versus other antihypertensive drugs in hypertension patients with coronary artery disease			
Bibliography: Kasanuki 2009(154)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Major cardiovascular event	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 0.89 (95%CI 0.76 to 1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: ok
Cardiovascular death	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 1.14 (95%CI 0.66 to 1.95) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Non-fatal myocardial infarction	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 1.12 (95%CI 0.66 to 1.88) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
Unstable angina pectoris	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 0.87(95%CI 0.70 to 1.08) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit
Stroke	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 0.92 (95%CI 0.61 to 1.37) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese: Imprecision: -2; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm and appreciable benefit
New onset of diabetes	2049 (1 study) 4.2 y	HR: 0.37 (95%CI 0.16 to 0.89) SS in favour of ARB	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision:-1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Discontinuation for adverse effects	2049 (1 study) 4.2 y	ARB: 12.2% other: 5.7% p=0.001 SS in favour of other drugs	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
Cough	2049 (1 study)	ARB: 3.0% other: 16.1%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study

	4.2 y	p=0.001 SS in favour of ARB	Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI
Anaemia	2049 (1 study) 4.2 y	ARB: 0.7% other: 2.6% p=0.001 SS in favour of ARB	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label Consistency: only one study Directness: Japanese Imprecision: -1; no CI

Tabel 108

Deze open-label RCT bij 2049 Japanse hypertensiepatiënten met coronaire hartziekte, vergeleek een sartaan (candesartan) met een niet-sartaan. Mediane follow-up in deze studie was 4.2 jaar.

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, niet in een statistisch significant verschil van **majeure cardiovasculaire events**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, niet in een statistisch significant verschil van **onstabiele angina pectoris**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, of CVA**.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, in statistisch significant minder **nieuwe gevallen van diabetes, hoest en anemie**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte, resulteerde een behandeling met een sartaan, in vergelijking met een ander bloeddrukverlagend geneesmiddel, in statistisch significant meer **stopzettingen omwille van ongewenste effecten**.

GRADE: LOW quality of evidence

Een geprespecificeerde subgroepanalyse van deze RCT beoordeelde patiënten die een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom hadden tijdens de basismeting. In deze subgroep was er geen statistisch significant verschil van een sartaan, vergeleken met een niet-sartaan, op de primaire uitkomst (**majeure cardiovasculaire events**).

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.6.5 Sartanen versus ACE-inhibitoren

De ONTARGET-studie 2008(127), zie ook 4.3.4.3 in het lange Engelstalige document, was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor met een sartaan en met een combinatie van beide vergeleek bij 25620 patiënten met vasculaire ziekte of diabetes met hoog risico en zonder hartfalen, met een mediane follow-up van 56 maanden.

Het primair eindpunt was een **composiet van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, myocardinfarct, CVA, of hospitalisatie voor hartfalen.**

Er was geen statistisch significant verschil van risico op het ontwikkelen van dit primair eindpunt met een ACE-inhibitor versus een sartaan, of versus een combinatietherapie met beide geneesmiddelen.

Vergeleken met de ACE-inhibitorgroep, had de groep met sartanen significant minder gevallen van **hoest** en **angio-oedeem**, en significant meer **hypotensieve symptomen**.

Vergeleken met de ACE-inhibitorgroep, had de groep met de combinatietherapie significant meer gevallen van **hypotensieve symptomen**, **syncope**, en **renale dysfunctie**.

In de subgroepanalyse volgens systolische bloeddruk, toonden de deelnemers met hypertensie geen statistisch significant verschil van risico voor de primaire uitkomst.

4.3.6.6 *Sartanen versus ACE-inhibitoren versus beide bij myocardinfarct met hartfalen*

De VALIANT 2003-studie(155) was een dubbelblinde RCT die een sartaan (valsartan) vergeleek met een ACE-inhibitor (captopril), en met een combinatie van de twee geneesmiddelen bij 14703 patiënten met myocardinfarct gecompliceerd met linkerventrikeldysfunctie, met een follow-up van 24.7 maanden.

Het primair eindpunt was **totale mortaliteit**.

Er was geen statistisch significant verschil van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een sartaan, in vergelijking met een ACE-inhibitor, of in vergelijking met een combinatietherapie van de beide geneesmiddelen.

In vergelijking met de ACE-inhibitorgroep, had de combinatietherapie significant meer **geneesmiddelgerelateerde ongewenste effecten**. Bij monotherapie kwamen **hypotensie** en **renale dysfunctie** significant vaker voor in de groep van de sartanen, en kwamen **hoest**, **rash** en **verstoring van smaak** significant meer voor in de ACE-inhibitorgroep.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde geen statistisch significant resultaat voor het primair eindpunt.

4.3.7 Hartfalen

We vonden weinig tot geen studies bij een hypertensieve populatie met hartfalen. Richtlijnen raden bepaalde geneesmiddelen aan (ACE-inhibitoren, sartanen, beta-blokkers, diuretica,...) voor de behandeling van hypertensie in hartfalen; deze aanbevelingen zijn gebaseerd op:

- Studies in hypertensieve populaties zonder hartfalen, die het eindpunt “nieuw geval van hartfalen” beoordelen (bv. studies bij diuretica).
- Studies die deze geneesmiddelen evalueerden bij patiënten met hartfalen, maar die niet noodzakelijk hypertensie hadden. Dit zijn dus studies over geneesmiddelen die de prognose van hartfalen verbeteren (morbiditeit – mortaliteit) (zie bijvoorbeeld 4.3.6.6.1 in het lange Engelstalige document).

Omdat dit document geen analyse is van de behandeling van hartfalen, zou het bespreken van deze studies ons te ver leiden.

4.3.8 Doorgemaakt CVA

4.3.8.1 Antihypertensieve behandeling versus placebo

We vonden een systematische review (Feldstein 2014(156)) die RCT's gezocht had die het effect van een bloeddrukverlagende behandeling evalueerden voor secundaire preventie van CVA. Het includeerde 7 RCT's die bloeddrukverlagende medicatie met placebo vergeleek, en 2 RCT's die een directe vergelijking maakten tussen verschillende antihypertensieve geneesmiddelen.

Met uitzondering van één studie (MOSES(119)), die later in detail zal worden besproken, werden echter geen van de RCT's uitgevoerd in een 100% hypertensieve populatie.

Bovendien werden niet alle studies uitgevoerd in een populatie die exclusief bestond uit patiënten met een doorgemaakte CVA of TIA.

We zullen deze studies hieronder beknopt bespreken, met uitzondering van twee studies, die we excludeerden omwille van een te laag percentage hypertensieven (DUTCH TIA 1993(157); slechts 3.8% waren hypertensieve patiënten) of omdat ze de behandeling van CVA in een subacute fase bespraken (TEST 1995(158); <3 weken na een CVA).

De PATS studie(159), zie ook 4.3.1.2 in het lange Engelstalige document, was een dubbelblinde RCT die behandeling met een thiazide-diureticum (indapamide) vergeleek met placebo bij 5665 Chinese patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA, met een gemiddelde follow-up van 2 jaar. 84% van de deelnemers hadden hypertensie.

De primaire uitkomst was **een herhaald fataal of niet-fataal CVA**

Er was een statistisch significante daling van het risico om deze primaire uitkomst te ontwikkelen met een thiazide diureticum, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een gelijkaardige statistisch significante daling van de primaire uitkomst met een thiazide-diureticum, vergeleken met placebo.

De PROGRESS studie(160) was een dubbelblinde RCT die actieve behandeling (een flexibel behandelingsregime gebaseerd op een ACE-inhibitor, met de mogelijkheid om een thiazide-diureticum toe te voegen) vergeleek met placebo bij 6105 patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA, met een follow-up van 4 jaar. 48% van de deelnemers hadden hypertensie.

Het primaire eindpunt was **totaal CVA** (fataal of niet-fataal).

Er was een statistisch significante daling van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met de actieve behandeling, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een gelijkaardige statistisch significante daling van het primaire eindpunt in de actieve behandelingsgroep, in vergelijking met placebo.

De PRoFESS studie(161) was een dubbelblinde RCT een sartaan (telmisartan) vergeleek met placebo bij 20332 patiënten die recent een ischemisch CVA hadden doorgemaakt, met een gemiddelde follow-up van 2.5 jaar. 66% van de deelnemers hadden een systolische bloeddruk >135 mmHg..

Het primaire eindpunt was **herhaald CVA**.

Er was geen statistisch significant verschil van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met het sartaan, vergeleken met placebo.

Er was wel een statistisch significante toename van **ongewenste effecten die tot stopzetting van de studiemedicatie leidden** met het sartaan, waaronder significant gestegen incidenten van **hypotensieve symptomen, syncope, diarree, nausea, en voorkamerfibrillatie**, vergeleken met placebo.

Subgroepanalyses bij de deelnemers in de verschillende strata van systolische bloeddrukwaarden, toonden een statistisch significante daling van het primaire eindpunt in de subgroep met SBD >150 mmHg met een sartaan, in vergelijking met placebo.

De HOPE studie 2000(96) was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor (ramipril) vergeleek met placebo bij 9297 patiënten met een hoog cardiovasculair risico maar geen linkerventrikeldysfunctie of hartfalen hadden, met een gemiddelde follow-up van 5 jaar. Slechts 11% van de deelnemers hadden een doorgemaakte CVA of TIA. 47% van de deelnemers hadden hypertensie.

Het primaire eindpunt was **een composiet van myocardinfarct, CVA, of mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken**.

Er was een statistisch significante daling van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde een gelijkaardige statistisch significante daling van het primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, in vergelijking met placebo.

Er was geen subgroepanalyse bij deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.

De TRANSCEND 2008 studie(153) was een enkelblinde RCT die een sartaan (telmisartan) vergeleek met placebo bij 5926 patiënten met een intolerantie voor ACE-inhibitoren, en met cardiovasculaire ziekte of diabetes met eindorgaanschade. Veel van de patiënten kregen gelijktijdig andere medicatie. Er was een mediane follow-up van 4.7 jaar. Slechts 22% van de deelnemers hadden een doorgemaakte CVA of TIA. 76% van de deelnemers hadden hypertensie.

Het primaire eindpunt was **een composiet van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA of ziekenhuisopname voor hartfalen**.

Er was geen statistisch significant verschil van het risico op het ontwikkelen van dit primaire eindpunt met een sartaan, vergeleken met placebo.

Een subgroepanalyse bij de deelnemers met hypertensie toonde geen statistisch significant verschil van het primaire eindpunt met een ACE-inhibitor, in vergelijking met placebo.

Er was geen subgroepanalyse bij deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.

4.3.8.2 ACE-inhibitor versus sartaan; ACE-inhibitor versus sartaan + ACE-inhibitor

De ONTARGET-studie 2008(127), zie ook 4.3.4.3 in het lange Engelstalige document, was een dubbelblinde RCT die een ACE-inhibitor met een sartaan en met een combinatie van beide vergeleek bij 25620 patiënten met vasculaire ziekte of diabetes met hoog risico en zonder hartfalen, met een mediane follow-up van 56 maanden. 69% van de deelnemers hadden hypertensie, en slechts 21% hadden een CVA doorgemaakt.

Het primair eindpunt was een **composiet van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken, myocardiinfarct, CVA, of hospitalisatie voor hartfalen.**

Er was geen statistisch significant verschil van risico op het ontwikkelen van dit primair eindpunt met een ACE-inhibitor versus een sartaan.

Er was een statistisch significante toename van het **totaal aantal stopzettingen**, en van **hoest**, met een ACE-inhibitor, in vergelijking met een sartaan.

Er was een statistisch significante afname van **hypotensieve symptomen**, met een ACE-inhibitor, in vergelijking met een sartaan.

In de subgroepanalyse volgens systolische bloeddruk, toonden de deelnemers met hypertensie geen statistisch significant verschil van risico voor de primaire uitkomst.

Er was geen subgroepanalyse bij deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.

4.3.8.3 Sartaan versus calciumantagonist

Angiotensin receptor blocker versus calcium antagonist in hypertension patients with previous stroke			
Bibliography: Schrader 2005 (MOSES)(119)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality, cardiovascular and cerebrovascular events (composite)	1405 (1 study) 2.5 years	Incidence density ratio: 0.79 (95%CI 0.66 to 0.96) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label; no ITT; selective reporting Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Cerebrovascular events	1405 (1 study) 2.5 years	Incidence density ratio: 0.75 (95%CI 0.58 to 0.97) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label; no ITT; selective reporting Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI does not cross the line of no effect but crosses both appreciable benefit or harm and non-appreciable benefit or harm
Cardiovascular events	1405 (1 study) 2.5 years	Incidence density ratio: 0.75 (95%CI 0.55 to 1.02) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1; open-label; no ITT; selective reporting Consistency: only one study Directness: ok Imprecision: -1; 95%CI crosses both no effect and appreciable harm or benefit

Tabel 109

In deze open-label RCT bij 1405 hypertensieve patiënten met een doorgemaakt cerebrovasculair event (TIA of CVA) werd een sartaan (eprosartan) vergeleken met een calciumantagonist (nitrendipine). De follow-up in deze studie was 2.5 jaar.

Bij patiënten met hypertensie en doorgemaakt CVA, resulteerde behandeling met een sartaan, vergeleken met een calciumantagonist, in een statistisch significante daling **van cerebrovasculaire events**, en een **composiet eindpunt van mortaliteit, cardiovasculaire, en cerebrovasculaire events**.
GRADE: LOW quality of evidence

Bij patiënten met hypertensie en doorgemaakt CVA, resulteerde behandeling met een sartaan, vergeleken met een calciumantagonist, niet in een statistisch significant verschil van **cardiovasculaire events**.
GRADE: LOW quality of evidence

5 Ongewenste effecten

5.1 Kalium verliezende diuretica; Thiaziden en aanverwanten

- Hypokaliëmie: klinisch belangrijk kaliumverlies is zeldzaam met de lage doses aanbevolen bij hypertensie.
 - Hyponatriëmie
 - Magnesiumdeficiëntie.
 - Hyperuricemie (soms met jichtaanvallen).
 - Fotosensibilisatie (met hydrochloorthiazide) en trombocytopenische purpura, rash (zeldzaam)
 - Allergische vasculitis
 - Acute allergische interstitiële pneumonitis (zeldzaam, incidentie onbekend) (voorkomen soms na de eerste dosis, soms ook na rechallenge)
 - Toename van de insulineresistentie, met verhogen van de glykemie; de klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk. Een vermeerdering van nieuw gediagnosticeerde diabetes met 44% werd gezien met diuretica, vergeleken met ACE-inhibitoren, in een follow-up van de ANBP2-studie¹.
 - Hypertriglyceridemie met verhoging van VLDL-cholesterol en verlaging van HDL-cholesterol, maar het is niet duidelijk of deze wijzigingen op lange termijn blijven bestaan en klinisch relevant zijn.
 - Dehydratatie
 - Duizeligheid in het begin van de behandeling
 - Monddroogte (en het ontstaan van tandcariës)
 - Zwaktegevoel, paresthesieën, spierkrampen, vooral in de onderste ledematen.
 - Seksuele stoornissen (o.a. erectiestoornissen).
 - Functionele nierinsufficiëntie
 - Acute interstitiële nefritis
 - Cholestatische geelzucht, pancreatitis (zeldzaam)
 - Precipitatie van hepatische encephalopathie bij hepatische cirrose (zeldzaam)
 - Koorts (zeldzaam)
 - Visuele stoornissen door dehydratatie van het lensweefsel of door retina oedeem
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd29/6/5015)*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
- *Folia pharmacotherapeutica, april 2015 and august 2010*
- *1.Chowdhury E., Owen A., Ademi Z., et al.: Short- and long-term survival in treated elderly hypertensive patients with or without diabetes: findings from the Second Australian National Blood Pressure study. Am J Hypertens. 2014; 27; 199-206.*

5.2 Kaliumsparende diuretica

- Agranulocytosis (spironolacton, zeldzaam)
- Hyperkaliëmie (ook bij lage doses)
- Hyponatriëmie
- Hypersensiviteitsrash en lupus-like syndroom (zeldzaam)
- Cutane vasculitis (spironolacton)
- Dehydratatie
- Zwakheid, slaperigheid, en verwardheid (spironolacton)
- Gastrointestinale intolerantie (nausea en braken) (met spironolacton, triamteren)
- Neurologische symptomen
- Spironolacton, canrenoat en eplerenon: ook gynaecomastie, amenorroe en impotentie en erectie- en ejaculatiestoornissen¹.
- Menstruele onregelmatigheden (bij bijna alle vrouwen)
- Hogere doses van spironolacton kan onvruchtbaarheid veroorzaken
- Pijn in de borsten en borstvergroting, veranderde vaginale vochtigheid en verminderd libido
- Borstkanker (enkele gevallen gemeld met spironolacton)
- Interstitiële nefritis
- Triamteren: ook nierstenen.

- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
- *1. Folia Farmacotherapeutica, okt 2001*

5.3 β -blokkers

- Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met β -blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok.
- Optreden of verslechteren van hartfalen.
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen, zeker bij patiënten met coronair lijden.
- Syncope door ernstige bloeddrukdalingen, meer voorkomend bij ouderen
- Sotalol: belangrijk risico voor torsades de pointes, vooral bij starten en bij verhogen van de dosis, bij bradycardie of hypokaliëmie
- Exacerbatie van psoriasis.
- β -blocker-geïnduceerde gangreen (meestal verdwijnen symptomen bij stoppen van medicatie, maar ook gevallen gemeld waar amputatie noodzakelijk was)
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan.
- Verhoging van VLDL-cholesterol en verlaging van HDL-cholesterol met sommige β -blokkers (de klinische betekenis ervan is niet duidelijk).
- Toename van de insulineresistentie met glykemiestijging en beperkte gewichtstoename (de klinische betekenis ervan is niet duidelijk) (minder met β_1 -selectieve geneesmiddelen)

- Hypoglykemie stijging bij patiënten met type I diabetes maar waarschijnlijk minder met cardioselectieve β -blokkers.
 - Adrenaline gemedieerde symptomen van hypoglycemie bij diabetes patiënten behandeld met insuline kan gemaskeerd worden door de werking van de β -blokker.
 - Stoornissen in het koolhydraatmetabolisme met verhoogde incidentie op de novo-diabetes met β -blokkers¹.
 - Stijging van het lichaamsgewicht (1,2 kg, (range 0,4 – 3,5 kg) door het reduceren van de basale metabolische snelheid gedurende de eerste maanden van de behandeling.
 - Tremor (β -blokkers met partiële agonist activiteit)
 - Moehaid en verminderde inspanningscapaciteit. (Meest algemeen voorkomend, tot meer dan 20%)
 - Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud, bij 0,5 tot 6% van de patiënten), mogelijk minder met de β -blokkers met vasodilaterend vermogen (één van de meest voorkomende OE, 5,8% van de patiënten)
 - Gastro-intestinale last (nausea, dyspepsie, constipatie of diarree, bij 5 tot 10% van de patiënten). Reductie in dosis of verandering naar een andere klasse kan verbetering geven.
 - Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder, maar niet afwezig, bij gebruik van cardioselectieve β -blokkers².
 - Impotentie, verlies van libido
 - Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele β -blokkers.
 - Neuropatische ongewenste effecten (visuele en gehoor hallucinaties, illusies, slaapstoornissen, levendige dromen, ...) (causaal gerelateerd aan lange termijn behandeling met β -blokkers)
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
 - *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
 - *1. Folia Farmacotherapeutica, aug. 2007*
 - *2. Folia Farmacotherapeutica, okt. 2008*

5.4 Calciumantagonisten

- Perifere vasodilatatie met hoofdpijn, enkeloedeem, warmte-opwellingen, hypotensie en reflectoire tachycardie (vooral dihydropyridines) (bij 1/3 van de patiënten). Er zijn aanwijzingen dat gelijktijdige toediening van een ACE-inhibitor of een sartaan het optreden van enkeloedeem kan verminderen.
- Overdreven vermindering van contractiliteit en frequentie van het hart: vooral verapamil.
- Fataal en niet fataal myocardinfarct (16 per 1000 bij Calcium antgonisten versus 10 per 1000 met β -blokkers of thiaziden; uit retrospectieve studie, met de opmerking dat dit resultaat het effect was van confounding factors)

- De mogelijkheid bestaat dat plots stopzetten van calciumantagonisten angina kan verergeren, en myocard infarct kan veroorzaken (verapamil; diltiazem en nifedipine)
 - Allergische reacties (huidrupties, effecten op lever en nier functie) (verapamil, nifedipine en diltiazem)
 - Duizeligheid
 - Hartkloppingen, spierkrampen
 - Gingivale hyperplasie (klasse-effect)
 - Obstipatie (vooral verapamil en diltiazem) (bij 1/3 van de patiënten)
 - Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (prospectieve cohort studie: RR=1,86 (95%CI 1,22 tot 2,82, maar niet bevestigd in andere studies)
 - Gastro-oesofageale reflux
 - Ziekte van parkinson (slechts enkele hadden een volledig herstel na stopzetten van de behandeling) (klasse-effect)
 - Pijnlijke ogen met nifedipine
 - Risico op kanker (retrospectieve studie, RR = 1,72 (95%CI 1,27 tot 2,34 en significante dosis-respons relatie, maar niet bevestigd in andere studies)
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*

5.5 ACE-inhibitoren

- Daling van de hemoglobinemie, eventueel met anemie, vooral bij chronische nierinsufficiëntie.
- Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën); dit komt vaker voor bij de behandeling van hartfalen dan bij de behandeling van hypertensie.
- Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie
- Rash
- Angioneurotisch oedeem dat soms pas na meerdere maanden behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van het zwarte ras en bij patiënten met antecedenten van angioneurotisch oedeem niet te wijten aan ACE-inhibitorgebruik (0,1%-0.5%).
- Pemfigus (zeldzaam, meestal met captopril). Het tijdstip tussen starten van het geneesmiddel en het optreden van pemfigus is zeer variabel (van 2 weken tot 2 jaar)¹.
- Verhoogd risico op hypoglycemie in combinatie met hypoglyciëmerende medicatie en insuline bij diabetes patiënten (hospitaalopname door hypoglycemie is verhoogd door het gebruik van ACE-inhibitoren uit een case-control studie) (OR = 2,4 95%CI 1,1 – 5,3 bij enalapril).
- Enkeloedeem
- Duizeligheid

- Hoofdpijn
 - Ademtekort
 - Hartkloppingen
 - Hoest (die soms slechts na meerdere weken behandeling optreedt).
 - Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij toediening aan patiënten met voorafbestaand nierlijden (bv. bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier), of bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie (bv. door diarree of braken).
 - Smaakstoornissen, gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree).
 - Cholestatische hepatitis en hematologische problemen (bv. neutropenie): zeldzaam.
 - Acute pancreatitis
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
 - *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
 - *1.Folia Farmacotherapeutica, jan. 2005.*

5.6 Sartanen

- Daling van de hemoglobinemie, eventueel met anemie, vooral bij chronische nierinsufficiëntie¹.
 - Hypotensie (na toediening van de eerste dosis en vooral bij patiënten met volumedepletie¹)
 - Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.
 - Rash
 - Angio-oedeem
 - Hoofdpijn
 - Duizeligheid
 - Zwakte en vermoeidheid
 - Hoest (maar minder frequent dan bij ACE-inhibitoren)¹.
 - Verslechtering van de nierfunctie en acuut nierfalen (vooral bij patiënten met renovasculair lijden, in het bijzonder bilaterale stenose van de nierarteriën)¹.
 - Smaakstoornissen, gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree).
 - Olmesartan: ernstige enteropathie (incidentie waarschijnlijk laag)².
 - Verhoogde leverenzymen, Cholestatische hepatitis en pancreatitis (voornamelijk met losartan)
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
 - *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
 - *1. Folia Farmacotherapeutica, aug. 2000*

- 2. *Folia Farmacotherapeutica, feb. 2014*

5.7 Renine-inhibitoren

- Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree).
- Rash.
- Angioneurotisch oedeem.
- risico van hypotensie, hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie vergelijkbaar met deze van de ACE-inhibitoren en de sartanen¹.
- Associatie met een ACE-inhibitor of een sartaan gaat gepaard met een verhoogd risico van cardiovasculaire en renale ongewenste effecten¹.

- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
- 1. *Folia Farmacotherapeutica, jan. 2014*

5.8 Centraal werkende antihypertensive : Moxonidine

- Sedatie. In tegenstelling tot clonidine veroorzaakt het geen sedatie of vermindering van de psychomotore performantie of de cognitieve functie.
- Monddroogte (en hierdoor een verhoogd risico op tandcariës¹) bij 10% van de patiënten. Dosisdependent en mild van aard, optredend vanaf het begin van de behandeling.
- Bradycardie.
- Moxonidine: verhoogde mortaliteit bij patiënten met hartfalen.

- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08)*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pages 1632-1639.*
- 1. *Folia Farmacotherapeutica, april 2015*

6 Referenties

1. Brouwers M KM, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium,. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010.
2. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328:1490.
3. National Institute for Health and Care Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults. 2011.
4. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *The Canadian journal of cardiology* 2015;31:549-68.
5. De Cort P, Christiaens T, Philips H, Goossens M, Van Royen P. Domus Medica - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Hypertensie (herziening) 2009. 2009.
6. Philips H, Koeck P. Domus Medica - Opgvolgrapport - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Hypertensie 2013. 2013.
7. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure* 2013;22:193-278.
8. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20.
9. Alliance NVDP. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. 2012.
10. Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, Dekeulenaer G, M. G, Koeck P, et al. Domus Medica - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Chronisch hartfalen. 2011.
11. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, M. G, Maes S, Van Heden L, et al. Domus Medica - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering - Chronische nierinsufficiëntie. 2012.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2014.
13. Diao D, Wright James M, Cundiff David K, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
14. Management Committee of The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980;1:1261-7.
15. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. . *British medical journal* 1985;291:97-104.
16. SHEP Cooperative Research Group. 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;265:3255-64.
17. Perry HMJr GA, LavinMA, Schnaper HW, Fitz, AE. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1978;304:267-92.

18. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj* 2009;338:b1665.
19. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, et al. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension* 2014;63:1189-97.
20. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-911.
21. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
22. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). An international trial of antihypertensive therapy in elderly patients. Objectives, protocol and organization. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 1985;275:300-34.
23. Blom JW, de Ruijter W, Witteman JC, Assendelft WJ, Breteler MM, Hofman A, et al. Changing prediction of mortality by systolic blood pressure with increasing age: the Rotterdam study. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2013;35:431-8.
24. Gutierrez-Misis A, Sanchez-Santos MT, Banegas JR, Zunzunegui MV, Sanchez-Martinez M, Castell MV, et al. Association between blood pressure and mortality in a Spanish cohort of persons aged 65 years or over: a dynamic model. *Revista espanola de cardiologia (English ed)* 2013;66:464-71.
25. Lohr JW, Golzy M, Carter RL, Arora P. Elevated systolic blood pressure is associated with increased incidence of chronic kidney disease but not mortality in elderly veterans. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2015;9:29-37.
26. Hadaegh F, Mohebi R, Khalili D, Hasheminia M, Sheikholeslami F, Azizi F. High normal blood pressure is an independent risk factor for cardiovascular disease among middle-aged but not in elderly populations: 9-year results of a population-based study. *Journal of human hypertension* 2013;27:18-23.
27. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart* 2011;97:1304-11.
28. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension* 2010;28:1366-72.
29. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine* 2008;358:1887-98.
30. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Journal of hypertension* 2014;32:1478-87; discussion 87.
31. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2015;313:603-15.
32. Sundstrom J, Sheikhi R, Ostgren CJ, Svennblad B, Bodegard J, Nilsson PM, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients. *Journal of hypertension* 2013;31:1603-10.
33. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, Ma JZ, Sim JJ, Cushman WC, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2013;159:233-42.

34. Chiang HP, Lee JJ, Chiu YW, Tsai JC, Hung CC, Hwang SJ, et al. Systolic blood pressure and outcomes in stage 3-4 chronic kidney disease patients: evidence from a Taiwanese cohort. *American journal of hypertension* 2014;27:1396-407.
35. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012;59:14-21.
36. Bangalore S, Messerli FH, Wun C-C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *European heart journal* 2010;31:2897-908.
37. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, Investigators ftPI-TT. What Is the Optimal Blood Pressure in Patients After Acute Coronary Syndromes?: Relationship of Blood Pressure and Cardiovascular Events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 Trial. *Circulation* 2010;122:2142-51.
38. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *Journal of hypertension* 2006;24:1201-8.
39. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2008;336:1121-3.
40. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.
41. Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012;35:1102-10.
42. Jatos Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:2115-27.
43. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010;56:196-202.
44. Jatos Study Group. The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS): protocol, patient characteristics, and blood pressure during the first 12 months. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2005;28:513-20.
45. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *The American journal of medicine* 2010;123:719-26.
46. Shimamoto K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, et al. Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hypertensive patients: the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:469-78.
47. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005;45:907-13.
48. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *Journal of hypertension* 2009;27:1509-20.
49. Coca A, Messerli FH, Benetos A, Zhou Q, Champion A, Cooper-DeHoff RM, et al. Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:343-8.

50. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Archives of internal medicine* 2007;167:1884-91.
51. Reboldi G, Angeli F, de Simone G, Staessen JA, Verdecchia P. Tight versus standard blood pressure control in patients with hypertension with and without cardiovascular disease. *Hypertension* 2014;63:475-82.
52. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:588-97.
53. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Mori Y, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension* 2014;64:989-96.
54. Howard G, Banach M, Cushman M, Goff DC, Howard VJ, Lackland DT, et al. Is blood pressure control for stroke prevention the correct goal? The lost opportunity of preventing hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2015;46:1595-600.
55. Barengo NC, Antikainen R, Kastarinen M, Laatikainen T, Tuomilehto J. The effects of control of systolic and diastolic hypertension on cardiovascular and all-cause mortality in a community-based population cohort. *Journal of human hypertension* 2013;27:693-7.
56. Weber MA, Bakris GL, Hester A, Weir MR, Hua TA, Zappe D, et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. *The American journal of medicine* 2013;126:501-8.
57. Wei X, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y, Walley J, et al. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in Zhejiang. *Trials* 2013;14:354.
58. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of hypertension* 2003;21:875-86.
59. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
60. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *British medical journal* 1986;293:1145-51.
61. Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *Journal of clinical hypertension* 2013;15:420-7.
62. Arguedas Jose A, Leiva V, Wright James M. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
63. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *American journal of hypertension* 2006;19:1241-8.
64. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 1998;338:645-52.
65. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney international* 2002;61:1086-97.
66. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010;362:1575-85.
67. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.

68. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810, 9 p following 810.
69. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *Journal of hypertension* 2011;29:1253-69.
70. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2012;172:1296-303.
71. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Jama* 1996;276:1886-92.
72. Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Clinical and experimental hypertension* 1999;21:491-7.
73. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj* 1998;317:703-13.
74. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *Jama* 2010;304:61-8.
75. Vamos EP, Harris M, Millett C, Pape UJ, Khunti K, Curcin V, et al. Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study. *Bmj* 2012;345:e5567.
76. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment AHRQ Comparative Effectiveness Review No 37 [Internet]. 2012 [cited j; AHRQ Publication No. 11 (12)-EHC075EF. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
77. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, Ma JZ, Canada RB, Streja E, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA internal medicine* 2014;174:1442-9.
78. Maddox TM, Ross C, Tavel HM, Lyons EE, Tillquist M, Ho PM, et al. Blood pressure trajectories and associations with treatment intensification, medication adherence, and outcomes among newly diagnosed coronary artery disease patients. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3:347-57.
79. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2805-16.
80. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? *Annals of internal medicine* 2006;144:884-93.
81. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:784-93.
82. Winchester DE, Cooper-Dehoff RM, Gong Y, Handberg EM, Pepine CJ. Mortality implications of angina and blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease: New data from extended follow-up of the International Verapamil/Trandolapril Study (INVEST). *Clinical cardiology* 2013;36:442-7.
83. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-15.

84. Group PC. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chinese medical journal 1995;108:710-7.
85. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1997;278:212-6.
86. Perry HM, Jr., Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Jama* 2000;284:465-71.
87. SHEP Cooperative Research Group. Rationale and design of a randomized clinical trial on prevention of stroke in isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. *Journal of clinical epidemiology* 1988;41:1197-208.
88. Perry HM, Jr., McDonald RH, Hulley SB, Smith WM, Furberg CD, Greenlick MR, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program, Pilot Study (SHEP-PS): morbidity and mortality experience. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 1986;4:S21-3.
89. Perry HM Jr SW, McDonald RF. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1989;20:4-13.
90. VA-NHLBI Study Group. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1978;304:267-92.
91. Wiysonge Charles S, Bradley Hazel A, Volmink J, Mayosi Bongani M, Mbewu A, Opie Lionel H. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
92. Ippppsh collaborative group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *Journal of hypertension* 1985;3:379-92.
93. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *British medical journal* 1985;291:97-104.
94. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. . *Bmj* 1992;304:405-12.
95. Wright James M, Musini Vijaya M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.
96. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 2000;342:145-53.
97. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. . *Bmj* 1998;317:713-20.
98. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110-7.
99. Berglund G, Andersson O. beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981;1:744-7.
100. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *Journal of hypertension* 1987;5:561-72.

101. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. *Jama* 1982;248:1996-2003.
102. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Jama* 2002;288:2998-3007.
103. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood pressure* 2003;12:160-7.
104. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *Journal of hypertension* 1998;16:1667-76.
105. Sareli P, Radevski IV, Valtchanova ZP, Libhaber E, Candy GP, Den Hond E, et al. Efficacy of different drug classes used to initiate antihypertensive treatment in black subjects: results of a randomized trial in Johannesburg, South Africa. *Archives of internal medicine* 2001;161:965-71.
106. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *Jama* 1996;276:785-91.
107. Tresukosol D. SO, Thongtang V. Amlodipine and Hydrochlorothiazide for Isolated Systolic Hypertension in the Thai Elderly. *Siriraj Med J* 2005;57:374-9.
108. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England journal of medicine* 2003;348:583-92.
109. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS--a randomized double-blind trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004;35:2807-12.
110. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002;288:2421-31.
111. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
112. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.
113. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2805-16.
114. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
115. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004;27:181-91.

116. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
117. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Fujimoto A, Ueshima K, Yasuno S, et al. Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:248-54.
118. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
119. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005;36:1218-26.
120. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008;358:1547-59.
121. Spinar J, Vitovec J, Soucek M, Dusek L, Pavlik T, Investigators C. *CORD: COMparision of Recommended Doses of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers*. *Vnitřní lékařství* 2009;55:481-8.
122. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *Journal of hypertension* 2005;23:2157-72.
123. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of hypertension* 2011;29:1649-59.
124. Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012;35:441-8.
125. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2008;359:2417-28.
126. SHEP Cooperative Research Group. 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). SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1991;265:3255-64.
127. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008;358:1547-59.
128. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension* 2014;32:2054-63; discussion 63.
129. Saruta T, Ogihara T, Saito I, Rakugi H, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2015;38:132-6.
130. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2015;38:89-96.
131. Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *The American journal of medicine* 2012;125:981-90.

132. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *Journal of hypertension* 2008;26:2103-11.
133. Collaborative AOaCftA, Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002;288:2981-97.
134. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2004;351:1941-51.
135. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2001;345:851-60.
136. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:77-85.
137. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
138. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErampil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.
139. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
140. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *Journal of hypertension* 2000;18:1671-5.
141. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nature clinical practice Nephrology* 2007;3:428-38.
142. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000;23 Suppl 2:B54-64.
143. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 2000;343:1969.
144. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
145. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Annals of internal medicine* 2003;138:542-9.
146. Lv J, Perkovic V, Foote Celine V, Craig Maria E, Craig Jonathan C, Strippoli Giovanni FM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
147. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047-56.
148. Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86.

149. Hung KW, Blaine J, Faubel S. Dual therapy difficulties in angiotensin blockade for proteinuria: a teachable moment. *JAMA internal medicine* 2014;174:1429-30.
150. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012;367:2204-13.
151. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine* 2013;369:1892-903.
152. Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
153. Telmisartan Randomised AssessmentNt Study in ACEiswcDI, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
154. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *European heart journal* 2009;30:1203-12.
155. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine* 2003;349:1893-906.
156. Feldstein CA. Lowering blood pressure to prevent stroke recurrence: a systematic review of long-term randomized trials. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2014;8:503-13.
157. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993;24:543-8.
158. Eriksson S, Olofsson B-O, Wester P-O. Atenolol in Secondary Prevention after Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 1995;5:21-5.
159. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:1032-40.
160. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
161. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2008;359:1225-37.

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV