



Meer duidelijkheid over de bloeddrukstreefwaarden bij oudere volwassenen met hypertensie?

Referentie

Falk JM, Froentjes L, Kirkwood JE, et al. Higher blood pressure targets for hypertension in older adults. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD011575.pub3

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is het klinisch effect van een minder intensieve behandeling van hypertensie met een streefwaarde voor systolische bloeddruk lager dan 150 tot 160 mmHg en diastolische bloeddruk lager dan 95 tot 105 mmHg in vergelijking met een meer intensieve bloeddrukbehandeling met een streefwaarde <140/90 mmHg of lager bij volwassenen van 65 jaar of ouder met hypertensie?

Achtergrond

Onze Westerse bevolking wordt steeds ouder en dat terwijl oudere personen ondervertegenwoordigd zijn in de meeste grote RCT's die het klinisch belang van hypertensiebehandeling onderzoeken. Het is daarom onduidelijk of 60-plussers beter of slechter reageren op minder of meer intensieve farmacotherapie voor hypertensie. De ideale streefwaarde voor de bloeddruk bij 80-plussers is onbekend en er bestaat bovendien tegenstrijdig bewijs over een gunstig effect van een hypertensiebehandeling op de mortaliteit (1,2). Acht van de tien grote studies die bij oudere personen het nut van bloeddrukverlagende middelen met als streefwaarde een systolische bloeddruk van minder dan 160 mmHg onderzochten, toonden een meerwaarde tegenover een onbehandelde bloeddruk van meer dan 160 mmHg (3). Sedert de publicatie van de SPRINT-studie in 2015 met 9 361 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 67,9 jaar waarvan 28% 75-plussers zonder diabetes of CVA in de voorgeschiedenis (4,5) stelt men de algemeen aanvaarde streefbloeddruk van 140/90 mmHg voor alle leeftijdsgroepen in vraag. In deze studie onderzocht men het effect van een drastisch verlaagde streefwaarde van de systolische bloeddruk tot <120 mmHg tegenover de tot dan aanvaarde streefwaarde van <140 mmHg. Na 3,2 jaar zag men een gemiddelde bloeddruk van 121,5 mmHg in de intensief behandelde groep versus 135 mmHg in de standaard behandelde controlegroep. De lagere bloeddruk in de intensief behandelde groep ging gepaard met een statistisch significant lager risico van een samengestelde primaire uitkomstmaat van acute coronaire hartziekte, CVA, hartfalen en cardiovasculaire sterfte. Deze winst ging echter gepaard met een toename van ongewenste effecten zoals acuut nierfalen, hypotensie, syncope en elektrolytenstoornissen, wat de cardiovasculaire winst hypothekeerde (6). Meerdere studies met focus op specifieke patiëntengroepen wijzen op de nadelige gevolgen van té agressieve streefwaarden (<120/80 mmHg) in geval van stabiele coronaire hartziekte (7,8), diabetes mellitus (9,10), hoog cardiovasculair risico (11,12) en voorgeschiedenis van TIA of CVA (13,14). Een Cochrane systematische review onderzocht bij volwassenen van 65 jaar of ouder met hypertensie het effect van een hogere bloeddrukstreefwaarde (minder dan 150/95 tot 160/105 mmHg) tegenover een lagere streefwaarde (minder dan 140/90 mmHg) en kon op basis van 3 studies met 8 221 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 74,8 jaar geen significant verschil aantonen in totale sterfte, hartinfarct, ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen en ongewenste effecten van de behandeling (15). De kwaliteit van het bewijs (GRADE) was echter te laag om definitieve conclusies te trekken over de

keuze van een hogere of lagere bloeddrukstreefwaarde bij oudere personen met hypertensie. Een recente update in 2024 van deze Cochrane systematische review trok daarom onze aandacht om verder te duiden (16).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Hypertension Specialised Register via de Cochrane Register of Studies; CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) via de Cochrane Register of Studies; MEDLINE Ovid; Embase Ovide; US National Institutes of Health Ongoing Trials Register; WHO International Clinical Trials Registry; tot 24 juni 2024
- men contacteerde auteurs van relevante publicaties voor extra informatie over niet gepubliceerde gegevens en geplande publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: open-label RCT's met geblindeerde effectmeting, zowel studies met parallelle groepen als cross-over studies, bij oudere personen (≥ 65 jaar) met hypertensie (gedefinieerd als behandeld voor hypertensie of een conventioneel gemeten bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg tijdens minstens twee meetmomenten) sinds minstens 1 jaar, die het effect op mortaliteit en morbiditeit rapporteren van een hogere systolische en diastolische streefbloeddruk (<150 tot 160 mmHg en <95 tot 105 mmHg) versus een lagere systolische en diastolische streefbloeddruk ($\leq 140/90$ mmHg)
- uiteindelijk includeerde men 2 Chinese en 2 Japanse studies (zie tabel 1 voor de studiekekenmerken).

Tabel 1. Karakteristieken van de geïncludeerde studies.

Studie + jaar van publicatie	Land	Aantal deelnemers	Baseline bloeddruk (mmHg)	Gemidd leeftijd (jaren)	% vrouw	% met diabetes	% rokers	hogere streefwaarde (mmHg)	lagere streefwaarde (mmHg)
JATOS 2008 (17)	Japan	4418	170/90	73,6	60	12	13,5	140 tot ≤ 160	<140
VALISH 2010 (18)	Japan	3079	170/81	76,1	62,4	13	19,2	140 tot $\leq 150/90$	$<140/90$
WHEI 2013 (19)	China	724	160/84	76,5	34	23	25	$<150/90$	$<140/90$
ZHANG 2021 (20)	China	8511	146/82	66,3	53,5	19,2	16	130 tot 150	110 tot 130

Bestudeerde populatie

- totale inclusie van 16 732 met een gemiddelde leeftijd van 70,3 jaar, ongeveer 55% vrouwen, 16% diabeten en 16% rokers (zie tabel 1); die gedurende 2 tot 4 jaar werden opgevolgd.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - totale mortaliteit
 - fataal en niet-fataal CVA (TIA uitgesloten)
 - opname in een woonzorgcentrum

- samengesteld eindpunt van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (ischemisch en hemorragisch CVA, TIA, plotse dood, myocardinfarct, de novo behandeling voor angor of hartfalen, aorta-verbreding, -ruptuur of -dissectie, perifeer arterieel lijden, nierfalen)
- secundaire uitkomstmaten:
 - cardiovasculaire mortaliteit
 - niet-cardiovasculaire mortaliteit
 - acuut coronair syndroom (fataal en niet-fataal myocardinfarct, acuut coronair syndroom, hospitalisatie voor angor, ongeplande hospitalisatie voor cardiovasculaire ziekte)
 - hartfalen (decompensatie, hospitalisatie of overlijden)
 - nierfalen (acuut of chronisch; verdubbeling van serumcreatinine, GFR <30, dialyse)
 - ernstige ongewenste gebeurtenissen (overlijden, hospitalisatie, dringende medische behandeling)
 - mineure ongewenste gebeurtenissen (zoals hoest, moeheid, ijlhoofdigheid)
 - uitval door ongewenste gebeurtenissen
 - bereikte systolische en diastolische bloeddruk.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaten (*zie tabel 2*):
 - geen statistisch significant verschil in totale mortaliteit tussen standaard en intensieve bloeddrukbehandeling
 - de studies rapporteerden niet over opname in een WZC
 - statistisch significant meer kans op CVA en een samengesteld eindpunt van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen met standaard versus intensieve bloeddrukbehandeling
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - statistisch significant meer kans op cardiovasculaire mortaliteit en hartfalen met standaard versus intensieve bloeddrukbehandeling (*zie tabel 2*)
 - geen verschil in niet-cardiovasculaire sterfte, acuut coronair syndroom, nierfalen, ernstige en mineure ongewenste gebeurtenissen en uitval door ongewenste gebeurtenissen tussen standaard en intensieve bloeddrukbehandeling (*zie tabel 2*)
 - gemiddeld was de systolische bloeddruk 9,13 mmHg (95% BI van 8,88 tot 9,37; $p < 0,00001$; $N=4$, $n=15\ 343$; $I^2=97\%$) hoger en de diastolische bloeddruk 2,88 mmHg (95% BI van 2,68 tot 3,08; $p < 0,00001$; $N=4$, $n=15\ 343$; $I^2=94\%$) hoger in de standaard versus de intensief behandelde groep.

Tabel 2. Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten van standaard (hogere BD-streefwaarde) versus intensieve (lagere BD-streefwaarde) bloeddrukbehandeling.

Uitkomstmaten	N/n	Standaard (n/1 000)	Intens (n/1 000)	RR (95% BI)	p- waarde	I ² (%)	GRADE
Primaire uitkomstmaten							
Totale mortaliteit	4; 16 732	27	23	1,14 (0,95 tot 1,37)	NS	73	laag
CVA	4; 16 732	21	15	1,33 (1,06 tot 1,67)	$p=0,001$	19	hoog
Opname in een WZC	0; 0	NVT	NVT	NVT	NVT		
Samengesteld eindpunt	4; 16 732	48	38	1,25 (1,09 tot 1,45)	$p=0,002$	44	matig
Secundaire uitkomstmaten							
Cardiovasculaire mortaliteit	4; 16 732	11	7	1,48 (1,08 tot 2,02)	$p < 0,01$	29	matig

Niet-cardiovasculaire mortaliteit	4; 16 732	15	15	0,98 (0,77 tot 1,24)	NS	48	matig
Acuut coronair syndroom	4; 16 732	15	11	1,30 (1,00 tot 1,69)	NS	0	laag
Hartfalen	3; 13 653	5	2	2,00 (1,12 tot 3,57)	p=0,02	47	laag
Nierfalen	3; 16 008	3	3	0,96 (0,55 tot 1,68)	NS	0	matig
Ernstige ongewenste gebeurtenissen	1; 3 079	52	56	0,93 (0,69 tot 1,24)	NS		laag
Mineure ongewenste gebeurtenissen	2; 4 497	220	221	0,99 (0,91 tot 1,08)	NS	0	matig
Uitval door ongewenste gebeurtenissen	3; 16 008	11	11	0,99 (0,74 tot 1,33)	NS	52	matig

N= aantal studies, n= aantal deelnemers, RR: relatief risico, BI: betrouwbaarheidsinterval, I²: Higgins, NS: niet significant, NVT: niet van toepassing.

Besluit van de auteurs

Het hanteren van een lagere streefwaarde voor bloeddruk $\leq 140/90$ mmHg ten opzichte van een hogere streefwaarde tussen <150 en 160 systolisch en tussen 95 en 105 diastolisch gedurende 2 tot 4 jaar resulteerde met hoge zekerheid van bewijs in een daling van het risico van CVA en met matige zekerheid van bewijs in een daling van het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen. Het effect op totale mortaliteit is onduidelijk (lage zekerheid van bewijs) en een lagere bloeddrukstreefwaarde gaf niet meer studie-uitval door ongewenste effecten (matige zekerheid van bewijs). Alhoewel extra onderzoek nodig is voor personen van 80 jaar of ouder en voor kwetsbare personen bij wie de risico's en de voordelen verschillend kunnen zijn, lijken de conventionele bloeddrukstreefwaarden voldoende geschikt voor de meeste oudere volwassenen met hypertensie.

Financiering van de studie

Academische salarissen van 5 Canadese universiteiten, geen andere externe financiering.

Belangenvermenging van de auteurs

Geen; Cochrane ondersteunt de auteurs bij de literatuursearch van dit artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische literatuurzoektocht is zonder restricties uitgevoerd in meerdere databanken. Twee onderzoekers (en een derde bij onenigheid) selecteerden de artikels die voldeden aan de inclusiecriteria. Op die manier kon men één Chinese studie van 2021 met $8\,511$ deelnemers aan de review van 2017 ($N=3$) toevoegen. Het is opvallend dat alle studies Aziatisch zijn. De reden hiervoor is waarschijnlijk dat men geen extreem lage bloeddrukstreefwaarde voor intensieve bloeddrukbehandeling hanteerde. Dat is waarschijnlijk dus ook de reden waarom de SPRINT-studie met een streefwaarde van <120 mmHg in de interventiegroep niet in aanmerking kwam voor inclusie. Omdat er slechts 4 studies geïncludeerd waren, was het niet mogelijk om met een funnel plot (hiervoor zijn minstens 10 studies nodig) publicatiebias op te sporen.

Alle geïncludeerde studies waren correct gerandomiseerd. Maar voor twee studies was het niet duidelijk in hoeverre de toewijzing geblindeerd gebeurde. In één studie was er mogelijk ook attrition

bias omdat er meer deelnemers uitvielen (5,9%) dan dat er de primaire uitkomstmaat bereikten (5,0% voor lage en 6,0% voor hogere streefbloeddrukwaarden). Alle studies hebben een hoog risico van performance bias omdat het niet mogelijk was om patiënten en behandelaars te blinderen. Om de streefwaarde te halen, moet men immers de bloeddruk kennen om de behandeling aan te passen. Mogelijk kan een aanpassing van het gedrag dat daaruit voortvloeide de resultaten wel beïnvloed hebben. Omdat alle studies blinding van effectbeoordelaars garandeerden was er echter geen risico van detectiebias.

Beoordeling van de resultaten

Op basis van de meta-analyse van vier Aziatische studies kan men besluiten dat de kans op een CVA, op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis en op cardiovasculaire mortaliteit statistisch significant vermindert wanneer men een streefbloeddruk <140/90 mmHg bereikt in plaats van een systolische streefwaarde tussen 150 en 160 mmHg. In absolute cijfers zou men bij eenzelfde baselinerisico van deze studie zes CVA's kunnen voorkomen als men bij duizend personen een streefbloeddruk van <140/90 mmHg zou hanteren. Ook zou men onder dezelfde voorwaarde bij tien op duizend personen een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis en bij drie op duizend personen een cardiovasculair overlijden kunnen voorkomen. De zekerheid van het bewijs was hoog voor de daling in CVA's en matig voor de daling in ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen. Het feit dat men de aanwezigheid van een CVA objectiever kan diagnosticeren ligt aan de basis van dit verschil in bewijskracht. Het is echter moeilijk om de balans tussen winst en ongewenste effecten te bepalen wegens onvoldoende registratie van ongewenste effecten in de verschillende studies. Zo leveren drie van de vier studies geen tot slechts zeer beperkte gegevens over mineure ongewenste effecten. In tegenstelling tot een daling in cardiovasculaire mortaliteit ziet men geen statistisch significant verschil in totale sterfte over een behandelingsduur van drie jaar. Voor dit resultaat is de zekerheid van bewijs echter laag door de hoge statistische heterogeniteit ($I^2=73\%$). Waarschijnlijk is deze heterogeniteit het gevolg van de verschillende streefwaarden die gebruikt worden, de verschillende in- en exclusiecriteria (zoals de mate waarin men personen met een beroerte in de voorgeschiedenis uitsloot), het leeftijdsverschil (de enige en grootste bijkomende vierde studie deed de gemiddelde leeftijd met 4,5 jaren dalen tot 70,3 jaar) en de verschillende manieren van toegepaste bloeddrukmetingen.

De Aziatische populatie maakt de extrapolatie naar onze zorgcontext niet gemakkelijk wegens andere voeding, anders gebruik van antihypertensiva met weinig diuretica, en meer voorkomen van beroerte. We vragen ons trouwens af waarom een beroerte in de voorgeschiedenis in sommige studies streng geweerd werd, terwijl het een zeer belangrijke complicatie is van hypertensie binnen de Aziatische bevolking. Merk tevens op dat door de exclusiecriteria van de verschillende studies de onderzoekspopulatie bestond uit oudere volwassenen met een gestabiliseerde cardiovasculaire status (beroerte of hartinfarct minstens zes maanden geleden, hartfalen stadium III of IV en acuut hartfalen uitgesloten evenals een ritmestoornis zoals voorkamerfibrillatie (dit zou 'de klinische bloeddrukmeting bemoeilijken')). Ook nierziekten met serumcreatinine $\geq 1,5$ mg/dl en ≥ 2 mg/dl, leverlijden, Alzheimer-dementie en dergelijke waren exclusiecriteria. De onderzoekspopulatie behelst dus eerder een selectieve, 'gezonde' groep 65-plussers. Volwassenen ouder dan 65 jaar met hypertensie zijn echter een specifieke populatie met meer gecombineerde comorbiditeit (diabetes, daling van de nierfunctie, cognitieve achteruitgang, linkerventrikelhypertrofie), meer polyfarmacotherapie, grotere bloeddruklabiliteit en grotere kans op vasculaire macro-occlusies (coronair lijden, cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer arterieel lijden). Bij 80-plussers zijn deze problemen nog prominenter aanwezig en dat samen met meer frailty. Een studie bij 85-plussers toonde minder cognitieve en fysieke achteruitgang bij een hogere systolische bloeddruk aan (21). In een andere studie zag men bij de meest zwakkere ouderen minder sterfte wanneer er hypertensie aanwezig was (22). De HYVET-studie bij 80-plussers met niet-gecompliceerde hypertensie toonde anderzijds wel dat een medicamenteuze behandeling voor hypertensie met een streefwaarde van systolische bloeddruk <150 mmHg en een diastolische bloeddruk <80 mmHg voordelig kan zijn. De eerder tegenstrijdige resultaten tussen deze RCT en de cohortstudies argumenteren de eigenheid van de hoogbejaarde populatie en nodigen uit tot meer degelijk onderzoek hierover. Door het beperkte aantal hoogbejaarde en kwetsbare deelnemers in de hier besproken Cochrane systematische review

(waarbij 3 van de 4 studies 80 tot 85 jarigen uitsloten) kan ze niet bijdragen bij het oplossen van dit wetenschappelijk hiaat.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2023) stelt als streefwaarde <140 mmHg voor 60- tot 79-jarigen en <150 mmHg voor 80-plussers voorop (23). De European Society of Hypertension raadt dezelfde streefwaarden aan en vervolledigt in geval van geïsoleerde systolische hypertensie een systolische streefwaarde voor 65-plussers van <150 mmHg (24). De NHG standaard stelt bij personen ≤70 jaar een systolische bloeddruk <140 mmHg voorop en <130 mmHg bij personen met hoger risico van hart- en vaatziekten (indien de behandeling goed verdragen wordt). Bij vitale ouderen >70 jaar streeft men naar een bloeddruk van <150 mmHg. Bij afwezigheid van ongewenste effecten kan men een streefbloeddruk <140mmHg overwegen. Bij kwetsbare oudere personen wordt een streefbloeddruk <150 mmHg systolisch met een diastolische bloeddruk ≥70 mmHg nagestreefd op voorwaarde dat men voorzichtig optitreert (25).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde Cochrane systematische review van 4 open-label RCT's met een beperkt risico van bias toont een beperkte statistische winst in het voorkomen van CVA, ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire mortaliteit met een streefbloeddruk <140/90 mmHg versus <150-160/95-105 bij personen met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar met hypertensie, zonder of met gestabiliseerde cardiovasculaire voorgeschiedenis. Door een tekort aan rapportering in de geïncludeerde studies kunnen we niets besluiten over de verhouding tussen winst en ongewenste effecten van de behandeling. Evenmin kan men op basis van deze studie iets besluiten over een ideale streefbloeddruk bij 80-plussers, kwetsbare oudere personen en oudere personen met meer ernstige comorbiditeiten.

Referenties

1. Oates DJ, Beerlowitz DR, Glickman ME, et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:383-8. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01069.x
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, et al. HYVET study Group. Treatment of hypertension in patients 80-years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management. A European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18:308-47. DOI: 10.3109/08037050903450468
4. The SPRINT Research Group; Wright JT, Williamson JD, Whelton PK; et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
5. De Cort P. Intensieve versus standaard bloeddrukcontrole bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes. *Minerva* 2016(15);10:250-3.
6. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub3
7. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31326-5
8. De Cort P. Streefbloeddruk bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte. *Minerva Duiding* 15/3/2017.
9. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:1717. DOI: 10.1136/bmj.i717
10. De Cort P. Wat is de streefwaarde voor bloeddrukbehandeling bij patiënten met diabetes mellitus? *Minerva Duiding* 15/03/2017.

11. Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcome in high-risk patients : result from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7
12. De Cort P. Bloeddrukstreefwaarden voor hoogrisicopatiënten. *Minerva Duiding* 15/12/2017.
13. Zonneveld TPO, Richard E, Vergouwen MD et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2
14. De Cort P. Is een medicamenteuze bloeddrukbehandeling effectief na TIA of CVA? *Minerva* 2019(18);4:44-47.
15. Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD011575.pub2
16. Falk JM, Froentjes L, Kirkwood JE, et al. Higher blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD011575.pub3
17. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31:2115-27. DOI: 10.1291/hypres.31.2115
18. Ogiwara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study (VALISH). *Hypertension* 2010;56:196-202. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146035
19. Wei Y, Jin Z, Shen G, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens* 2013;15:420-7. DOI: 10.1111/jch.12094
20. Zhang W, Zhang S, Deng UY, et al, STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268-79. DOI: 10.1056/NEJMoa2111437
21. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old : the Leiden 85-plus study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2014-9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04203.x
22. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE, Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the implant of frailty. *Arch Intern Med* 2012;172:1162-8. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2555
23. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. Published: 28 August 2019. Last updated: 21 November 2023.
24. Mancia FG, Kreutz R, Brunstrom M, et al; Eur Soc Hypertension. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) *Hypertens* 2023;41:1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
25. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard. (M84). Gepubliceerd: juni 2019. Laatste aanpassing: september 2024.