# Revisie van de Domus Medica richtlijn Hypertensie

Cynthia Vandenbranden, Arne Pierrard, Erna Causevic, Universiteit Antwerpen.

Promotor: Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen.

Co-promotor: Janssen Anneleen, Universiteit Antwerpen.

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2022 – 2025]

*Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.*

*Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.*

# Abstract

Context: Hypertensie blijft wereldwijd een aandoening die veel morbiditeit en mortaliteit veroorzaakt. Ook is er een te grote groep patiënten die onvoldoende behandeld blijft, slechts 14% van de hypertensiepatiënten wordt als gecontroleerd beschouwd. Richtlijnen kunnen helpen om zorgverleners te ondersteunen in hun medische praktijkvoering. Domus Medica ontwikkelde hiervoor de richtlijn Hypertensie (2009). Deze dient regelmatig geüpdatet te worden, waarbij nieuw wetenschappelijk bewijs in rekening wordt gebracht.

Methode: In deze masterthesis werd een literatuuronderzoek gedaan waarbij wetenschappelijk bewijs uit verschillende nieuwere richtlijnen en systematische reviews werd beoordeeld en vergeleken. Hiervoor werd er gefocust op zes klinische vragen. Nadien werden vijf aanbevelingen getoetst bij huisartsen en huisartsen-in-opleiding. Dit werd bevraagd aan de hand van een 7-punts Likert-schaal, schriftelijke vrije feedback en discussiegroepen.

Resultaten: Vele aanbevelingen in de oorspronkelijke richtlijn komen overeen met nieuwer wetenschappelijk bewijs. Wel zijn er aanbevelingen die moeten herzien of toegevoegd worden. Een belangrijk punt dat vermoedelijk zal opgenomen worden in de nieuwe richtlijn is de meer prominente rol van de ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring. Verder zijn bètablokkers niet meer eerste keuze gezien de lichte inferioriteit bij het voorkomen van een beroerte. Ook is er meer wetenschappelijk bewijs voor het starten met combinatietherapie en zijn er wijzigingen van voorkeurspreparaten in bepaalde patiëntengroepen. Hiernaast zal ook de rol van zorgverleners die niet arts zijn in de opvolging van hypertensiepatiënten aandacht verdienen. Op vlak van streefbloeddrukwaarden bij bloeddrukverlagende therapie is de Domus Medica richtlijn nog grotendeels up-to-date. Mogelijk kan de streefbloeddruk bij gezonde volwassenen aan de hand van de recentere richtlijnen verlaagd worden van 140/90 mmHg naar 130/80 mmHg. Verder zou ook bij gezonde niet-kwetsbare ouderen > 80 jaar de streefbloeddruk van 150/80 mmHg verlaagd kunnen worden naar <130/80 mmHg, rekening houdend met bijwerkingen en tolerantie van de lagere bloeddruk. In de literatuur wordt ook bij deze groep een verlaging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit opgemerkt. Voor kwetsbare ouderen zou een streefbloeddruk van 150/80 mmHg aangehouden kunnen worden, gezien het valgevaar in deze groep. Bij de toetsing was er geen eensgezindheid over bijvoorbeeld de 24-uursbloeddrukmonitoring en opvolging van hypertensie door verpleegkundigen.

Conclusie: Er zijn zeker enkele aanbevelingen die een update nodig hebben. Nieuwe aanbevelingen dienen duidelijk geformuleerd te worden op basis van achterliggend wetenschappelijk bewijs en de praktische Belgische context.

# Afkortingen:

PIPOH: Patient, Intervention, Professionals, Outcomes, Healthcare setting

WOREL: Werkgroep Ontwikkeling Richtlijn Eerste Lijn

ACE: Angiotensin-converting enzyme

ARNi: Angiotensine Receptor Neprilysine inhibitor

ASCVD: atherosclerotic coronary artery disease

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

HFmrEF: Heart Failure with a mildly reduced ejection fraction

HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction

HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction

MRA: Mineralocorticoid receptor antagonist

RAAS: renine-angiotensine-aldosteronsysteem

RCT: Randomised controlled trial

SGLT2: sodium-glucose-cotransporter-2

# Inhoudsopgave


| | |
|---|---|
| 1. Introductie | 6 |
| 2. Methode | 6 |
| 3. Resultaten | 13 |
| 4. Discussie | 39 |
| 5. Besluit | 41 |
| 6. Referenties | 42 |

# 1. Introductie

Hypertensie is een veelvoorkomend probleem in de huisartsenpraktijk en één van de belangrijkste oorzaken van vroegtijdige cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Wereldwijd zijn er 13 op 100 sterfgevallen bij volwassenen door hypertensie [1]. Iets meer dan de helft van de patiënten in de huisartsenpraktijk is in behandeling voor hypertensie, maar slechts bij 30% is de bloeddruk onder controle [2].
Naar aanleiding van een vraag vanuit de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijn Eerste Lijn (WOREL) zullen we meewerken aan een revisie van de richtlijn Hypertensie van Domus Medica, laatst gereviseerd in 2013 [3].
In het onderhoudsplan voor de richtlijnen worden toekomstige updates voorbereid via literatuursurveillance. WOREL maakte een voorstel om de huidige richtlijn Hypertensie van Domus Medica te herzien in 2023. Zij concludeerden dat een aantal aanbevelingen volledig moeten worden herzien. Bovendien zou het nuttig zijn om de doelgroep voor deze richtlijn te verbreden naar andere eerstelijnshulpverleners die een rol hebben bij de opvolging van hypertensie, zoals praktijkverpleegkundigen en thuisverpleegkundigen.
Er zijn nieuwe internationale richtlijnen beschikbaar die het revisie proces kunnen ondersteunen. We zullen aldus een eerste literatuuronderzoek doen hiernaar en de meest relevante en recente richtlijnen en systematische reviews beoordelen. Om vanuit de nieuwe internationale evidentie aanbevelingen te formuleren is het belangrijk om rekening te houden met de Belgische context. WOREL zal in de toekomst ook een update van de Belgische richtlijn produceren. Later zullen we daarom een aantal nieuwe aanbevelingen die geformuleerd zijn op basis van dit literatuuronderzoek reeds toetsen in seminariegroepen en in de eigen huisartsenpraktijken. Dit doen we aan de hand van een 'Evidence to Decision framework' [4] Op basis van de gegeven scores, mondelinge- en schriftelijke feedback formuleerden we per aanbeveling een conclusie over de sterkte van de aanbevelingen en aandachtspunten hierbij.

# 2. Methode

Aan de hand van de Domus Medica richtlijn Hypertensie [3] werden er voor het literatuuronderzoek zes klinische vragen opgesteld. In een eerste fase werd er middels deze klinische vragen naar recente richtlijnen gezocht over hypertensie. Hiervoor werden er zoekstrategieën opgesteld op basis van PIPOH (Patient, Intervention, Professionals, Outcomes, Healthcare setting) format (zie tabel 2.1-2.6).

Tabel 2.1 Klinische vraag 1 ' Hoe de bloeddruk in de huisartspraktijk gestandaardiseerd meten om een correcte diagnose te stellen?'

| | |
|---|---|
| Patient | Volwassen patiënten van 40-80 jaar met vermoeden van hypertensie en/of in kader van cardiovasculaire risicobepaling |
| Intervention | Conventionele bloeddrukmetingen, zelfmetingen, ambulante 24-uurs bloeddrukmetingen |
| Professionals | Huisartsen, verpleegkundigen in de huisartsenpraktijk |
| Outcomes | Correcte gemiddelde bloeddruk (idealiter gemakkelijk uitvoerbaar en kostenefficiënt) |
| Healthcare setting | Huisartsenpraktijk |

Tabel 2.2 Klinische vraag 2 'Welke bloeddrukwaarden worden er nagestreefd bij ongecompliceerde hypertensie zonder comorbiditeit, bij comorbiditeiten en bij patiënten ≥80 jaar?'

| | |
|---|---|
| Patient | Volwassen patiënten van middelbare leeftijd met hypertensie (systolische bloeddruk ≥140 mmHg en/of elke diastoli-sche bloeddruk ≥90 mmHg) zonder comorbiditeiten / met comorbiditeiten. Verdere verdeling in diabetes zonder nefropathie, diabetes met nefropathie, nierlijden zonder proteïnurie en nierlijden met proteïnurie) en patiënten > 80 jaar. |
| Intervention | Zonder comorbiditeiten bloeddruk <140/90. Met comorbiditeit verdere verdeling: diabetes zonder nefropathie <130/80; diabetes met nefropathie <125/75; nierlijden zonder proteïnurie <130/80 en nierlijden met proteïnurie <125/75 en bij patiënten > 80 jaar <150/80. |
| Professionals | Huisartsen |
| Outcomes | Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit |
| Healthcare setting | Huisartsenpraktijk |

Tabel 2.3 Klinische vraag 3 'Wat is de medicamenteuze starttherapie bij hypertensie: zonder comorbiditeiten , bij diabetes mellitus type II, hartfalen, coronair lijden en bij patiënten met origine van Sub-Sahara-Afrika?'

| | |
|---|---|
| Patient | Patiënten onderverdeeld in zonder comorbiditeiten, met niet-diabetische nierziekten, coronair lijden, hartfalen, diabetes mellitus type II en met origine van Sub-Sahara-Afrika |
| Intervention | Antihypertensiva |
| Professionals | Huisartsen |
| Outcomes | Bereiken streefbloeddruk |
| Healthcare setting | Huisartsenpraktijk |

Tabel 2.4 Klinische vraag 4 'Wat is de behandeling als de starttherapie niet volstaat om de bloeddruk streefwaarde te bereiken?'

| | |
|---|---|
| Patient | Patiënten bij wie starttherapie faalt in het bereiken van de streefbloeddruk na initiële behandeling |
| Intervention | Antihypertensiva |
| Professionals | Huisartsen |
| Outcomes | Bereiken streefbloeddruk |
| Healthcare setting | Huisartsenpraktijk |

Tabel 2.5 Klinische vraag 5 'Hoe moet men patiënten met hypertensie opvolgen in de huisartsenpraktijk'

| | |
|---|---|
| Patient | Alle patiënten met hypertensie |
| Intervention | Bloeddrukcontroles en laboratoriumonderzoek |
| Professionals | Huisartsen, verpleegkundigen |
| Outcomes | Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit |
| Healthcare setting | Huisartsenpraktijk |

Tabel 2.6 Klinische vraag 6 'Wanneer moet men patiënten met hypertensie doorverwijzen naar de tweede lijn?'

| | |
|---|---|
| Patient | Alle patiënten met hypertensie |
| Intervention | Doorverwijzing naar tweede lijn |
| Professionals | Huisartsen |
| Outcomes | Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit |
| Healthcare setting | Huisartsenpraktijk |

Er werd gezocht in verschillende medische databanken; Guidelines International Network (G.I.N.), Guideline Central, TRIP Database, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Haute Autorité de santé (HAS) and the Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO).
De search vond op 11 mei 2023 plaats. De inclusiecriteria zijn alle richtlijnen gepubliceerd vanaf 2013 en geschreven in het Engels of Nederlands. De volledige zoekmethode is terug te vinden in de Appendix, 5. Matrix. Er werden zes richtlijnen geïncludeerd. De richtlijnen werden onafhankelijk beoordeeld door twee beoordelaars. Dit werd uitgevoerd aan de hand van de AGREE II tool [5] (zie Appendix, 5. Matrix). Er werd een beoordeling uitgevoerd volgens de zes hoofddomeinen: 1. Onderwerp en doel, 2. Betrokkenheid van belanghebbenden, 3. Methodologie, 4. Helderheid en presentatie, 5. Toepassing en 6. Onafhankelijkheid van de opstellers.

Bij het beoordelen van de Canadese Hypertensie richtlijn [6] kwamen we tot de conclusie dat er zo goed als geen informatie beschikbaar was over hoe de richtlijn ontwikkeld werd. Hierdoor konden we de kwaliteit niet beoordelen. Ook na een mail naar de organisatie van de richtlijn kon er geen extra informatie over de ontwikkeling verkregen worden. Er kwam wel een antwoord dat een nieuwe versie van de richtlijn in 2025 zal worden uitgebracht.

Aldus werden er in deze fase slechts vijf van de zes richtlijnen volledig beoordeeld a.d.h.v. de AGREE II tool.
Voor de NICE-richtlijn [7] was het niet steeds mogelijk om de originele literatuur voor de specifieke aanbevelingen terug te vinden. Recent zijn zowel de NHG-richtlijnen als de NICE-richtlijnen geaccrediteerd door CEBAM waardoor de kwaliteit van de inhoud ervan wel kan worden gewaarborgd.

Uiteindelijk werd de meest recente update van de ESC-richtlijn [8] uit 2024 ook aan de selectie toegevoegd. Deze meest recente update bevat ook nieuwe kwaliteitsvolle evidentie die belangrijk is om te includeren. De volgende zes richtlijnen zijn na beoordeling met de AGREE II tool geïncludeerd:

Tabel 2.7 Geïncludeerde richtlijnen na toepassing van AGREE II tool

| | |
|---|---|
| 1 | NICE Hypertension in adults: diagnosis and management (strongly recommend) [7] |
| 2 | NHG Cardiovasculair risicomanagement (recommend with provisos / alterations) [9] |
| 3 | WHO Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults (strongly recommend) [10] |

| | |
|---|---|
| 4 | 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines (recommend with provisos / alterations) [11] |
| 5 | 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) (recommend with provisos / alterations) [12] |
| 6 | 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO) (strongly recommend) [8] |

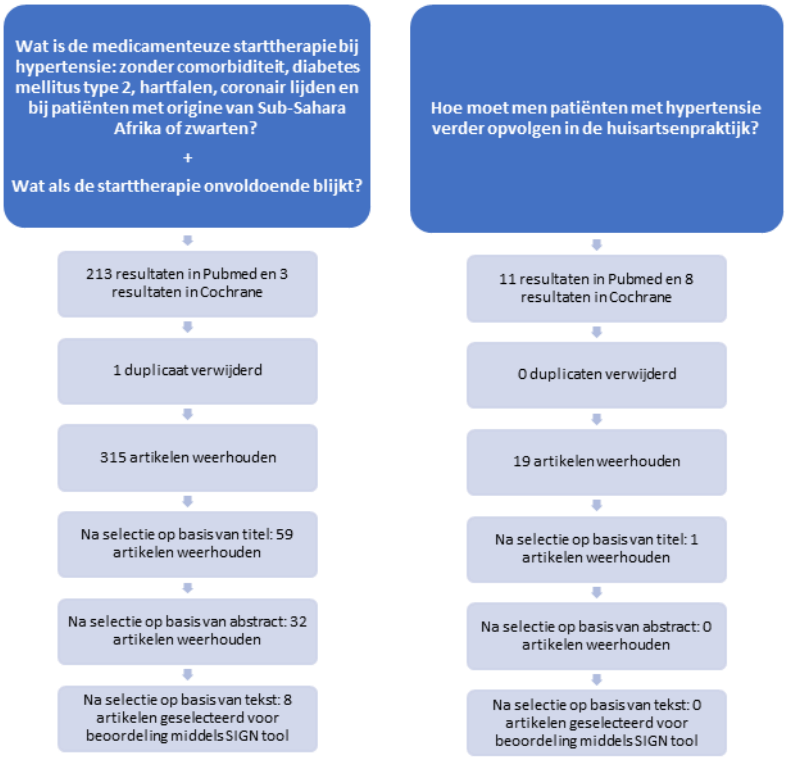
Nadien werden uit de richtlijnen de aanbevelingen per klinische vraag geëxtraheerd (Zie 3. Resultaten).

Naast het opzoeken van richtlijnen werd er in een tweede fase ook een literatuuronderzoek uitgevoerd naar recente gepubliceerde systematische reviews. Hierbij werd er voor elke klinische vraagstelling middels een zoekstrategie in zowel PubMed als Cochrane gezocht (zie Appendix, 1. Zoekstrategieën). De search vond op 21/08/2023 plaats. Voor de selectie van de artikelen zijn de inclusiecriteria als volgt: betreft een systematic review, geschreven in het Engels of Nederlands en gepubliceerd vanaf 1 januari 2019. Gezien de laatste revisie van de geselecteerde richtlijnen in augustus 2019 gebeurde (betreft de NICE richtlijn [7]), werd er besloten de systematic reviews vanaf die periode te zoeken.

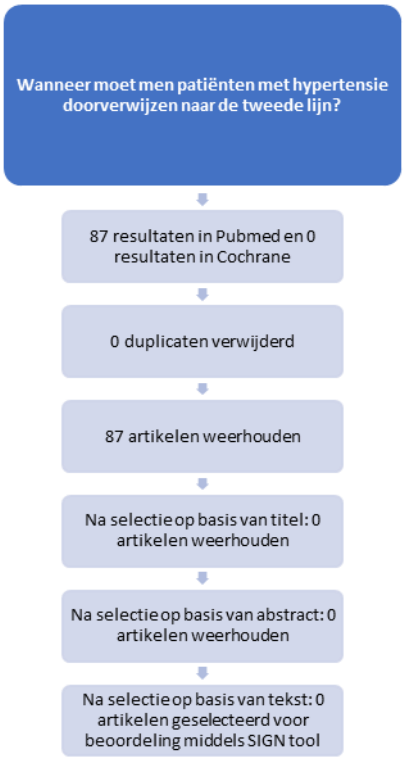
Zie figuur 2.1, 2.2 en 2.3 voor het verloop van de selectie van de artikelen per klinische vraag. De artikelen werden verzameld en geselecteerd in het programma EndNote.




Figuur 2.1 flow-chart van de selectieprocedure van de artikelen van de klinische vragen 1 en 2.




Figuur 2.2 flow-chart van de selectieprocedure van de artikelen van de klinische vragen 3 en 4.




Figuur 2.3 flow-chart van de selectieprocedure van de artikelen van klinische vraag 6.

De geselecteerde artikelen werden via de “SIGN Methodology checklist 1” beoordeeld (zie Appendix, 2. Beoordeling geselecteerde artikelen middels de SIGN-checklist). In onderstaande tabel staan de artikelen opgesomd met de kwaliteitsbeoordeling. Alle artikelen die als “Acceptable” of “High quality” werden aangevinkt werden geïncludeerd in de literatuurreview. In Appendix, 5. Matrix worden de karakteristieken, resultaten en bijkomende opmerkingen weergegeven.

Tabel 2.8 Geselecteerde artikelen voor beoordeling middels SIGN-checklist

| | |
|---|---|
| Klinische vraag 1 | Andreadis, Emmanuel A., et al. "Attended versus unattended automated office blood pressure: a systematic review and meta-analysis." High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention 26 (2019): 293-303. (High quality)<br><br>Viera, Anthony J., et al. "Does this adult patient have hypertension?: The rational clinical examination systematic review." Jama 326.4 (2021): 339-347. (Acceptable quality)<br>Sheppard, James P., et al. "Defining the relationship between arm and leg blood pressure readings: a systematic review and meta-analysis." Journal of hypertension 37.4 (2019): 660-670. (High quality)<br><br>Clark, Christopher E., Sinead TJ McDonagh, and Richard J. McManus. "Accuracy of automated blood pressure measurements in the presence of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis." Journal of Human Hypertension 33.5 (2019): 352-364. (Acceptable to low quality) |
| Klinische vraag 2 | Bogaerts, Jonathan MK, et al. "Do we AGREE on the targets of antihypertensive drug treatment in older adults: a systematic review of guidelines on primary prevention of cardiovascular diseases." Age and ageing 51.1 (2022): afab192. (High quality)<br><br>Brunström, Mattias, and Bo Carlberg. "Benefits and harms of lower blood pressure treatment targets: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials." BMJ open 9.9 (2019): e026686 (High quality)<br><br>Galimzhanov, Akhmetzhan Maratovich, Yersyn Toleutayevich Sabitov, and Baurzhan Slymovich Azizov. "The implications of blood pressure targets from the 2018 European Society of Cardiology hypertension guidelines in Asian patients: a systematic review and meta-analysis." Annals of Saudi Medicine40.3 (2020): 234-254. (High quality)<br><br>Muehlbauer, Viktoria, et al. "The Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Frail, Older Patients: A Systematic Review." Deutsches Ärzteblatt International 116.3 (2019): 23 (High quality)<br><br>Murad, Mohammad Hassan, et al. "Antihypertensive agents in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 104.5 (2019): 1575-1584. (Acceptable quality) |
| Klinische vraag 3 en 4 | Ismail, Shaiful Bahari, et al. "Angiotensin receptor blockers for erectile dysfunction in hypertensive men: a brief meta-analysis of randomized control trials." American journal of men's health 13.6 (2019): 1557988319892735. (High quality)<br><br>Martins, Vítor M., et al. "Thiazide diuretics alone or combined with potassium-sparing diuretics to treat hypertension: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials." Journal of hypertension 41.7 (2023): 1108-1116. (High quality) |

| | |
|---|---|
| | Mugendi, George A., et al. "Calcium channel blockers for people with chronic kidney disease requiring dialysis." Cochrane Database of Systematic Reviews 10 (2020). (High quality)<br><br>Seeley, Anna, et al. "Pharmacotherapy for hypertension in Sub-Saharan Africa: a systematic review and network meta-analysis." BMC medicine 18 (2020): 1-11. (High quality)<br><br>Sen, Jonathan, et al. "Antihypertensive therapies in moderate or severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis." BMJ open 10.10 (2020): e036960. (High quality)<br>Seo, Suk Min, et al. "Comparative efficacy and safety of fimasartan in patients with hypertension: A network meta-analysis of randomized controlled trials." The Journal of Clinical Hypertension 24.8 (2022): 971-983. (High quality)<br><br>Wang, Gan Mi, et al. "Renin inhibitors versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension." Cochrane Database of Systematic Reviews 10 (2020). (High quality)<br><br>Wu, Hong-Xing, et al. "Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of middle-aged and elderly patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Annals of Palliative Medicine 11.5 (2022): 1811825-1811825. (Acceptable quality) |
| Klinische vraag 5 | Mantovanil, Maria de Fátima, et al. "Effectiveness of nursing case management versus usual care for blood pressure control in adults with hypertension: a systematic review." Investigacion y educacion en enfermeria 39.1 (2021). (High quality) |
| Klinische vraag 6 | Geen artikelen geselecteerd. |

Omdat er voor enkele onderzoeksvragen veel nieuwe evidentie en/of een duidelijk verschil was tussen de nieuwe richtlijnen en de oude Domus Medica richtlijn werden hiervoor in een derde fase een toetsing uitgevoerd. We selecteerden uit het literatuuronderzoek 5 aanbevelingen die interessant zijn. Dit gaat vaak over grotere en relevante veranderingen die soms in de Belgische praktijk moeilijker toepasbaar zijn. Het doel was om feedback te krijgen van Vlaamse stakeholders op deze nieuwe aanbevelingen gebaseerd op internationale richtlijnen en studies. Op deze manier kunnen de mogelijk nieuwe aanbevelingen aangepast worden naar de Belgische context.

De aanbevelingen werden afgetoetst bij huisartsen in opleiding en huisartsen. Wij, drie huisartsen in opleiding, voerden de toetsingsprocedure uit in onze eigen seminariegroepen georganiseerd vanuit het ICHO (drie verschillende groepen in de provincie Antwerpen) (Appendix, 3. Draaiboek implementatiefase). We vulden deze groepen met voornamelijk huisartsen in opleiding aan met een toetsing in de eigen huisartsenpraktijk. Zo hebben er in totaal 19 huisartsen en huisartsen in opleiding de vragenlijst ingevuld tussen 11 februari 2025 en 2 april 2025.

Een presentatie vatte de relevante evidentie en de nieuwe aanbevelingen samen (Appendix, 6. Powerpoint presentatie seminariegroepen). Deze werd eerst mondeling gepresenteerd. Bij één seminariegroep was dit niet mogelijk en werd de presentatie vooraf doorgestuurd. Vervolgens werd

gevraagd om een bevraging in te vullen via een anoniem Google formulier (Appendix, 3. Draaiboek implementatiefase). Hierin werden de stellingen gepresenteerd en per stelling werd er gevraagd om via een unipolaire 7-punts Likert-schaal de criteria uit het Evidence to Decision framework [4] te scoren. Om de vragenlijst relatief beknopt en haalbaar te houden hebben we 3 criteria samengevoegd; de grootte van de verwachte gewenste effecten en de ongewenste effecten, de zekerheid hiervan en de balans hiertussen. Bij elke aanbeveling was ook de mogelijkheid voorzien om via vrije tekst extra feedback en opmerkingen te geven. Na het invullen van de vragenlijst werd nog een korte (5-20 minuten) mondelinge groepsdiscussie georganiseerd. Op deze manier werd extra kwalitatieve feedback verkregen. Er werd een informed consent gevraagd om deze discussie te mogen opnemen om achteraf alles correct te kunnen verwerken (Appendix, 4. Informed consent formulier).

Onze Evidence to Decision criteria:

- De aanbeveling is belangrijk/prioritair
- De verwachte gewenste effecten zijn voldoende groot t.a.v. de ongewenste effecten en voldoende zeker
- Het effect van de aanbeveling is waardevol voor de meeste mensen
- De aanbeveling is kostenefficiënt
- De aanbeveling ondersteunt gelijkwaardigheid
- De aanbeveling is aanvaardbaar
- De aanbeveling is haalbaar

# 3. Resultaten

## *Klinische vraag 1: Hoe de bloeddruk in de huisartspraktijk gestandaardiseerd meten om een correcte diagnose te stellen?*

In de oorspronkelijke richtlijn 'Hypertensie' van Domus Medica [3] worden de conventionele bloeddrukmeting en de zelfmetingen door patiënt of verwante als complementair gezien. Idealiter doet men beide en de laagste waarde telt. De conventionele meting wordt uitgevoerd volgens de ESH en de WHO/ISH criteria [13]. Bij diagnostische zelfmetingen dient men de bloeddruk te meten gedurende zeven dagen tweemaal 's morgens (tussen 6 en 9 uur) en tweemaal 's avonds (tussen 18 en 21 uur). Voor de berekening van het gemiddelde van de bekomen bloeddrukwaarden (minstens twaalf) worden de metingen van de eerste dag uitgesloten. Hiervoor is in de richtlijn een invulkaart als bijlage opgenomen. Aangezien de waarden van de zelfmetingen een hoge specificiteit (0,93) vertonen voor hypertensie, kunnen patiënten met een gemiddelde zelfmeting <135/85 mmHg worden gerustgesteld.

Er is een kader 'Hoe zelfmetingen en conventionele metingen vertalen naar diagnose?' en stroomdiagram hiervoor bij de richtlijn toegevoegd. Bij een belangrijke discrepantie tussen de conventionele meting en de zelfmeting adviseert de oorspronkelijke richtlijn specialistisch advies met een ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring. Hierbij vermeldt deze expliciet dat dit niet tot het routine-instrumentarium van de huisarts behoort.

De NICE-richtlijn raadt aan om bij iedereen die bij conventionele bloeddrukmetingen een bloeddruk heeft tussen de 140/90 mmHg en 180/120 mmHg ook een ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring te

doen ([7], sectie 1.2.3.). Bevestigende zelfmetingen worden enkel aangeraden als de ambulante 24-uursbloeddrumonitoring niet geschikt is of niet verdragen wordt ([7], sectie 1.2.4.).

De NHG-richtlijn raadt na een conventionele bloeddrukmeting met een mogelijke behandelindicatie ofwel een ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring (voorkeur) of geprotocolleerde zelfmetingen aan om witte jas hypertensie uit te sluiten [9]. Zo niet mogelijk raden zij als enige richtlijn een geautomatiseerde bloeddrukmeting om de 5 minuten gedurende 30 minuten (BP30) als alternatief aan [9]. Dit wordt beperkt onderbouwd aan de hand van 4 verschillende studies [14-17]. Dit alles staat in de NHG-richtlijn samengevat in figuur 19 Stroomschema bloeddruk meten.

In de geselecteerde richtlijn van de WHO worden geen adviezen rond deze onderzoeksvraag gegeven [7].

De Amerikaanse richtlijn ACC/AHA heeft gelijkaardige aanbevelingen als de Domus Medica richtlijn. Ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring wordt als de beste niet-conventionele meetmethode gezien (zeker bij vermoeden witte jas hypertensie, ongecontroleerde gemaskeerde hypertensie of onderbehandeling) maar zij erkennen ook dat zelfmetingen vaak praktisch meer haalbaar zijn ([11], hoofdstuk 4).

De 2024 ESC-richtlijn raadt de conventionele bloeddrukmeting aan als screening en legt nog meer nadruk op 'out-of-office' metingen zoals de ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring en/of zelfmetingen [8]. Hiervoor wordt verwezen naar een updated evidence report and systematic review voor de US preventive services task force [18]. De zelfmetingen en ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring worden als complementair gezien ten opzichte van elkaar. De voor- en nadelen van deze twee methodes worden in tabel 6 in de ESC-richtlijn vergeleken zodat een geïndividualiseerde beslissing gemaakt kan worden [8]. .

In deze ESC-richtlijn wordt een onderscheid gemaakt tussen verhoogde bloedruk >120/70 mmHg en hypertensie >140/90 mmHg. Hierdoor is er ook voor 120/70 mmHg een vergelijkingstabel beschikbaar tussen de verschillende meetmethodes ([5], tabel 5). Bij patiënten met een verhoogde bloeddruk, dus nog geen hypertensie, en een hoog cardiovasculair risico wordt ook een 'out-of-office' methode aangeraden ter bevestiging van de diagnose. De ESC-richtlijn voorziet figuur 10 die het protocol voor de bevestiging van de diagnose hypertensie vereenvoudigt [5].

In de ESC-richtlijn wordt ook gesproken over geautomatiseerde office bloeddrukmetingen met en zonder toezicht van de zorgverlener. Er is te weinig evidence om metingen zonder toezicht aan te bevelen. Er wordt gesuggereerd dat ambulante metingen wel meer benaderd worden met deze geautomatiseerde office bloeddrukmetingen zonder toezicht [19]. De studie van Andreadis et al. lijkt de lagere metingen bij geautomatiseerde office bloeddrukmetingen zonder toezicht te bevestigen [20].

Er kan dus geconcludeerd worden dat elke geselecteerde richtlijn de ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring wel beschouwt als een eerstelijnsonderzoek. Vooral de meest recente en door ons goed beoordeelde richtlijnen geven (in bepaalde gevallen) zelfs de voorkeur aan een ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring boven zelfmetingen (NHG, NICE, ACC/AHA en ESC). De meeste richtlijnen erkennen hierbij wel praktische drempels waardoor men toch kan kiezen voor zelfmetingen als alternatief (NHG, ACC/AHA, ESC).

NICE, NHG, ACC/AHA en ESC vermelden duidelijk dat men bij de interpretatie van niet-conventionele bloeddrukmetingen rekening dient te houden met lagere uitkomstwaarden in vergelijking met conventionele metingen. Risicoberekeningen en streefwaardeliteratuur zijn op conventionele metingen gebaseerd. De andere richtlijnen rekenen bij zelfmetingen ook op een gemiddelde van 135/85 mmHg als de bovengrens van een normale (bij ESC ook verhoogde) bloeddruk. Voor de ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring ligt deze nog lager; volgens zowel ACC/AHA als NHG gemiddeld 130/80 mmHg over de hele 24 uur. ESC en NICE vermelden enkel een grenswaarde van het gemiddelde overdag, namelijk 135/85mmHg. ACC/AHA vermeldt ook een gemiddelde nachtelijke grenswaarde van 120/70mmHg. De systematic review van Sheppard et al. vergelijkt de resultaten van bloeddrukmetingen aan de arm en het been [21]. Ze stelden een waarde van 155/90mmHg voor als grenswaarde voor de diagnose van hypertensie op basis van een bloeddrukmeting aan de enkel.

Zowel NHG als ESC benadrukken dat bij atriumfibrilleren geautomatiseerde methodes niet gevalideerd zijn. Dit wordt momenteel nog niet vermeld in de Domus Medica richtlijn. Clark et al. vond in zijn studie geen bewijs dat geautomatiseerde toestellen met de mogelijkheid om atriumfibrillatie vast te stellen correctere metingen gaven [22].

De systematic review van Viera et al. bevestigt de relevantie van de 24-uurs bloeddrukmeting bij de diagnostiek van hypertensie [23].

Op basis van deze literatuurstudie zouden we enkele nieuwe aanbevelingen willen formuleren voor de toekomstige update van de Domus Medica richtijn. De belangrijkste is de volgende. '*De 24-uursbloeddrukmonitoring heeft de voorkeur zo praktisch haalbaar bij patiënten waarbij een correcte meting extra belangrijk is (bv. vermoeden van bijwerkingen van medicatie, gemaskeerde- of wittejashypertensie, zeer hoog cardiovasculair risico, …).'* Deze nemen we ook op in de toetsing. Deze aanbeveling dient dan aangevuld te worden met de correcte grenswaarden, namelijk 135/85mmHg als daggemiddelde, 130/80mmHg als 24-uurs gemiddelde en 120/70mmHg als nachtelijk gemiddelde. Volgende nieuwe aanbevelingen lijken ook nuttig. '*Bij de diagnostiek van hypertensie is het belangrijk om het hartritme na te gaan. Bij een onregelmatig hartritme zoals atriumfibrilleren wordt de bloeddruk best gemeten via de conventionele methode met auscultatie over de arteria brachialis.'*

## *Klinische vraag 2: Welke bloeddrukwaarden worden er nagestreefd bij ongecompliceerde hypertensie zonder comorbiditeit, bij comorbiditeiten en bij patiënten ≥80 jaar?*

Bij de behandeling van hypertensie is het belangrijk een bepaalde bloeddrukwaarde na te streven om zo veel mogelijk het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te kunnen reduceren. Dit risico wordt multifactorieel bepaald door onder andere de aanwezigheid van comorbiditeiten zoals diabetes mellitus en chronische nierziekte.

In de oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica [3], wordt er onderscheid gemaakt in de groepen van volwassenen zonder comorbiditeit, volwassenen met comorbiditeiten (diabetes zonder nefropathie, diabetes én nefropathie, nierlijden zonder proteïnurie en nierlijden én proteïnurie) en gezonde 80-plussers zonder comorbiditeit.

De opgegeven streefwaarden van de bloeddruk in de bovengenoemde groepen zijn als volgt:

Tabel 3.1 Streefbloeddrukwaarden richtlijn Domus Medica

| Patiëntengroep | Streefbloeddrukwaarde |
|---|---|
| Volwassenen zonder comorbiditeit (GRADE 1B) | <140/90 mmHg |
| Met diabetes (type I, II) zonder nefropathie (GRADE 1B) | 130/80 mmHg |
| Met diabetes (type I, II) én nefropathie (GRADE 1B) | 125/75 mmHg |
| Met nierlijden zonder proteïnurie (proteïne <0.5 g/24 uur) (GRADE 1B) | 130/80 mmHg |
| Met nierlijden én proteïnurie (proteïne >0.5 g/24 uur) (GRADE 1B) | 125/75 mmHg |
| >80 jaar zonder comorbiditeit (GRADE 2B) | 150/80 mmHg |

De reden die opgegeven werd waarom bij patiënten >80 jaar een ruimere streefwaarde wordt gehanteerd is dat het een kwetsbare populatie betreft en dat er potentiële risico's, zoals een vergroot valgevaar, bestaan bij het behandelen van de hypertensie (GRADE 2B).

In de NICE-richtlijn [7] wordt er in eerste instantie een onderscheid gemaakt in de patiëntengroepen onder de 80 jaar en boven de 80 jaar. Daarna wordt er een onderscheid gemaakt in de aan- en afwezigheid van comorbiditeiten.

Voor patiëntengroepen onder de 80 jaar met of zonder diabetes type II is de aanbeveling grotendeels gebaseerd op de SPRINT trial [24]. Er werden zowel voordelen als nadelen gezien van het hanteren van een lagere systolische streefbloeddruk <120 mmHg in vergelijking met een hogere systolische streefbloeddruk <140 mmHg. Voordelen zijn o.a. een verminderde cardiovasculaire sterfte. Echter werd de lagere systolische streefbloeddruk geassocieerd met een groter risico op valincidenten en acute nierschade. Het bewijs voor deze voor- en nadelen is onduidelijk en hiervoor is er verdere onderzoek nodig. Hierom was de richtlijncommissie van mening dat de streefbloeddruk van de voorgaande richtlijn uit 2011 niet aangepast wordt en op <140/90 mmHg blijft.

Voor patiëntengroepen met comorbiditeiten concludeert de commissie dat er geen robuust bewijs is over de voor- en nadelen van het hanteren van een lagere streefbloeddruk vergeleken met de standaard streefbloeddrukwaarde van <140/90 mmHg.

Ook werd er geen bewijs gevonden voor lagere streefbloeddrukwaarden bij patiënten ouder dan 80 jaar, daarom was de commissie het erover eens dat een streefbloeddrukwaarde van <150/90 mmHg gehanteerd moet worden. De commissie besprak de extra risico's van het starten van een behandeling bij oudere patiënten, vooral bij degenen die kwetsbaar ("frail") zijn of meerdere comorbiditeiten hebben. Op basis van hun expertise en ervaring waren de commissieleden het erover eens dat klinisch

oordeel cruciaal is bij de besluitvorming voor patiënten met kwetsbaarheid en/of comorbiditeit, ongeacht hun leeftijd. De commissie benadrukte dat verschillende factoren in overweging moeten worden genomen bij het bespreken van behandelingsopties in deze groep. Daarnaast werd er verwezen naar de NICE-richtlijn over multimorbiditeit voor verder advies.

Zie hieronder de samenvatting van de aanbevelingen van de NICE richtlijn:

Bij patiënten onder de 80 jaar:

Tabel 3.2 Streefbloeddrukwaarden bij patiënten <80 jaar richtlijn NICE

| Patiëntengroep | Streefbloeddrukwaarde |
|---|---|
| Met of zonder diabetes type II | <140/90 mmHg |
| Met diabetes type I met albumine/creatinine ratio <70 mg/mmol | <140/90 mmHg |
| Met chronische nierziekte met albumine/creatinine ratio <70 mg/mmol | <140/90 mmHg |
| Diabetes type I met albumine/creatinine ratio >70 mg/mmol | <130/80 mmHg |
| Met chronische nierziekte met albumine/creatinine ratio >70 mg/mmol: | <130/80 mmHg |

Bij patiënten boven de 80 jaar:

Tabel 3.3 Streefbloeddrukwaarden bij patiënten >80 jaar richtlijn NICE

| Patiëntengroep | Streefbloeddrukwaarde |
|---|---|
| Met of zonder diabetes type II | <150/90 mmHg |
| Met diabetes type I met albumine/creatinine ratio <70 mg/mmol | <150/90 mmHg |
| Met chronische nierziekte met albumine/creatinine ratio <70 mg/mmol | <140/90 mmHg |
| Diabetes type I met albumine/creatinine ratio >70 mg/mmol | <150/90 mmHg |
| Met chronische nierziekte met albumine/creatinine ratio >70 mg/mmol: | <130/80 mmHg |

Belangrijk verschil tussen de Domus Medica en de NICE-richtlijn is dat er verder nog ruimere streefwaarden worden gehanteerd in de groep van patiënten boven de 80 jaar met comorbiditeiten ten opzichte van de groep onder de 80 jaar met comorbiditeiten. Ook wordt de streefwaarde bij patiënten met diabetes type II en/of nierziekte zonder proteïnurie gelijkgesteld aan die van patiënten zonder comorbiditeiten.

In de NHG-richtlijn "Cardiovasculair risicomanagement" [9] wordt er een onderscheid gemaakt in patiënten ≤70 jaar en ≥70 jaar. Opvallend is dat in de groep ≥ 70 jaar rekening gehouden wordt met de definitie kwetsbaarheid. In de richtlijn zegt men dat er geen eenduidige definitie hiervan bestaat [25]. De meest gebruikte definitie van kwetsbaarheid is gepubliceerd in Fried et al [26], kwetsbaarheid wordt dan vastgesteld aan de hand van drie of meer van de volgende criteria: inactiviteit, traagheid, zwakte, energieverlies en gewichtsverlies. Schuurmans et al. [27] is een Nederlandse studie die naast alleen de fysieke factoren zoals in Fried et al. ook psychische en sociale factoren omvat. De richtlijn volgt niet één definitie van kwetsbaarheid, maar impliceert dat het belangrijk is met fysieke, psychische en sociale factoren rekening te houden.

Zie hieronder de geadviseerde streefbloeddrukwaarden:

Tabel 3.4 Streefbloeddrukwaarden bij patiënten ≤ 70 jaar richtlijn NHG

| Patiëntengroep | Streefbloeddrukwaarde |
|---|---|
| Zonder comorbiditeit | Systolische bloeddruk <140 mmHg |
| Met comorbiditeit zoals chronische nierschade, indien de medicatie goed verdragen wordt. | Systolische bloeddruk <130 mmHg |

Tabel 3.5 Streefbloeddrukwaarden bij patiënten ≥70 jaar richtlijn NHG

| Patiëntengroep | Streefbloeddrukwaarde |
|---|---|
| Niet-kwetsbare ouderen | Systolische bloeddruk <150 mmHg, bij goed verdragen van de medicatie: systolische bloeddruk <140 mmHg. |
| Kwetsbare ouderen | Systolische bloeddruk <150 mmHg ongeacht hoe de medicatie verdragen wordt. Bij een diastolische bloeddruk <70mmHg wordt er geadviseerd de therapie af te bouwen. |

In de WHO-richtlijn "Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults" [10] is de vaststelling van de streefbloeddrukwaarden grotendeels gebaseerd op de bevindingen van de SPRINT trial [24]. Er wordt onderscheid gemaakt in comorbiditeiten, echter wordt er hier geen onderscheid gemaakt in de leeftijd van patiënten. Waarom er geen onderscheid in leeftijd werd gemaakt is gebaseerd op de bevindingen van een systematic review van Murad et al en Reboussin et al [28, 29]. Uit deze reviews blijkt dat een verlaging van de streefbloeddruk bij patiënten >65 jaar leidt tot een

significante reductie in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Wel wordt er in de richtlijn benoemd dat bij oudere patiënten (65 jaar en ouder) onder intensieve bloeddrukverlagende therapie bijwerkingen zoals duizeligheid en ischemie bij coronaire ziekte kunnen optreden. In de richtlijn werd hier geen bronvermelding bij genoteerd. Hierom is men van mening om de voordelen en nadelen van intensieve bloeddruktherapie bij ouderen in acht te nemen. Verder heerst er in alle patiëntengroepen een bezorgdheid over een lagere therapietrouw door de extra gevraagde inspanning van patiënten en zorgverleners om een lagere streefbloeddruk te bereiken. Al met al is de conclusie in de richtlijn dat de voordelen van intensievere bloeddruktherapie zwaarder opwegen tegenover de nadelen, ongeacht de leeftijd.

Zie hieronder de streefbloeddrukwaarden genoemd in de WHO-richtlijn:

Tabel 3.6 Streefbloeddrukwaarden richtlijn WHO

| Patiëntengroep | Streefbloeddrukwaarde |
|---|---|
| Zonder comorbiditeit | <140/90 mmHg |
| Met bestaande cardiovasculaire ziekte | Systolische bloeddruk <130 mmHg |
| Patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, diabetes mellitus en chronische nierziekte | Systolische bloeddruk <130 mmHg |

In de richtlijn van de American Heart Association “Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines” [11], bedraagt streefbloeddruk bij vastgestelde hypertensie in alle patiëntengroepen (met of zonder verhoogde ASCVD event risico, chronische nierziekte, diabetes mellitus en cardiovasculaire events) 130/80 mmHg [29-46]. Hierbij wordt er wel geopteerd rekening te houden met bijwerkingen van bloeddrukverlagende therapie en de bloeddruk hierop te titreren.

Voor patiënten >79 jaar oud wordt er benoemd dat het ASCVD event risico standaard ≥10% bedraagt, dus de drempel bloeddrukverlagende therapie op te starten ook >130/80 mmHg is. Ook de streefbloeddruk bedraagt dan 130/80 mmHg.

De ESC-richtlijn ‘”2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO)” [8] werd nog in 2024 gereviseerd. Zie onderstaande tabel voor de nieuwe aanbevelingen inclusief de referenties:

Tabel 3.7 Streefbloeddrukwaarden richtlijn ESC

| Aanbeveling | Klasse | Niveau van Bewijs |
|---|---|---|
| Het wordt aanbevolen om voor de meeste volwassenen die behandeld worden tegen hart- en vaatziekten (HVZ) te streven naar systolische bloeddruk (BD) waarden van 120-129 mmHg, mits de behandeling goed wordt verdragen [13, 15, 25, 35, 36]. | I | A |
| In gevallen waarin BD-verlagende behandeling slecht wordt verdragen en het bereiken van een systolische BD van 120-129 mmHg niet mogelijk is, wordt aanbevolen om te streven naar een systolische BD die 'zo laag als redelijkerwijs haalbaar' is (ALARA-principe) [13, 15, 25, 35, 36]. | I | A |
| Omdat het HVZ-voordeel van een on-treatment systolische BD-doel van 120-129 mmHg mogelijk niet van toepassing is in de volgende specifieke situaties, moeten gepersonaliseerde en meer soepele BD-doelen (bijv. <140 mmHg) worden overwogen bij patiënten die voldoen aan de volgende criteria: pre-behandeling symptomatische orthostatische hypotensie en/of leeftijd ≥85 jaar [35]. | IIa | C |
| Omdat het HVZ-voordeel van een on-treatment systolische BD-doel van 120-129 mmHg mogelijk niet van toepassing is in de volgende specifieke situaties, kunnen gepersonaliseerde en meer soepele BD-doelen (bijv. <140/90 mmHg) worden overwogen bij patiënten die voldoen aan de volgende criteria: klinisch significante matige tot ernstige kwetsbaarheid op elke leeftijd en/of beperkte voorspelde levensduur (<3 jaar). | IIb | C |
| In gevallen waarin de on-treatment systolische BD op of onder het doel (120-129 mmHg) is, maar de diastolische BD niet op doel is (≥80 mmHg), kan worden overwogen om de BD-verlagende behandeling te intensiveren om een on-treatment diastolische BD van 70-79 mmHg te bereiken om het HVZ-risico te verminderen. | IIb | C |

In de literatuur werden er nog 2 systematic reviews geïncludeerd. In Bogaerts et al. [47] werden er 34 richtlijnen geïncludeerd, waarvan 18 richtlijnen een systolische streefbloeddruk van <150 adviseren bij ouderen >60 jaar. Wel werd er geconcludeerd dat de adviezen van de 34 richtlijnen erg inconsistent ten opzichte van elkaar waren. In sommige van deze richtlijnen werd er geen rekening gehouden met de leeftijd.

Muhlbauer et al. [48] heeft ook gekeken naar kwetsbare ouderen. Bij patiënten met een loopsnelheid van <0.8 m/s wordt een systolische streefbloeddruk van <150 mmHg geadviseerd. Bij patiënten >80 jaar oud die niet kwetsbaar zijn mag er een lagere systolische streefbloeddruk gehanteerd worden tussen de 130 en 139 mmHg.

Er kan voorzichtig geconcludeerd worden dat de streefbloeddrukken die in de oorspronkelijke Domus Medica richtlijn gehanteerd worden nog up-to-date zijn. In de ACC/AHA en ESC-richtlijn, waarbij de ESC-

richtlijn recenter gepubliceerd is, wordt bij gezonde volwassenen en een streefbloeddruk van <130/80 mmHg aanbevolen. Hierom is het nog interessant om in de revisie van de Domus Medica richtlijn een lagere streefbloeddruk aan te bevelen bij gezonde volwassenen.

Ter aanvulling op de Domus Medica richtlijn, is het goed de streefbloeddruk bij ouderen >80 jaar zonder comorbiditeit op <150/80 mmHg te houden, gezien het grotere valgevaar in deze groep. Bij niet-kwetsbare ouderen zonder co-morbiditeiten kan er geprobeerd worden, afhankelijk van de bijwerkingen van de bloeddrukverlagende therapie, een lagere systolische bloeddruk na te streven, zoals <130/80 mmHg wat in de ESC en ACC/AHA richtlijn wordt aanbevolen. In Murad et al. [28] wordt er ook een statistisch significante verlaging gezien van het risico op cardiovasculaire mortaliteit bij een strikte streefbloeddruk (<120 mm Hg and <130 mm Hg) in patiënten >65 jaar en >75 jaar oud.

In de toetsing van de aanbevelingen wordt een van de huidige aanbevelingen van de Domus Medica richtlijn gekozen, namelijk een streefbloeddruk te handhav van <150/80 mmHg bij gezonde ouderen >80 jaar.

## *Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze starttherapie bij hypertensie: zonder comorbiditeit, diabetes mellitus type II, hartfalen, coronair lijden en bij patiënten met origine van Sub-Sahara-Afrika?*

### *Patiënten zonder comorbiditeiten:*

De originele aanbeveling uit de richtlijn van Domus Medica voor hypertensiepatiënten zonder comorbiditeiten betreft [3]:

*Bij hypertensiepatiënten zonder comorbiditeit gaat de eerste keus naar een laaggedoseerd thiazide(-like) diureticum. Als tweede optie of als associatie met een diureticum zijn bètablokkers, ACE-inhibitoren/sartanen of een calciumantagonist aangewezen (GRADE 1A).*

In het opvolgrapport van Domus Medica uit 2013 wordt gesteld dat er een afnemende rol is voor bètablokkers die eerder later in de medicamenteuze behandeling van ongecompliceerde hypertensie toegevoegd zullen worden [49].

De NHG-richtlijn [9] beveelt als eerste keuze diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen of calciumantagonisten aan [40, 50, 51]. Zie ook aanbeveling in verband met combinatietherapie. Bètablokkers worden hier niet vermeld omdat deze in een meta-analyse een lichte inferioriteit vertoonden bij het voorkomen van een beroerte [50]. Ook wordt er bij bètablokkers minder therapietrouw gezien door het optreden van nevenwerkingen [52, 53].

De ESC/ESH-richtlijn (2018) [12] zet bètablokkers wel op gelijke hoogte als diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen en calciumantagonisten. Dit omdat alle voorgenoemden een effectieve bloeddrukdaling en daling in cardiovasculaire events in RCT's konden aantonen. (Class I, level A) [40]. Wel dient opgemerkt te worden dat bètablokkers minder effectief zijn in het voorkomen van een cerebrovasculair accident [30, 40, 54].

In de nieuwe ESC-richtlijn (2024) [8] wordt als starttherapie gekozen voor diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen of dihydropyridine-calciumantagonisten. Bètablokkers worden in tegenstelling tot de vorige richtlijn niet meer als eerste keuze aanbevolen. Wel zijn bètablokkers aangewezen wanneer hiervoor een indicatie bestaat, bijvoorbeeld na een doorgemaakt myocardinfarct (Class I, level A) [30, 40, 55-57]. Bètablokkers worden niet meer vooropgesteld omdat ze minder effectief zijn in het voorkomen van een cerebrovasculair accident en omwille van frequentere nevenwerkingen [52, 53]. De combinatie van een ACE-inhibitor en sartaan is niet aanbevolen gezien het risico op nevenwerkingen (onder andere hyperkaliëmie en nierfalen) en het ontbreken van een extra bloeddrukverlagend effect (Class III, level A)[30, 58, 59].

De WHO-richtlijn [7] beveelt als eerste keuze bij hypertensie een geneesmiddel uit de volgende klassen aan: een thiazide(-like) diuereticum, een RAAS-remmer of een calciumantagonist (strong recommendation, high-certainty evidence) [35, 60, 61]. Met deze drie klassen werden duidelijke bloeddrukdalingen en vermindering van cardiovasculaire events gezien. Bèteblokkers worden niet als eerste keuze aangeduid gezien er een kleinere reductie is voor het krijgen van een beroerte ten opzichte van de drie bovenvernoemde antihypertensiva [30].

De ACC/AHA-richtlijn [11] stelt als starttherapie het gebruik van een thiazidediureticum, calciumantagonist, ACE-inhibitor of sartaan voor (Class I, level A: systematic review) [29, 62]. Bètablokkers zijn geen eerste keuze omwille van het kleiner effect op het voorkomen van beroertes en cardiovasculaire aandoeningen [29].

De NICE-richtlijn [7] beveelt het starten met een ACE-inhibitor of sartaan bij patiënten jonger dan 55 jaar aan. Dit omdat er wordt gezien dat bij jongere patiënten een effectievere bloeddrukdaling wordt verkregen met een RAAS-remmer. Bij patiënten van 55 jaar of ouder wordt het starten met een calciumantagonist aanbevolen. Bij het niet goed verdragen van een calciumantagonist zoals bij oedeem wordt thiazide-like diureticum aanbevolen.

In een recente systematische review (2020) van Wang et al. werd voorlopig onvoldoende wetenschappelijk bewijs gevonden voor de voorkeur van een renineremmer ten opzichte van een ACE-inhibitor [63]. In een andere systematische review van Wu et al. uit 2022 wordt wel een beter effect gezien van een ARNi in vergelijking met andere antihypertensiva [64]. De veiligheid van het geneesmiddel is ook te vergelijken met deze van een sartaan. Er zijn echter wel meer grotere studies noodzakelijk om hierover aanbevelingen te kunnen opstellen.

Als eerste keuze kan met één van volgende gestart worden: een RAAS-remmer, een dihydropyridine-calciumantagonist of een diureticum. Deze aanbeveling staat in contrast met de vorige Domus Medica richtlijn waarbij bètablokkers nog werden aanbevolen als eerste keuze. Bètablokkers worden enkel aangeraden in combinatie met een ander antihypertensivum wanneer er een extra indicatie voor het gebruik van bètablokkers bestaat.

*Wat is de medicamenteuze starttherapie bij hypertensie, Combinatietherapie:*

Domus Medica: *Om de streefbloeddruk te bereiken is vaak een combinatie van twee of meer antihypertensiva noodzakelijk. Men verkrijgt een additief bloeddrukverlagend effect door geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren (GRADE 1B).*

De NHG-richtlijn [9] geeft aan dat er kan overwogen worden te starten met combinatietherapie wanneer er een sterk verhoogde bloeddruk is of wanneer er een hoog risico is op hart- en vaatziekten. Het combineren van twee middelen uit verschillende klassen heeft ongeveer een vijf keer groter effect dan het verdubbelen van de dosis [50]. Ook het risico op nevenwerkingen neemt hierdoor af [50]. De voorkeur gaat uit naar een combinatie van een diureticum met een ACE-inhibitor, een sartaan of een calciumantagonist [65]. Combinaties van een ACE-inhibitor en sartaan (onder andere risico op acuut nierfalen) of bètablokker en diureticum (risico op diabetes mellitus) dienen te worden vermeden [58].

De NICE-richtlijn [4] geeft geen voorkeur voor het starten met combinatietherapie omwille van onvoldoende evidentie.

De ESC/ESH-richtlijn (2018) [9] beveelt het starten met combinatietherapie echter wel aan voor de meeste patiënten (bij voorkeur als combinatiepil). Uitzonderingen hierbij zijn oudere patiënten met frailty en patiënten met graad 1 hypertensie (vooral bij een systolische bloeddruk <150 mmHg) (Class I, level B) [66-68]. Er is bij meer dan 75% van de patiënten met hypertensie nood aan twee of meer verschillende antihypertensiva om de streefwaarde te bereiken [69].

De voorkeur gaat uit naar een combinatiepreparaat omdat dit de therapietrouw vergroot (Class I, level B) [57-59]. Er werd ook in een grote meta-analyse gezien dat combinatietherapie in een lage dosering vaak effectiever is dan monotherapie in maximale dosering [70]. De combinatie van een ACE-inhibitor en sartaan is gecontra-indiceerd gezien het toegenomen risico op nevenwerkingen (onder andere hyperkaliëmie en acuut nierfalen) [71].

De recent verschenen ESC-richtlijn (2024) [8] beveelt een combinatie van een ACE-inhibitor of sartaan met een diureticum (thiazidediureticum of thiazide-like diureticum) of dihydropyridine-calciumantagonist aan (Class I, level B). Dit omdat bij de meeste hypertensiepatiënten (bloeddruk ≥140/90 mmHg) hierdoor een meer effectieve bloeddrukcontrole wordt verkregen [65, 66, 72-74]. Een studie toonde aan dat patiënten met een combinatiepreparaat na 1 jaar 53% meer kans hadden om een adequate bloeddrukcontrole te hebben dan patiënten waarbij gestart werd met monotherapie [65, 66, 72-74]. In volgende groepen kan monotherapie wel overwogen worden: patiënten met matig tot ernstige frailty, symptomatische orthostatische hypotensie, leeftijd ≥85 jaar of een verhoogde bloeddruk in de categorie (bloeddruk 120/70-139/89 mmHg) waarbij behandeling aangewezen is. (Class I, level B) [65, 66, 72-74].

Verder is het ook aan te raden om combinatietherapie aan te bieden als een combinatiepreparaat (Class I, level B) [66-68, 74, 75]. In verschillende RCT's werden voordelen gezien op cardiovasculaire uitkomsten bij het gebruik van een combinatiepreparaat [76-78].

De ACC/AHA-richtlijn [8] beveelt het starten met combinatietherapie aan bij graad twee hypertensiepatiënten (systolisch 160-179mmHg en/of diastolisch 100-109mmHg) en waarbij de bloeddruk systolisch meer dan 20 mmHg of diastolisch meer dan 10 mmHg boven de streefwaarde ligt. (Class I, level C-EO) [79-81]. Bij klasse 1 hypertensiepatiënten met als streefwaarde bloeddruk <130/80 mmHg is het starten met monotherapie aanvaardbaar (Class IIa, level C-EO).

Bij starten van combinatietherapie dient gekozen te worden uit de volgende klassen: thiazidediuretica, calciumantagonisten en RAAS-remmers [50, 82-84].

Een combinatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt afgeraden gezien de mogelijke nevenwerkingen (onder andere hyperkaliëmie en acuut nierfalen) [58, 85].

De WHO-richtlijn [7] beveelt ook het starten met combinatietherapie aan, bij voorkeur in de vorm van een combinatiepreparaat (conditinal recommendation, moderate-certainty evidence). Dit is vooral aangewezen wanneer de bloeddruk systolisch ≥20 of diastolisch ≥10 mmHg boven de streefwaarde ligt. Er dient gekozen te worden uit: diuretica, RAAS-remmers of calciumantagonisten [86]. Er werd aangetoond dat er doseringen minder hoog moeten zijn bij het gebruik van combinatietherapie. Hierdoor zijn dosisgerelateerde nevenwerkingen minder vaak voorkomend. Door het gebruiken van een combinatiepil in plaats van twee aparte antihypertensiva krijgt men ook een grotere therapietrouw [87]. Gegevens over harde eindpunten bij het gebruik van combinatietherapie zijn wel nog zeer beperkt.

De vroegere aanbeveling van Domus Medica gaf aan dat combinatietherapie vaak nodig is om de streefbloeddruk te bereiken. In de nieuwere richtlijnen wordt combinatietherapie wel nog meer vooropgesteld gezien dit op enkele uitzonderingen na meestal nodig zal zijn voor een adequate bloeddrukcontrole.

*Wat is de medicamenteuze starttherapie bij hypertensie, Patiënten met diabetes mellitus:*

Domus Medica: *Bij hypertensieve diabetespatiënten met nefropathie en microalbuminurie gaat de voorkeur naar een ACE-inhibitor of bij intolerantie een sartaan (GRADE 1A).*

NHG [9] beveelt voor hypertensiepatiënten met diabetes mellitus type II een ACE-inhibitor of sartaan aan [88].

Dit is ook de aanbeveling van de NICE-richtlijn [4].

Bij hypertensiepatiënten met diabetes mellitus is het volgens de ESC/ESH-richtlijn (2018) [12] aangewezen om te starten met een ACE-inhibitor of sartaan in combinatie met een calciumantagonist of thiazide(-like) diureticum (Class I, level A) [54, 89, 90]. Het gebruik van een RAAS-remmer toonde een reductie in albuminurie en vertraging van de progressie van diabetische nefropathie aan [30].

In de nieuwste ESC-richtlijn (2024) [8] wordt gesteld dat de vier klassen (ACE-inhibitoren, sartanen, thiazide(-like) diuretica en dihydropyridine-calciumantagonisten) van antihypertensiva effectief zijn in het voorkomen van cardiovasculaire ziekten bij hypertensiepatiënten met diabetes. RAAS-remmers zijn wel te overwegen wanneer er albuminurie aanwezig is [91].

De WHO-richtlijn [7] beveelt het gebruik van een ACE-inhibitor of sartaan aan bij patiënten met diabetes mellitus [92, 93].

De ACC/AHA-richtlijn [8] geeft aan dat zowel diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen en calciumantagonisten effectief zijn (Class I, level A: systematic review) [54, 94, 95]. Wanneer er ook albuminurie aanwezig is kunnen ACE-inhibitoren of sartanen overwogen worden (class IIb, level B-NR) [91, 96]. Voor de meeste patiënten met diabetes mellitus en hypertensie zal ook een combinatie van anthypertensiva nodig zijn om een adequate bloeddrukcontrole te verkrijgen [97].

De vorige aanbeveling dat bij hypertensieve diabetespatiënten met nefropathie en microalbuminurie de voorkeur naar een ACE-inhibitor of sartaan uitgaat kan behouden worden.

*Wat is de medicamenteuze starttherapie bij hypertensie, Patiënten met hartfalen:*

Domus Medica*: Bij hypertensiepatiënten met hartfalen: diuretica en ACE-inhibitoren/sartanen hebben de voorkeur (GRADE 1A).*

Bij hartfalen wordt in de NHG-richtlijn [9] de voorkeur gegeven aan ACE-inhibitoren/sartanen, bètablokkers, diuretica of mineralocorticoïdereceptorantagonisten [88].

De NICE-richtlijn [4] beveelt bij hypertensiepatiënten met hartfalen het gebruik van een thiazide-like diureticum aan. Er wordt ook verwezen naar de richtlijn over hartfalen.

Voor hypertensieve patiënten met hartfalen met een gereduceerde ejectiefractie beveelt de ESC/ESH-richtlijn (2018) [12] de volgende geneesmiddelen aan: een ACE-inhibitor of sartaan, een bètablokker en zo nodig een diureticum of mineralocorticoïdreceptorantagonist (Class I, level A) [98].

De nieuwe ESC-richtlijn (2024) [8] beveelt bij symptomatische HFrEF of HfmrEF volgende klassen aan: ACE-inhibitoren (of sartanen wanneer ACE-inhibitoren niet worden verdragen) of ARNi's, bètablokkers, MRA's en SGLT2-inhibitoren (Class I, level A) [99]. SGLT2-inhibitoren toonden aan dat ze naast het voorkomen van cardiovasculaire events en progressie van hartfalen reduceren ook bloeddrukverlagende eigenschappen hebben [99, 100]. Omdat er gunstig effect is op de bloeddruk en het aantal hartfalen-gerelateerde hospitalisaties wordt bij HfpEF het gebruik van sartanen en mineralocorticoïdereceptorantagonisten overwogen (Class IIb, level B) [99].

De WHO-richtlijn [7] beveel het gebruik van een ACE-inhibitor of sartaan bij hypertensiepatiënten met hartfalen [92, 93].

De ACC/AHA-richtlijn [8] beveelt voor patiënten met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie het gebruik van een thiazidediureticum, calciumantagonist, ACE-inhibitor of sartaan aan waarbij gestreefd moet worden naar een bloeddruk <130/80 mmHg (Class I, level C-EO) [101]. Non-dihydropyridine-calciumantagonisten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met HFrEF (Class III, level B-R) [102]. Voor patiënten met hartfalen met behouden ejectiefractie worden diuretica als antihypertensivum aanbevolen als er ook symptomen van overvulling aanwezig zijn (Class I, level C-EO). Er werd gezien dat het risico op hartfalen daalde bij het gebruik van chloortalidone ten opzichte van lisinopril en amlodipine [103].

In vergelijking met de richtlijn van Domus Medica worden nu vaak de verschillende vormen van hartfalen weergegeven. Ook aandacht voor nieuwere geneesmiddelen zoals ARNi's en SGLT2-inhibitoren dient overwogen te worden. Deze geneesmiddelen en typen hartfalen komen duidelijk aan bod in de recente richtlijn Chronisch Hartfalen van Domus Medica [104].

*Wat is de medicamenteuze starttherapie bij hypertensie, Patiënten met nefropathie:*

Domus Medica: *Bij nefropathie zonder proteïnurie zijn alle antihypertensiva doeltreffend en zal men dus het best beginnen met de standaardstartbehandeling, een diureticum. Bij nefropathie met proteïnurie zal men starten met een ACE-inhibitor of deze toevoegen aan een diureticum (GRADE 1A) [105-109].*

NHG [9] beveelt het gebruik van een ACE-inhibitor of sartaan aan bij een verhoogde albuminurie (> 3 mg/mmol albumine/creatinine). Deze aanbeveling volgt uit de resultaten van verschillende RCT's die een reductie in microalbuminurie en proteïnurie aantoonden van deze antihypertensieve geneesmiddelen. Ook zorgen deze geneesmiddelen voor het langer behouden van nierfunctie en het vertragen van terminaal nierfalen [88, 96, 110].

De ESC/ESH-richtlijn (2018) [12] duidt ACE-inhibitoren of sartanen aan als de meest effectieve klassen om reductie in albuminurie te bekomen. Deze klassen zorgen ook voor een vertraagde progressie van chronische nierinsufficiëntie [30]. Bij aanwezigheid van microalbuminurie of proteïnurie wordt het gebruik hiervan aanbevolen (class I, level A) [84, 111]. Voor hypertensiepatiënten met chronische nierinsufficiëntie start men best met de combinatie van een ACE-inhibitor of sartaan met een calciumantagonist of diureticum (Class I, level A) [89].

In de nieuwste ESC-richtlijn (2024) [8] wordt nog gesteld dat het gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen moeten worden overwogen wanneer er ook proteïnurie of microalbuminurie aanwezig is. Dit omdat voorgenoemde klassen effectiever zijn in het verlagen van albuminurie (Class IIa, level B) [112-114]. Ook zorgt het gebruik van een RAAS-remmer voor een lager risico op nierfalen en cardiovasculaire events in vergelijking met placebo [84, 115]. Verder zijn ook SGLT2-inhibitoren aangewezen wanneer er chronische nierinsufficiëntie is (eGFR >20 mL/min/1.73 m2) gezien hierbij naast vertraging van nierinsufficiëntie en reductie in cardiovasculaire mortaliteit ook een beperkte bloeddrukdaling wordt verkregen [100, 116, 117].

De WHO-richtlijn [7] beveelt het gebruik van een ACE-inhibitor of sartaan aan bij hypertensiepatiënten met nierziekten of patiënten met ernstige proteïnurie [92, 93].

De ACC/AHA-richtlijn [8] beveelt bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (vanaf stadium 3 of stadium 1 of 2 met albuminurie ≥300 mg/dag of ≥300 mg/g albumine/creatinine ratio) het gebruik van een ACE-inhibitor aan. Dit vertraagt de progressie van nierinsufficiëntie (Class IIa, level B-R) [108, 109, 118-122]. Wanneer een ACE-inhibitor niet wordt verdragen kan een sartaan gebruikt worden (Class IIb, level C-EO) [118, 119].

In de NICE-richtlijn [4] wordt er verwezen naar de richtlijn over chronische nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met nierziekten zal ook in de meeste gevallen combinatietherapie aangewezen zijn. Hierbij moet zeker een RAAS-remmer zijn indien er proteïnurie of microalbuminurie aanwezig is. De vorige aanbeveling kan behouden worden, wel is het belangrijk om nefropathie duidelijker te definiëren.

*Wat is de medicamenteuze starttherapie bij hypertensie, Patiënten met coronair lijden:*

*Een hypertensiepatiënt met coronair lijden (angor en postmyocardinfarct) wordt, ongeacht de bloeddrukwaarden, behandeld met een bètablokker (GRADE 1B) omwille van zijn anti-angineus effect en bewezen effect op plotse dood in de eerste jaren na een myocardinfarct. Als tweede optie of als combinatie bij angor wordt een calciumantagonist aanbevolen. Bij intolerantie voor bètablokkers of na een myocardinfarct als combinatie met een bètablokker wordt een ACE-inhibitor/angiotensine-2-antagonist aanbevolen (GRADE 1B) [123].*

NHG [9] beveelt bij een eerder myocardinfarct of bij coronair lijden het gebruik van bètablokkers, ACE-inhibitoren of sartanen aan [88].

De ESC/ESH-richtlijn (2018) [12] beveelt het gebruik van bètablokkers en ACE-inhibitoren of sartanen aan bij patiënten na het doormaken van een myocardinfarct (Class I, level A) [50]. Bij angineuze klachten wordt het gebruik van een bètablokker en/of calciumantagonist aanbevolen (Class I, level A) [43].

In de nieuwste ESC-richtlijn (2024) [8] wordt na het doormaken van een myocardinfarct ook het gebruik van een bètablokker en een RAAS-remmer aanbevolen (Class I, level A) [43]. Ook bij patiënten met angineuze klachten blijft dezelfde aanbeveling behouden.

De WHO-richtlijn [7] beveelt bij hypertensiepatiënten met ischemische hartziekten het gebruik van een bètablokker aan [92, 93].

Ook de ACC/AHA-richtlijn [8] beveelt een bètablokker aan na een myocardinfarct of een acuut coronair syndroom (level IIb, C-EO) [50, 124-126]. Bij patiënten met stabiel ischemisch hartlijden en ongecontroleerde hypertensie wordt naast een bètablokker ook best een dihydropiridine-calciumantagonist toegevoegd (level I, B-NR) [50, 127, 128]. Ook bij patiënten met hypertensie en persisterende angina pectoris dient naast de bètablokker gestart te worden met een dihydropiridine-calciumantagonist omwille van hun antiangineus effect [50, 88, 129-133].

In de NICE-richtlijn [4] voor patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt een ACE-inhibitor of sartaan als secundaire preventie aangewezen.

De aanbeveling voor coronair lijden kan behouden blijven. Omwille van een anti-angineus effect en het effect op plotse dood bestaat er een voorkeur voor bètablokkers. Door de nieuwere evidentie is het wel belangrijk om en RAAS-remmer meer als voorkeur aan te duiden.

*Wat is de medicamenteuze starttherapie bij hypertensie: Patiënten met origine van Sub-Sahara-Afrika:*

In de oorspronkelijke richtlijn Hypertensie van Domus Medica werd niet gesproken over de patiëntengroep met origine van Sub-Sahara-Afrika. Bij patiënten met origine van Sub-Sahara -Afrika wordt er vaker door hypertensie veroorzaakte orgaanschade gezien. Dit zou mogelijk kunnen veroorzaakt zijn door toegenomen arteriële stijfheid [134, 135]. In vele richtlijnen wordt er nu extra aandacht besteed aan keuze voor de meest geschikte therapie.

De NHG-richtlijn [9] duidt voor patiënten met Afrikaanse herkomst (sub-Sahara) calciumantagonisten of thiazidediuretica als eerste keuze aan. Dit doen ze aan de hand van een studie waarin werd gezien dat na zes maanden een grotere bloeddrukdaling werd verkregen in de groep met een calciumkanaalblokker en ACE-inhibitor of thiazidediureticum ten opzichte van de combinatie van een ACE-inhibitor en een thiazidediureticum [136].

De ESC/ESH-richtlijn (2018) [12] beveelt bij zwarte personen het starten met een combinatie van twee van volgenden aan: calciumantagonisten, diuretica en RAAS-remmers (Class I, level B) [137]. RAAS-remmers in monotherapie hebben in deze groep een kleiner effect dan calciumantagonisten of diuretica [103, 137, 138]. Er dient wel opgelet te worden met het gebruik van ACE-inhibitoren gezien deze een hoger risico hebben op het ontstaan van angio-oedeem.

In de nieuwste ESC-richtlijn (2024) [8] wordt de volgende combinatie aanbevolen als starttherapie: een calciumantagonist met een thiazidediureticum of ACE-inhibitor/sartaan. (Class IIa, level B) [136].

Bij de WHO-richtlijn [7] worden ook calciumantagonisten en diuretica vooropgesteld voor patiënten van Afrikaanse of Afro-Caraïbische afkomst [92, 93]. In de studie van Morgan TO et al. (2001) werd een grotere bloeddrukdaling gezien met chloortalidon dan met lisinopril. Ook was er een lager risico op het krijgen van een beroerte in de groep die chloortalidon kreeg ten opzichte van deze die lisinopril kregen [137].

De ACC/AHA-richtlijn [8] duidt calciumantagonisten of diuretica als voorkeur in deze groep, ook bij patiënten met diabetes mellitus type II (uitzondering zijn patiënten met chronische nierinsufficiëntie of hartfalen) (Class I, level B-R) [138, 139]. Ook wordt er aanbevolen te starten met combinatietherapie (Class I, level C-LD) [140, 141]. Studies toonden aan dat ACE-inhibitoren minder effectief zijn dan calciumantagonisten in het voorkomen van beroertes en hartfalen in deze patiëntengroep [139, 142]. Bij het gebruik van ACE-inhibitoren bij zwarte personen treedt er ook vaker angio-oedeem op [137, 143].

De NICE-richtlijn [4] gaat een calciumantagonist aanbevelen als eerste keuze bij patiënten van Afrikaanse of Afro-Caraïbische afkomst maar niet wanneer deze ook diabetes hebben. Wanneer diabetes mellitus type II aanwezig is in deze patiëntengroep wordt een RAAS-remmer als eerste keuze vooropgesteld. Verder wordt bij gebruik van een RAAS-remmer een sartaan verkozen boven een ACE-inhibitor gezien het verhoogd risico op angio-oedeem bij het gebruik van ACE-inhibitoren in deze patiëntengroep [134, 144].

In de studie van Seeley et al. uit 2020 wordt ook de voorkeur voor het gebruik van calciumantagonisten bevestigd [145]. De voorkeur voor combinatietherapie is hier minder uitgesproken maar dit komt volgens de auteurs door een gebrek aan data.

Voor de nieuwe richtlijn is het aan te bevelen altijd te starten met combinatietherapie in bovenstaande patiëntengroep. Calciumantagonisten hebben hier de voorkeur. Gezien het risico op angio-oedeem kan bij het gebruik van een RAAS-remmer een sartaan verkozen worden boven een ACE-inhibitor.

## *Klinische vraag 4: Wat als de starttherapie onvoldoende blijkt?*

Domus Medica: *Om de streefbloeddruk te bereiken is vaak een combinatie van twee of meer antihypertensiva noodzakelijk. Men verkrijgt een additief bloeddrukverlagend effect door geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren (GRADE 1B).*

Bij onvoldoende controle bij combinatietherapie met twee antihypertensiva wordt door de ESC/ESH-richtlijn (2018) [12] aanbevolen een derde antihypertensivum toe te voegen. Deze combinatie bestaat dan uit een ACE-inhibitor of sartaan, een calciumantagonist en een thiazide(-like) diureticum. (Class I, level A) [146, 147]. Bij het gebruik van drie antihypertensiva wordt de streefwaarde bereikt bij >80% van de hypertensiepatiënten [135, 136]. Indien nog steeds onvoldoende controle van de bloeddruk wordt de associatie van spironolacton aanbevolen (Class I, level B) [148]. Ook wordt er dan aanbevolen door te verwijzen naar de tweede lijn.

Ook de nieuwste ESC-richtlijn (2024) [8] beveelt bij onvoldoende controle een combinatie van een RAAS-remmer, een dihydropyridine-calciumantagonist en een thiazide(-like) diureticum. Dit bij voorkeur als een combinatiepreparaat (Class I, level B) [74]. Het is ook aan te bevelen de patiënt door te verwijzen naar de tweede lijn als er onvoldoende bloeddrukcontrole bij het gebruik van drie antihypertensiva. Indien nog steeds onvoldoende controle wordt als volgende stap spironolacton geassocieerd (Class IIa, level B) [148]. Bij intolerantie kan eplerenon gebruikt worden in plaats van spironolacton (88). Ook kan een bètablokker worden geassocieerd indien hier nog geen indicatie voor bestond [137]. Tot slot kan er ook een centraal werkend antihypertensivum, een alfablokker, hydralazine of een kaliumsparend diureticum (amiloride of triamtereen) worden toegevoegd [149, 150] (Class IIa, level B).

Ook NHG [9] beveelt het toevoegen van een derde antihypertensivum aan bij onvoldoende effect met twee antihypertensiva. De aanbevolen combinatie bestaat uit een ACE-inhibitor of sartaan, een calciumantagonist en een thiazidediureticum [65]. Wanneer nog steeds onvoldoende wordt het toevoegen van spironolacton 25 tot 50 mg aanbevolen [137]. Als alternatief wanneer spironolacton niet wordt verdragen kan amiloride 10 tot 20 mg als alternatief overwogen worden. Bij onvoldoende controle door antihypertensiva moet de verwijzing naar een specialist worden overwogen.

Bij onvoldoende effect beveelt de NICE-richtlijn [4] eerst het nagaan van therapietrouw aan. Bij onvoldoende controle bij monotherapie associatie met een antihypertensivum uit een andere klasse aanbevolen: ACE-inhibitoren/sartanen, calciumantagonisten of thiazide-like diuretica. Bij nog steeds onvoldoende controle wordt een combinatie van de drie eerder vernoemde klassen aanbevolen. Wanneer deze combinatie met geoptimaliseerde dosering nog steeds onvoldoende blijkt dient men dit als resistente hypertensie te beschouwen. Bij bevestigde resistente hypertensie wordt het toevoegen van een vierde antihypertensivum of verwijzing naar een specialist aanbevolen.

De WHO-richtlijn [7] beveelt het starten met combinatietherapie aan [86]. Er zijn hulpmiddelen gepubliceerd die kunnen dienen als leidraad om stapsgewijs de medicatie aan te passen. Hierbij bestaan twee algoritmes, waarbij men vertrekt vanuit monotherapie of combinatietherapie. Antihypertensiva worden steeds gestart aan de helft van de maximale dosering waarbij de volgende stap steeds bestaat uit het verhogen van de dosis tot de maximale dosering. Een voorbeeld bij het starten met monotherapie is als volgt: stap 1: amlodipine 5mg, stap 2: amlodipine 10mg, stap 3 amlodipine-

telmisartan 10mg-40mg, stap 4: amlodipine-telmisartan 10-80mg, … De laatste stap bestaat uit het gebruik van de maximale dosering van een calciumantagonist, een thiazide(-like) diureticum en een RAAS-remmer. Als volgende stap beveelt het protocol het verwijzen naar een specialist aan.

De ACC/AHA-richtlijn [8] spreekt niet duidelijk over het beleid wanneer hypertensie onvoldoende gecontroleerd is na de eerste stap van behandeling.

In de systematische review van Martins et al. uit 2023 volgt dat het combineren van een thiazidediureticum en een kaliumsparend diureticum een grotere bloeddrukdaling geven [151]. Ook is het risico op kaliumdepletie minder door het combineren van beide diuretica. In het onderzoek werden wel vooral lage doseringen gebruikt van het kaliumsparend diureticum. Om deze combinatie te kunnen aanbevelen zal het risico op onder andere nierinsufficiëntie hierbij ook eerst nog verder moeten worden beoordeeld.

Volgende informatie is belangrijk om te vermelden in de nieuwe aanbevelingen. Indien bloeddruk onvoldoende gecontroleerd is bij het gebruik van twee antihypertensiva moet een derde worden toegevoegd, deze combinatie dient dan te bestaan uit: een RAAS-remmer, een dihydropyridine-calciumantagonist en een thiazide(-like) diureticum. Als volgende stap kan toevoeging van spironolacton worden overwogen, met uitzondering wanneer intolerantie hiervoor

## *Klinische vraag 5: Hoe moet men patiënten met hypertensie verder opvolgen in de huisartsenpraktijk?*

De huidige richtlijn van Domus Medica [3] biedt hier een duidelijk antwoord op. De bloeddruk dient maandelijks gecontroleerd te worden tot stabilisatie, daarna is elke 3 tot 6 maanden voldoende. Jaarlijks wordt het cardiovasculair risico geëvalueerd en geassocieerde pathologie en orgaanschade opgespoord via o.a. een creatininemeting. Eventueel wordt ook een urineonderzoek (eiwit en microalbuminurie) en ECG uitgevoerd. Kalium wordt bepaald bij diuretica, angiotensine-2-antagonisten en ACE-inhibitoren, bij deze laatste is ook bepaling van urinezuur nuttig.

Bij comorbiditeiten of complicaties moeten bovenstaande onderzoeken soms frequenter gebeuren. Dit wordt in de huidige richtlijn meer specifiek beschreven voor hypertensiepatiënten met niet-diabetische nierziekten, coronair lijden en diabetes mellitus type II.

De NICE-richtlijn [4] geeft geen adviezen in verband met de opvolging.

De NHG [9] en ESC-richtlijn [12] vinden het voldoende om slechts één tot twee keer per jaar de bloeddruk te controleren i.p.v. om de 3-6 maanden zoals Domus Medica aanbeveelt. De WHO-richtlijn [7] en ACC/AHA-richtlijn [8] daarentegen sluit zich wel aan bij de een controle bloeddrukmeting om de 3-6 maanden.

Over technische onderzoeken variëren de adviezen, vaak gebaseerd op expert consensus. De NHG-richtlijn vraagt om bij iedereen onder behandeling elke drie jaar de glucose en albumine-creatinineratio te bepalen [9]. Dit in tegenstelling tot de huidige richtlijn van Domus Medica die dit jaarlijks aanbeveelt. Bij gebruik van diuretica, angiotensie-2-antagonisten en ACE-inhibitoren raden zij buiten het kalium ook

aan om jaarlijks het natrium te bepalen en het creatinine en eGFR. De ACC/AHA-richtlijn spreekt breder over een controle van de nierfunctie en elektrolyten.

De nieuwste ESC-richtlijn [8] bespreekt de methode van bloeddrukmeting niet enkel bij diagnose maar ook apart bij de opvolging op lange termijn [8]. Hierbij halen ze aan dat er evidentie is om de conventionele metingen aan te vullen met out-of-office metingen. Zo zou dit lagere bloeddrukken op leveren [152, 153]. Hierbij zijn ook telemonitoring en digitale interventies mogelijk, deze hebben meerdere voordelen [154-156]. Bovendien is er ook een studie die aantoont dat dit kostenefficiënt is [157]. Ze bespreken het gebrek aan (significante) studies rond ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring bij de opvolging en concluderen dat dit zoals bij de diagnose van hypertensie eerder complementair is aan zelfmetingen. Ze erkennen echter ook dat 'out-of-office' metingen niet altijd haalbaar zijn binnen de maatschappij of voor de patiënt.

De NHG-richtlijn [9] is in zijn geheel breder dan alleen hypertensie en bespreekt binnen het cardiovasculair risicomanagement ook over verwijzing naar diëtiste, fysio- of oefentherapeut bij obesitas en psychische hulpverlening. Een verwijzing naar diëtiste valt ook te overwegen in kader van een zoutbeperking bij hypertensie. Een systematische review van Mantovanil et al. [158] uit 2021 toonde aan dat case-management in de eerste lijn op korte termijn helpt om de bloeddruk te verlagen, de bewijskracht is echter laag tot zeer laag en de heterogeniteit van de bekeken studies groot [158]. De WHO-richtlijn [7] suggereert ook dat de farmacologische behandeling kan worden voorzien door professionals die geen arts zijn zoals verpleegkundigen of apothekers. Ze benadrukken wel dat adequate opleiding, 'prescribing authority', specifieke protocols en 'physician oversight' belangrijk zijn. In de ACC/AHA-richtlijn [8] is er in hoofdstuk 12 'strategies to improve hypertension treatment and control' een aparte paragraaf die gestructureerde interventies door een multidisciplinair team bespreekt en aanbeveelt. De nieuwe ESC-richtlijn [5] moedigt multidisciplinaire zorg sterker aan dan in de voorgaande editie. Ze halen hiervoor verschillende studies aan die lagere bloeddrukken [159-162] en betere outcomes [163, 164] tonen. Als extra argument halen ze aan dat taakdelegatie weg van de artsen noodzakelijk is om tegemoet te komen aan de hoge nood aan hypertensiecontrole in de populatie.

De ACC/AHA-richtlijn [8] beveelt in hoofdstuk 12.3 ook 'health information technology-based strategies' en 'telehealth interventions' aan om de bloeddruk te verlagen. Hiervoor halen ze vijf systematic reviews en/of meta-analyses aan [165-169]. De ESC-richtlijn [5] vermeldt zoals eerder besproken ook kort de voordelen hierbij.

Deze onderzoeksvraag kan men aldus ruim interpreteren en er is vaak geen eensgezindheid binnen de vermelde richtlijnen en studies. Betreffende de frequentie van controlebloeddrukmetingen zou men de frequentie kunnen verminderen gebaseerd op de NHG en meest recente ESC 2024 update [8, 9]. Een voorstel tot aanpassing van de huidige aanbeveling is '*De bloeddruk dient maandelijks gecontroleerd te worden tot stabilisatie. Daarna is 1 tot 2 keer per jaar voldoende'.* Over de opvolging door middel van technische onderzoeken is er totaal geen eensgezindheid, noch sterke argumenten om de huidige aanbeveling van Domus Medica aan te passen. Deze zouden we aldus ongewijzigd behouden. Er is voldoende onderbouwing in de literatuur om multidisciplinaire opvolging op te nemen als nieuwe aanbeveling. In de Belgische context werken huisartsen vooral nauw samen met praktijkverpleegkundigen. Daarom formuleerde we de nieuwe aanbeveling zo: '*De opvolging van patiënten met hypertensie onder behandeling kan in samenwerking met een praktijkverpleegkundige*

*gebeuren op voorwaarde dat hiervoor een duidelijk kader wordt voorzien en de verpleegkundige beschikt over voldoende opleiding en/of een duidelijk protocol.*' Deze aanbeveling wordt ook opgenomen in de toetsing.

## *Klinische vraag 6: Wanneer moet men patiënten met hypertensie doorverwijzen naar de tweede lijn?*

In de huidige Domus Medica richtlijn wordt dit beschreven zowel onder de titel 'Wat opvolgen? Opvolging bij ongecompliceerde hypertensie zonder comorbiditeit' als onder de titel 'Doorverwijzing'. Men verwijst dringend door bij tekenen van maligne hypertensie en vermoeden van CVA of TIA. Niet-dringende doorverwijzing is te overwegen bij patiënten jonger dan 40 jaar, vermoeden secundaire hypertensie, posturale hypotensie, grote variaties in bloeddrukmetingen, onvoldoende reactie op combinatietherapie van minstens 3 verschillende geneesmiddelen of bij zeer hoog risicopatiënten die niet snel gunstig reageren op de behandeling, hypertensie tijdens de zwangerschap of bij het optreden van cardiovasculaire complicaties.

De NICE-richtlijn [4] raadt op basis van 'expert consensus' pas aan om door te verwijzen bij therapieresistentie onder 4 verschillende geneesmiddelen t.o.v. 3 in de richtlijn van Domus Medica. NHG geeft bij therapieresistentie onder 3 geneesmiddelen de keuze om nog spironolacton 25-50 mg 1 één keer per dag toe te voegen of meteen door te verwijzen. De WHO geeft in haar geneesmiddelalgoritme aan om te verwijzen bij therapieresistentie onder 3 geneesmiddelen. De ACC/AHA-richtlijn [8] heeft een uitgebreide flowchart om therapieresistentie te bevestigen en verder te onderzoeken. Therapieresistentie wordt hier gedefinieerd als een patiënt met een te hoge bloeddruk onder 3 geneesmiddelen of een gecontroleerde bloeddruk onder minstens 4 geneesmiddelen. Deze flowchart gaat over (behandelbare) redenen voor de therapieresistentie en biedt extra opties voor farmacologische behandeling waaronder gebruik van spironolacton en lisdiuretica (voor specifieke patiënten). De laatste stap is verwijzing naar een specialist bij een vermoeden van of bevestigde secundaire oorzaken van de hypertensie of als de bloeddruk na 6 maanden nog te hoog blijft. Ook de ESC-richtlijn geeft zeer uitgebreid advies rond therapieresistente hypertensie alsook hypertensie in specifieke patiëntengroepen (bv. <40 jaar en zwangere vrouwen). Deze richtlijn richt zich echter niet alleen tot de eerstelijnszorgverleners maar ook tot cardiologen. Er worden geen duidelijke doorverwijscriteria gegeven. Over het algemeen komt het advies van Domus Medica dus in grote lijnen overeen met de bestudeerde richtlijnen.

De NICE-richtlijn [4] definieert op basis van 'expert consensus' maligne hypertensie uitgebreider dan de huidige Domus Medica richtlijn. Ook NHG [9] en ESC 2024 beschrijven hypertensieve urgenties of maligne hypertensie uitgebreider als reden voor dringende verwijzing.

De ACC/AHA-richtlijn [8] beveelt ook specifiek aan om door te verwijzen als bij screening een vorm van secundaire hypertensie wordt ontdekt.

Aldus kan de huidige aanbeveling van Domus Medica behouden blijven. Eventueel kan de diagnose maligne hypertensie uitgebreider gedefinieerd worden.

## *Resultaten van de toetsing van mogelijk nieuwe aanbevelingen*

We formuleerden de volgende aanbevelingen op basis van eerder besproken evidentie terug te vinden onder Hoofdstuk 3. Aanbevelingen uit het literatuuronderzoek. Indien onze algemene conclusie overeenkwam met een aanbeveling uit een recente richtlijn dan werd deze aanbeveling overgenomen. Eén aanbeveling van Domus Medica besloten we te houden omdat nieuwere richtlijnen en evidentie in dezelfde richting wijzen.

We kregen 19 antwoorden op de vragenlijst. Hieronder staat per aanbeveling hoe deze geformuleerd is, de resultaten uit de vragenlijst, de mondelinge discussie achteraf en een conclusie.

### *1. Diagnostiek:*

Deze aanbeveling is geformuleerd op basis van '"Figuur 10, protocol for confirming hypertension diagnosis" uit de ESC 2024 richtlijn [8].

*Wanneer bij een conventionele bloeddrukmeting een bloeddruk wordt vastgesteld van 120-140mmHg/70-90mmHg bij een patiënt met verhoogd cardiovasculair risico of een bloeddruk van 140-180mmHg/90-110mmHg bij andere patiënten dan dient men dit te bevestigen door zelfmetingen of ambulante 24-uursbloeddrukmonitoring.*

*De 24-uursbloeddrukmonitoring heeft de voorkeur zo praktisch haalbaar bij patiënten waarbij een correcte meting extra belangrijk is (bv. vermoeden van bijwerkingen van medicatie, gemaskeerde- of wittejashypertensie, zeer hoog cardiovasculair risico, …).*

Tabel 3.8 Score diagnostiek

| Criterium | Aantal antwoorden per score | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Deze aanbeveling is belangrijk/prioritair | | | 2 | | 8 | 7 | 2 |
| De verwachte gewenste effecten zijn voldoende groot t.a.v. de ongewenste effecten en voldoende zeker | | | | 1 | 8 | 5 | 5 |
| Het effect van de aanbeveling is waardevol voor de meeste mensen | | 1 | | 2 | 5 | 7 | 4 |
| De aanbeveling is kostenefficiënt | | 1 | 3 | 5 | 5 | 4 | 1 |
| De aanbeveling ondersteunt gelijkwaardigheid | | | 3 | 7 | 6 | 2 | 1 |
| De aanbeveling is haalbaar | | | 2 | 6 | 8 | 3 | |
| De aanbeveling is aanvaardbaar | | | | 4 | 3 | 9 | 3 |

Vrije tekst: '24-uursbloeddrukmeter is duur in aankoop. Is dit de moeite? Het ziekenhuis zou voor veel patiënten een te hoge drempel zijn.' 'Er mogen geen lange wachttijden zijn.' 'Zelfmetingen zijn

praktischer als men een bloeddrukmeter thuis heeft. Een 24-uursbloeddrukmonitoring is een goed alternatief als mensen geen bloeddrukmeter thuis hebben of als de zelfmetingen niet betrouwbaar zijn.'

Mondelinge discussie: Velen geven aan dat momenteel de routine vooral bestaat uit zelfmetingen. Dit is gekend en werkt goed. In meerdere groepen heeft slechts een minderheid ervaring met de 24-uursbloeddrukmonitoring.

Er zijn bezorgdheden rond de tijdsinvestering van huisartsen om een 24-uursbloeddrukmonitoring uit te lezen. Vooral bij artsen zonder ervaring. Meermaals worden bezorgdheden rond de kosten-batenverhouding aangehaald. De meesten weten niet hoeveel een 24-uursbloedmonitor of een monitoring in het ziekenhuis kost. Er zijn ook bezorgdheden over de praktische last van een 24-uursbloeddrukmonitoring met zich mee brengt en de drempel die verwijzing via een externe organisatie met zich mee brengt. Sommige artsen vinden toch dat een 24-uursbloeddrukmonitoring een plaats heeft wanneer correcte metingen belangrijk zijn.

Ervaringen met 24-uursbloeddrukmonitoring: In regio Turnhout is het preventiecentrum actief, ontstaan uit huisartsenkoepel HVRT. Hiernaar kan je als huisarts een patiënt verwijzen voor 24uurs-bloeddrukmonitoring. Verschillende artsen geven aan dat ze dit beter vinden dan een toestel aankopen in de praktijk. Dit omdat ze denken dat een 24uurs-meter te weinig gebruikt zou worden in een enkele huisartsenpraktijk. Er is een praktijk waarbij een bloeddrukmonitor is aangekocht en wordt uitgeleend. Er zijn ook artsen die naar een nabijgelegen ziekenhuis verwijzen. Gezien er geen RIZIV nomenclatuurnummer is voor een 24-uursbloeddrukmonitoring wordt er door het ziekenhuis of de huisartsenpraktijk een bijdrage van de patiënt gevraagd gaande van enkele tot ongeveer 30 euro.

Conclusie: Het gebruik van zelfmetingen ter bevestiging van de diagnose is voor veel huisartsen vanzelfsprekend. Voor het toepassen van een 24-uursbloeddrukmonitoring blijken er in de praktijk nog veel drempels te zijn. Dit verklaart waarom de aanbeveling laag scoort op de criteria kostenefficiëntie, gelijkwaardigheid en haalbaarheid.

2. *Start behandeling met combinatietherapie:*

Deze aanbeveling is overgenomen uit de ESC-richtlijn 2024 (Class I, level B) [8].

*Combinatietherapie wordt aanbevolen als initiële behandeling voor de meeste patiënten met hypertensie (BD ≥140/90 mmHg). Voorkeurscombinaties zijn een RAAS-remmer met een dihydropyridine-calciumantagonist of een diureticum. Mogelijke uitzonderingen zijn patiënten ≥85 jaar, patiënten met symptomatische orthostatische hypotensie, patiënten met matige tot ernstige frailty of patiënten met verhoogde bloeddruk (systolisch 120–139 mmHg of diastolisch 70–89 mmHg) waarbij behandeling aangewezen is.*

Tabel 3.9 Score start behandeling met combinatietherapie

| Criterium | Aantal antwoorden per score | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Deze aanbeveling is belangrijk/prioritair | | | | | 4 | 8 | 7 |
| De verwachte gewenste effecten zijn voldoende groot t.a.v. de ongewenste effecten en voldoende zeker | | | | 4 | 5 | 8 | 2 |
| Het effect van de aanbeveling is waardevol voor de meeste mensen | | | | 2 | 4 | 6 | 7 |
| De aanbeveling is kostenefficiënt | | | 1 | 2 | 5 | 8 | 3 |
| De aanbeveling ondersteunt gelijkwaardigheid | | | | 2 | 5 | 5 | 7 |
| De aanbeveling is haalbaar | | | | 1 | 2 | 8 | 8 |
| De aanbeveling is aanvaardbaar | | | | 1 | 5 | 6 | 7 |

Vrije tekst: 'Is er ook rekening gehouden bij de NICE richtlijn (die dit niet aanbeveelt) met mogelijke bijwerkingen en kans op meer interacties bij combinatietherapie?' 'Wordt nu al gemakkelijk toegepast in de praktijk.' 'Met combinatietherapie te starten bemoeilijkt het associëren van mogelijks opkomende bijwerkingen aan een specifiek product. Of zou je beter 1 product starten en indien verdragen een 2e associëren?'

Mondelinge discussie: De meerderheid van de artsen geven aan (zeker bij graad 2 hypertensie) nu al te starten met combinatietherapie. Dit vooral om snel de streefwaarden te halen. De NICE-richtlijn werd opnieuw aangehaald zoals in de vrije tekst beschreven. Vanuit sommige groepen worden bezorgdheden gemeld over meer bijwerkingen bij het starten met combinatietherapie. Er zijn bezorgdheden over patiënten die onder monotherapie ook goed geregeld zouden zijn nu een overbodig middel zouden nemen. Deze bezorgdheden worden echter niet in elke groep gedeeld/bevestigd. Er werd een voorstel gedaan om in gezonde volwassenen wel te starten met combinatietherapie, maar met monotherapie in oudere patiënten >85 jaar en bij frailty. Eventueel in gezonde niet kwetsbare ouderen eerder te starten met monotherapie maar a.d.h.v. bloeddruk opdrijven tot wel mogelijks een combinatietherapie.

Conclusie: Veel artsen passen deze aanbeveling in de praktijk al toe. Er zijn wisselende bezorgheden rond bijwerkingen en overbodig gebruik van medicatie. Veel artsen bevestigen dat starten met combinatietherapie niet voor elke patiënt aangewezen is.

### *3. Behandeling van hypertensiepatiënten met origine van Sub-Sahara-Afrika:*

Deze aanbeveling is overgenomen uit de ESC 2024 richtlijn (Class IIb, level B) [8].

*Bij patiënten met origine van Sub-Sahara-Afrika die nood hebben aan antihypertensieve behandeling, dient een calciumantagonist in combinatie met een RAAS-remmer of thiazidediureticum gestart te worden.*

Tabel 3.10 score behandeling van hypertensiepatiënten met origine van Sub-Sahara Afrika

| Criterium | Aantal antwoorden per score | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Deze aanbeveling is belangrijk/prioritair | | 1 | | 1 | 4 | 7 | 6 |
| De verwachte gewenste effecten zijn voldoende groot t.a.v. de ongewenste effecten en voldoende zeker | | | | 2 | 5 | 4 | 8 |
| Het effect van de aanbeveling is waardevol voor de meeste mensen | | 1 | 2 | 2 | 7 | 1 | 5 |
| De aanbeveling is kostenefficiënt | | | | 2 | 4 | 6 | 6 |
| De aanbeveling ondersteunt gelijkwaardigheid | | | 1 | 4 | 2 | 6 | 5 |
| De aanbeveling is haalbaar | | | 1 | 2 | 1 | 8 | 6 |
| De aanbeveling is aanvaardbaar | | | | 2 | 2 | 8 | 6 |

Vrije tekst: 'Belangrijke opmerking, iemand die afkomstig is van de Caraïben/ Afro-Amerikaans is, valt voor mij niet onder Sub-Sahara-Afrikaanse origine, hoewel dit wel van toepassing is op bovenstaande mensen. Is er hier een correctere term die kan gebruikt worden?' 'Zoals in het seminarie bij de voorstelling van de Powerpoint besproken origine van Sub-Sahara-Afrika misschien aanpassen.'

Mondelinge discussie: Vanuit één groep gaat iedereen akkoord. Sommige artsen vinden dat deze aanbeveling geen gelijkwaardigheid ondersteunt. Anderen geven het tegenovergestelde aan. Als argument geven ze aan dat door rekening te houden met deze specifieke groep er een grotere kans is op het bereiken van bloeddrukcontrole voor iedereen. In kader van combinatietherapie werd dezelfde feedback gegeven als eerder beschreven. In één groep was er discussie over de term 'origine van Sub-Sahara-Afrika'. Sommige geven aan dat het hiermee onduidelijk is of bv. mensen met een zwarte huidskleur geboren in Europa, Amerika of de Caraïben hier ook onder vallen. De term zwarten vinden zij dan duidelijker.

Conclusie: De meningen zijn verdeeld over de gelijkwaardigheid van deze aanbeveling. Er dient ook goed te worden nagedacht over de juiste term om de specifieke populatie te benoemen.

### *4. Streefbloeddruk bij ouderen*

Deze aanbeveling is behouden uit de oorspronkelijke Domus Medica richtlijn [3].

*Bij gezonde 80-plussers zonder comorbiditeit zoals diabetes mellitus en/of chronische nierschade wordt er een bloeddruk nagestreefd van <150/90 mmHg. In deze kwetsbare populatie dient de huisarts het voordeel van een antihypertensieve behandeling af te wegen tegen de potentiële risico's, zoals vallen (GRADE 2B).*

Tabel 3.11 Score streefbloeddruk bij ouderen

| Criterium | Aantal antwoorden per score | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Deze aanbeveling is belangrijk/prioritair | | | | | 1 | 5 | 13 |
| De verwachte gewenste effecten zijn voldoende groot t.a.v. de ongewenste effecten en voldoende zeker | | | | 1 | 4 | 8 | 6 |
| Het effect van de aanbeveling is waardevol voor de meeste mensen | | | | 1 | 1 | 10 | 7 |
| De aanbeveling is kostenefficiënt | | | | 1 | 2 | 6 | 10 |
| De aanbeveling ondersteunt gelijkwaardigheid | | | | 3 | 4 | 6 | 6 |
| De aanbeveling is haalbaar | | | | 1 | 3 | 7 | 8 |
| De aanbeveling is aanvaardbaar | | | | 1 | 1 | 11 | 6 |

Vrije tekst: 'Akkoord, blijft een inschatting casus per casus.'

Mondelinge discussie: Enkele artsen waren akkoord om de bloeddruk strikter te reguleren in ouderen gezien de verlaging van het cardiovasculaire risico. Verschillende artsen geven aan minder streng te zijn bij ouderen maar dat ook de voorgeschiedenis en context in rekening dient gebracht te worden. Er werd advies gegeven om bloeddrukmedicatie aan lage dosis te starten en verder op te drijven aan de hand van de bijwerkingen. In één groep vond men dat de huidige aanbeveling een dubbele boodschap gaf. De term gezond en zonder comorbiditeiten botste voor velen met 'deze kwetsbare populatie in de volgende zin'. Na duidelijk aan de hand van de literatuur was deze groep het wel eens met de onderliggende boodschap.

Conclusie: Deze aanbeveling is nog niet heel duidelijk geformuleerd. De aanbeveling wordt echter wel algemeen goed gescoord. Over de onderliggende boodschap is men het wel eens.

### *5. Multidisciplinaire opvolging*

Deze aanbeveling is geformuleerd op basis van een combinatie van eerdergenoemde evidentie en onze eigen ervaringen in Vlaamse huisartsenpraktijken.

*De opvolging van patiënten met hypertensie onder behandeling kan in samenwerking met een praktijkverpleegkundige gebeuren op voorwaarde dat hiervoor een duidelijk kader wordt voorzien en de verpleegkundige beschikt over voldoende opleiding en/of een duidelijk protocol.*

Tabel 3.12 Score multidisciplinaire opvolging

| Criterium | Aantal antwoorden per score | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Deze aanbeveling is belangrijk/prioritair | 1 | | | 1 | 2 | 6 | 9 |
| De verwachte gewenste effecten zijn voldoende groot t.a.v. de ongewenste effecten en voldoende zeker | | | 1 | 3 | 5 | 5 | 5 |
| Het effect van de aanbeveling is waardevol voor de meeste mensen | | | 1 | 3 | 1 | 8 | 6 |
| De aanbeveling is kostenefficiënt | | 1 | | 2 | 5 | | 11 |
| De aanbeveling ondersteunt gelijkwaardigheid | | | | 6 | 5 | 2 | 6 |
| De aanbeveling is haalbaar | | | 1 | 4 | 4 | 5 | 5 |
| De aanbeveling is aanvaardbaar | | | | 4 | 3 | 4 | 8 |

Vrije tekst: 'Helemaal akkoord, mits voldoende opleiding, een duidelijk protocol.' 'Als de organisatie in de praktijk het toelaat lijkt mij dit een goede aanbeveling.'

Mondelinge discussie: In sommige groepen was er veel instemming met deze nieuwe aanbeveling. Een duidelijke steekkaart/flow-chart/protocol voor de verpleegkundige bleek essentieel. Er werd gesuggereerd om een voorbeeld en/of kapstok hiervoor in de nieuwe richtlijn te verwerken. Ook een andere groep vond dit nuttig. Sommige artsen geven aan dat ze het opstarten en veranderen van medicatie enkel onder directe supervisie van de huisarts zien. Dit omwille van het rekening houden met contra-indicaties en interacties met andere medicatie. Anderen denken dat dit bij eenvoudige casussen en met een goed protocol ook via verpleegkundigen kan gaan. Een nauwe samenwerking met de praktijkverpleegkundigen is dan wel essentieel.

Er was ook discussie over de aanwezigheid van praktijkverpleegkundigen in de praktijk. Sommige artsen geven aan dat ze deze consultaties liever bij zichzelf houden om de vertrouwensrelatie met de patiënt te versterken. Anderen vinden het net vanzelfsprekend, zeker in tijden van een huisartsentekort om aan taakdelegatie te doen. Ze zien multidisciplinair samenwerken dan vooral in het kader van samenwerken met een praktijkverpleegkundige in hetzelfde gebouw.

Conclusie: Gezien niet elke praktijk multidisciplinair werkt zijn de scores voor gelijkwaardigheid, haalbaarheid en aanvaardbaarheid eerder verdeeld. Een duidelijk protocol voor de samenwerking met een praktijkverpleegkundige is voor de meeste artsen essentieel. Velen zouden het goed vinden als de nieuwe richtlijn hier reeds een kapstok voor aanbiedt. Er is wel verdeeldheid over de juiste rol en functie (bv. Ook beslissingen en/of adviezen rond medicatie) van de praktijkverpleegkundige.

# 4. Discussie

Volgens de vaste procedure van WOREL wordt een richtlijn na 5 jaar volledig herzien. Het laatste opvolgrapport van de richtlijn hypertensie van Domus Medica dateert uit 2013. De termijn van 5 jaar is aldus ruimschots overschreden. In de tussentijd zijn er dan ook meerdere andere richtlijnen over hypertensie uitgebracht of geüpdatet. Het is jammer dat we destijds geen informatie konden verkrijgen over de Canadese Hypertensie richtlijn waardoor we deze niet konden beoordelen en dus ook niet hebben meegenomen in de analyse van de aanbevelingen. De update hiervan zou in 2025 komen en zou voor de officiële update van de Domus Medica richtlijn zeker nog interessant kunnen zijn. De richtlijnen die we volledig konden beoordelen waren allen van degelijke kwaliteit. De Desondanks waren er vaak nog verschillen tussen deze meer recentere richtlijnen. Sommige aanbevelingen waren gebaseerd op duidelijk en eenduidig bewijs uit kwaliteitsvolle en grootschalige studies. Bij anderen was het bewijs niet éénduidig of van lage kwaliteit. Sommige aanbevelingen waren alleen of grotendeels gebaseerd op expert consensus. Bovendien speelde (de context van) de doelgroep van de richtlijn soms ook een rol in de uiteindelijke aanbeveling. Hierdoor was het niet altijd gemakkelijk om een uitspraak te doen over de huidige Domus Medica aanbevelingen. Een deel van de huidige aanbevelingen in de Domus Medica richtlijn werden bevestigd of er was weinig tot geen nieuw wetenschappelijk bewijs om een verandering te beargumenteren. Deze aanbevelingen kunnen behouden blijven. Sommige aanbevelingen dienen te worden aangepast. We formuleerden ook enkele nieuwe aanbevelingen die in meerdere andere richtlijnen aan bod kwamen. Het gaat dan bijvoorbeeld over de toetsingsaanbeveling rond de behandeling van patiënten uit Sub-Sahara-Afrika en over multidisciplinaire opvolging.

Bij de toetsing bij huisartsen en huisartsen in opleiding bleek dat zelfmetingen al goed ingeburgerd zijn in de meeste praktijken en meestal gebruikt worden om de diagnose te bevestigen. Over de 24-uursbloeddrukmonitoring was er meer verdeeldheid. Slechts een minderheid van de artsen heeft hier zelf ervaring mee. Vaak werd erkend dat dit een meerwaarde kan zijn wanneer correcte metingen belangrijk zijn of zelfmetingen onbetrouwbaar. Er waren veel bezorgheden over de kosten-batenverhouding. Men schat in dat hiervoor naar het ziekenhuis gaan een te hoge drempel zou vormen voor sommige patiënten. De beschikbaarheid van een 24-uursbloeddrukmeter buiten de huisartsenpraktijk is zeer afhankelijk van regio tot regio. We denken dat de aanbeveling zoals nu geformuleerd wel behouden kan worden. Het is hierbij belangrijk om betreffende de 24-uursbloeddrukmeting de term ‘voorkeur’ en ‘zo praktisch haalbaar’ er zeker in te laten staan. Beleidsmatig is het belangrijk dat de laagdrempelige beschikbaarheid van 24-uursbloeddrukmeters in België vergroot wordt. Momenteel is er geen nummer voorzien binnen de RIZIV-nomenclatuur waardoor de kosten door de patiënt, het ziekenhuis en/of de artsen wordt gedragen. Dit vormt uiteraard een drempel om een eventuele nieuw aanbeveling goed te kunnen toepassen. Ook het vergroten van de kennis van artsen over de diagnostische meerwaarde, lokale beschikbaarheid, gebruik en de kostprijs

zou een positieve invloed kunnen hebben op het gebruik en daarmee ook de diagnostiek van hypertensie.

Bij de toetsing bij huisartsen en huisartsen in opleiding bleek dat starten met combinatietherapie nu al bij een deel van de artsen wordt toegepast. Een grote bezorgdheid van sommigen is dat er bij deze werkwijze meer bijwerkingen zouden zijn. Sommige artsen baseerden zich hiervoor op de NICE-richtlijn. De NICE richtlijn raadt het starten met combinatietherapie niet aan omdat er te weinig evidentie voor bestaat [7]. Echter wordt er in literatuur ook beschreven dat door combinatietherapie lagere doseringen mogelijk zijn en hiermee ook het risico op nevenwerkingen afneemt [48]. Ook tonen studies aan dat er bij meer dan 75% van de patiënten met hypertensie nood aan twee of meer verschillende antihypertensiva om de streefwaarde te bereiken [68]. Uit de toetsing blijkt ook dat de meeste artsen dit een belangrijke stelling vinden. Er is nog beperkte twijfel bij huisartsen over het opstarten van combinatietherapie bij bepaalde doelgroepen. Ook zijn combinatiepreparaten in België beperkt duurder dan monotherapie. In de huidige richtlijn van Domus Medica staat dat het vaak nodig is om twee of meer antihypertensiva te combineren om de streefbloeddruk te bereiken. Het is mogelijk deze aanbeveling te kunnen behouden maar dan met meer nadruk op de voorkeur en voordelen voor starten met combinatietherapie.

Bij de toetsing van de nieuwe aanbeveling bij huisartsen en huisartsen in opleiding was er discussie hoe men de term origine uit Sub-Sahara-Afrika moest interpreteren. Als dit wordt opgezocht op de website van de Vlaamse overheid wordt best het woord zwarte personen gebruikt of personen met Afrikaanse roots [170]. Het is wel belangrijk de exacte benaming per richtlijn te behouden omdat de onderzochte populatie per richtlijn kan verschillen. Ook geeft de toetsing weer dat de aanbeveling prioritair is. Na discussie werd besloten dat deze stelling gelijkwaardigheid zal ondersteunen. Het gaat hierbij dan vooral over het equity-principe waarbij deze patiëntengroep een grotere kans heeft op adequate bloeddrukcontrole. Het is belangrijk om in de nieuwe richtlijn een aanbeveling op te nemen die vermeld dat bij patiënten met origine van Sub-Sahara-Afrika combinatietherapie de voorkeur heeft en hierbij zeker ook een calciumantagonist dient opgestart te worden [7].

Bij de toetsing over de streefbloeddrukwaarden bij ouderen, waren enkele artsen akkoord de bloeddruk te reguleren volgens de standaard streefwaarden gezien de verlaging van het cardiovasculaire risico dat hierbij behaald werd [28]. Wel vinden alle artsen dat het belangrijk is met voorgeschiedenis en de kwetsbaarheid van ouderen rekening te houden en eventueel bloeddrukverlagende therapie aan lage dosissen en monotherapie te starten en om traag op te titreren op geleide van de bijwerkingen. In de ESC 2024 richtlijn [8] wordt er voor een gepersonaliseerde streefbloeddrukwaarde geopteerd bij ouderen die kwetsbaar zijn of een beperkte levensduur hebben (<3 jaar), bijvoorbeeld om deze op <140/90 mm Hg te zetten. De huidige aanbeveling die we hebben overgenomen was voor sommigen niet duidelijk. Bij een revisie wordt dit advies dus het best herschreven.

Bij de toetsing bij huisartsen en huisartsen in opleiding over multidisciplinaire opvolging was er ook enige discussie. Sommige artsen haalden aan dat ze nu en ook in de toekomst niet plannen om samen te werken met een praktijkverpleegkundige in het algemeen en/of voor de opvolging van hypertensie. Eén van de argumenten om dit niet te doen was dat de volledige opvolging van hypertensie de therapeutische relatie tussen arts en patiënt kan versterken. Andere artsen stonden wel achter het gebruik van een praktijkverpleegkundige omdat dit de workload van de overbevraagde artsen kan verlagen. Internationale evidentie toont aan dat multidisciplinaire opvolging de bloeddrukcontrole kan verbeteren. De studies zijn echter uitgevoerd in een zorglandschap en context die heel anders is dan de

Belgische [147-151]. De thesis 'Let's get organised!' van Katrien Danhieux over opvolging van chronische ziektes in de huisartsenpraktijk' focust op het management van chronische ziekten zoals hypertensie [2]. Deze thesis bespreekt wel de Belgische context. Ze beveelt de implementatie van een eerstelijnsverpleegkundige onder het dak van de huisartsenpraktijk sterk aan. Hier wordt ook de rol van een secretariaatsmedewerker besproken en betrokkenheid in de opvolging van o.a. hypertensie aangemoedigd. Op basis van deze evidentie zou multidisciplinaire opvolging expliciet aanbevolen kunnen worden. Bij de toetsing werd echter duidelijk dat sommige artsen zich hierdoor benadeeld voelden gezien dit voor hen moeilijk of niet uitvoerbaar is. We raden daarom aan om de aanbeveling te behouden zoals nu geformuleerd. Hierbij wordt multidisciplinaire opvolging als een goede en aanvaardbare optie gezien maar niet specifiek aangeraden. Bij onze toetsing werd er vaak aangehaald dat een protocol, flow-chart of steekkaart essentieel is voor multidisciplinaire opvolging. Dit staat reeds in onze huidige nieuwe aanbevelingen en zouden we dus zeker zo houden. Mogelijks kan de nieuwe richtlijn hier al wat ondersteuning of tips in geven. Gezien de diversiteit aan praktijk- en samenwerkingsvormen in België is het echter moeilijk om hier algemene aanbevelingen voor te doen.

# 5. Besluit

Hypertensie is een belangrijke medische aandoening die voldoende aandacht verdient. Te weinig patiënten hebben voldoende gecontroleerde hypertensie. Daarom is het zeer belangrijk om medisch beleid te baseren op wetenschappelijk bewijs. Om zorgverleners hierin te ondersteunen worden richtlijnen ontwikkeld. Hiervan bestaan er reeds verschillende van goede kwaliteit. Met het gevoerde onderzoek op basis van zes klinische vragen is er reeds een eerste stap gezet om een update uit te voeren van de richtlijn Hypertensie van Domus Medica die WOREL in de toekomst zal uitvoeren. Een voordeel hiervan is dat zorgverleners hierbij een richtlijn ter beschikking hebben in de eigen taal. Uit het onderzoek volgt dat vele vroegere aanbevelingen blijven bestaan. Er zijn ook wel heel wat wijzigingen en nieuwe aanbevelingen omtrent diagnostiek, behandeling en follow-up. Al deze aanbevelingen hebben tot doel een zo goed mogelijk medisch beleid te voeren bij patiënten met hypertensie.

# 6. Referenties


1. GezondheidenWetenschap, *Hoge Bloeddruk Patiëntenrichtlijn.*
2. Danhieux, K., *Let's get organised!* 2025.
3. Paul De Cort, T.C., Hilde Philips, Martine Goossens, Paul Van Royen, *Domus Medica Hypertensie.* Pdf available at: https://www. domusmedica. be/sites/default/files/Richtlijn% 20Hypertensie_0. pdf, 2009.
4. Group, G.W., *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines.* bmj, 2016.
5. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care.* Cmaj, 2010. **182**(18): p. E839-E842.
6. Rabi, D.M., et al., *Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children.* Canadian Journal of Cardiology, 2020. **36**(5): p. 596-624.
7. Jones, N.R., et al., *Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019.* The British Journal of General Practice, 2020. **70**(691): p. 90.
8. McEvoy, J.W., et al., *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension.* Eur Heart J, 2024. **45**(38): p. 3912-4018.
9. Tjin-A-Ton, J. and M. Vrolijk, *Herziene NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.* TPO-De Praktijk, 2019. **14**(3): p. 26-30.
10. Organization, W.H., *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. 2021: World Health Organization.
11. Whelton, P.K., et al., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Journal of the American College of Cardiology, 2018. **71**(19): p. e127-e248.
12. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).* European heart journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
13. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* European heart journal, 2007. **28**(12): p. 1462-1536.
14. Bos, M.J. and S. Buis, *Thirty-minute office blood pressure monitoring in primary care.* The Annals of Family Medicine, 2017. **15**(2): p. 120-123.
15. Scherpbier-de Haan, N., et al., *Thirty-minute compared to standardised office blood pressure measurement in general practice.* British Journal of General Practice, 2011. **61**(590): p. e590-e597.
16. Van der Wel, M.C., et al., *A novel approach to office blood pressure measurement: 30-minute office blood pressure vs daytime ambulatory blood pressure.* The Annals of Family Medicine, 2011. **9**(2): p. 128-135.
17. Culleton, B.F., D.W. McKay, and N.R. Campbell, *Performance of the automated BpTRU™ measurement device in the assessment of white-coat hypertension and white-coat effect.* Blood pressure monitoring, 2006. **11**(1): p. 37-42.
18. Guirguis-Blake, J.M., et al., *Screening for Hypertension in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.* Jama, 2021. **325**(16): p. 1657-1669.

19. Keeley, E.C., et al., *Attended vs unattended systolic blood pressure measurement: a randomized comparison in patients with cardiovascular disease.* The Journal of Clinical Hypertension, 2020. **22**(11): p. 1987-1992.
20. Andreadis, E.A., et al., *Attended Versus Unattended Automated Office Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis.* High Blood Press Cardiovasc Prev, 2019. **26**(4): p. 293-303.
21. Sheppard, J.P., et al., *Self-monitoring of Blood Pressure in Patients With Hypertension-Related Multi-morbidity: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis.* Am J Hypertens, 2020. **33**(3): p. 243-251.
22. Clark, C.E., S.T. McDonagh, and R.J. McManus, *Accuracy of automated blood pressure measurements in the presence of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis.* Journal of Human Hypertension, 2019. **33**(5): p. 352-364.
23. Viera, A.J., et al., *Does This Adult Patient Have Hypertension?: The Rational Clinical Examination Systematic Review.* Jama, 2021. **326**(4): p. 339-347.
24. Group, S.R., *A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(22): p. 2103-2116.
25. Reelick, M.F., et al., *The influence of fear of falling on gait and balance in older people.* Age and ageing, 2009. **38**(4): p. 435-440.
26. Fried, L.P., et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype.* The journals of gerontology series a: biological sciences and medical sciences, 2001. **56**(3): p. M146-M157.
27. Schuurmans, H., et al., *Old or frail: what tells us more?* The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2004. **59**(9): p. M962-M965.
28. Murad, M.H., et al., *Antihypertensive Agents in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.* J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104**(5): p. 1575-1584.
29. Reboussin, D.M., et al., *Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Journal of the American College of Cardiology, 2018. **71**(19): p. 2176-2198.
30. Thomopoulos, C., G. Parati, and A. Zanchetti, *Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels–updated overview and meta-analyses of randomized trials.* Journal of hypertension, 2016. **34**(4): p. 613-622.
31. Xie, X., et al., *Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis.* The Lancet, 2016. **387**(10017): p. 435-443.
32. Verdecchia, P., et al., *More versus less intensive blood pressure–lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis.* Hypertension, 2016. **68**(3): p. 642-653.
33. Bangalore, S., et al., *Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: insights from a network meta-analysis of randomized trials.* The American journal of medicine, 2017. **130**(6): p. 707-719. e8.
34. Bundy, J.D., et al., *Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis.* JAMA cardiology, 2017. **2**(7): p. 775-781.
35. Julius, S., et al., *Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker.* New England Journal of Medicine, 2006. **354**(16): p. 1685-1697.
36. Lawes, C.M., et al. *Blood pressure and coronary heart disease: a review of the evidence*. in *Seminars in vascular medicine*. 2002. Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….
37. Lonn, E.M., et al., *Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease.* New England Journal of Medicine, 2016. **374**(21): p. 2009-2020.

38. Neaton, J.D., et al., *Treatment of mild hypertension study: final results.* Jama, 1993. **270**(6): p. 713-724.
39. Brunström, M. and B. Carlberg, *Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses.* bmj, 2016. **352**.
40. Ettehad, D., et al., *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis.* The Lancet, 2016. **387**(10022): p. 957-967.
41. Lv, J., et al., *Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.* Cmaj, 2013. **185**(11): p. 949-957.
42. Wright Jr, J.T., P.K. Whelton, and D.M. Reboussin, *A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control.* The New England journal of medicine, 2016. **374**(23): p. 2294-2294.
43. Group, S.S., *Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial.* The Lancet, 2013. **382**(9891): p. 507-515.
44. Perkovic, V. and A. Rodgers, *Redefining blood-pressure targets—SPRINT starts the marathon*. 2015, Mass Medical Soc. p. 2175-2178.
45. Allen, N.B., et al., *Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age.* Jama, 2014. **311**(5): p. 490-497.
46. Ference, B.A., et al., *Clinical effect of naturally random allocation to lower systolic blood pressure beginning before the development of hypertension.* Hypertension, 2014. **63**(6): p. 1182-1188.
47. Bogaerts, J.M.K., et al., *Do we AGREE on the targets of antihypertensive drug treatment in older adults: a systematic review of guidelines on primary prevention of cardiovascular diseases.* Age Ageing, 2022. **51**(1).
48. Mühlbauer, V., et al., *The Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Frail, Older Patients—a Systematic Review.* Dtsch Arztebl Int, 2019. **116**(3): p. 23-30.
49. Koeck, P.d.H.P.e.d.P., *Domus Medica Opvolgrapport Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Hypertensie.* 2013.
50. Law, M.R., J.K. Morris, and N.J. Wald, *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**.
51. Zanchetti, A. and G. Mancia, *Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management–is nice always good?* 2012, LWW. p. 660-668.
52. Bradley, H.A., et al., *How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis.* Journal of hypertension, 2006. **24**(11): p. 2131-2141.
53. Wiysonge, C.S., et al., *Beta-blockers for hypertension.* Cochrane database of systematic reviews, 2017(1).
54. Emdin, C.A., et al., *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Jama, 2015. **313**(6): p. 603-615.
55. Ziff, O.J., et al., *Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment.* BMC medicine, 2020. **18**: p. 1-11.
56. Thomopoulos, C., et al., *Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials.* Journal of hypertension, 2020. **38**(9): p. 1669-1681.
57. Mancia, G., et al., *Individualized beta-blocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines.* Hypertension, 2022. **79**(6): p. 1153-1166.
58. Giugliano, D., et al., *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events.* NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2008.
59. Parving, H.-H., et al., *Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes.* New England Journal of Medicine, 2012. **367**(23): p. 2204-2213.

60. Alderman, M. and P.H.A. Trial, *Resúmenes SIIC.* Hypertension, 2003. **42**: p. 239-246.
61. Nissen, S.E., et al., *Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial.* Jama, 2004. **292**(18): p. 2217-2225.
62. Psaty, B.M., et al., *Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis.* Jama, 2003. **289**(19): p. 2534-2544.
63. Wang, G.M., et al., *Renin inhibitors versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension.* Cochrane Database Syst Rev, 2020. **10**(10): p. Cd012569.
64. Wu, H.X., et al., *Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of middle-aged and elderly patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Ann Palliat Med, 2022. **11**(5): p. 1811-1825.
65. Jamerson, K., et al., *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients.* New England Journal of Medicine, 2008. **359**(23): p. 2417-2428.
66. MacDonald, T.M., et al., *Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial.* Journal of the American Heart Association, 2017. **6**(11): p. e006986.
67. Corrao, G., et al., *Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice.* Journal of hypertension, 2010. **28**(7): p. 1584-1590.
68. Gupta, A.K., S. Arshad, and N.R. Poulter, *Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis.* Hypertension, 2010. **55**(2): p. 399-407.
69. Mensah, G.A. and G. Bakris, *Treatment and control of high blood pressure in adults.* Cardiology clinics, 2010. **28**(4): p. 609-622.
70. Wald, D.S., et al., *Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials.* The American journal of medicine, 2009. **122**(3): p. 290-300.
71. Fried, L.F., et al., *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy.* New England Journal of Medicine, 2013. **369**(20): p. 1892-1903.
72. Rahimi, K., et al., *Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis.* The lancet, 2021. **398**(10305): p. 1053-1064.
73. Webster, R., et al., *Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial.* Jama, 2018. **320**(6): p. 566-579.
74. Egan, B.M., et al., *Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year.* Hypertension, 2012. **59**(6): p. 1124-1131.
75. Gnanenthiran, S.R., et al., *Association of low-dose triple combination therapy vs usual care with time at target blood pressure: a secondary analysis of the TRIUMPH randomized clinical trial.* JAMA cardiology, 2022. **7**(6): p. 645-650.
76. Joseph, P., et al., *Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis.* The Lancet, 2021. **398**(10306): p. 1133-1146.
77. Yusuf, S., et al., *Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease.* New England Journal of Medicine, 2021. **384**(3): p. 216-228.
78. Roshandel, G., et al., *Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial.* The Lancet, 2019. **394**(10199): p. 672-683.
79. Ambrosius, W.T., et al., *The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT).* Clinical trials, 2014. **11**(5): p. 532-546.

80. Law, M., et al., *Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials.* Bmj, 2003. **326**(7404): p. 1427.
81. Bangalore, S., et al., *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis.* The American journal of medicine, 2007. **120**(8): p. 713-719.
82. Czernichow, S., et al., *The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials.* Journal of hypertension, 2011. **29**(1): p. 4-16.
83. Fretheim, A., et al., *Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis.* BMC medicine, 2012. **10**: p. 1-14.
84. Jafar, T.H., et al., *Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis.* Annals of internal medicine, 2003. **139**(4): p. 244-252.
85. Pfeffer, M., et al., *Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.* ACC Current Journal Review, 2004. **13**(2): p. 31.
86. Rea, F., et al., *Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia: evidence from a large population-based cohort.* Hypertension, 2018. **72**(4): p. 846-853.
87. Sherrill, B., et al., *Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence.* The Journal of Clinical Hypertension, 2011. **13**(12): p. 898-909.
88. Mancia, G., et al., *2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension.* Journal of hypertension, 2013. **31**(10): p. 1925-1938.
89. Bakris, G.L., et al., *Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial.* The Lancet, 2010. **375**(9721): p. 1173-1181.
90. Cirillo, M., et al., *Cohort profile: the Gubbio population study.* International journal of epidemiology, 2014. **43**(3): p. 713-720.
91. Palmer, S.C., et al., *Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis.* The Lancet, 2015. **385**(9982): p. 2047-2056.
92. Sareli, P., 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**(7): p. 965-971.
93. Morgan, T.O., A.I. Anderson, and R.J. MacInnis, *ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension.* American journal of hypertension, 2001. **14**(3): p. 241-247.
94. Turnbull, F., et al., *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials.* Lancet, 2003. **362**(9395): p. 1527-1535.
95. Whelton, P.K., et al., *Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).* Archives of Internal Medicine, 2005. **165**(12): p. 1401-1409.
96. Schmieder, R.E., et al., *Renin-angiotensin system and cardiovascular risk.* The Lancet, 2007. **369**(9568): p. 1208-1219.
97. Mancia, G., et al., *Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET).* Circulation, 2011. **124**(16): p. 1727-1736.

98. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), 2016. **74**(10): p. 1037-1147.
99. McDonagh, T.A., et al., *2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* European heart journal, 2023. **44**(37): p. 3627-3639.
100. Gupta, R., et al., *SGLT2 inhibitors in hypertension: Role beyond diabetes and heart failure.* Trends in cardiovascular medicine, 2023. **33**(8): p. 479-486.
101. Aronow, W.S., C. Ahn, and I. Kronzon, *Normal left ventricular ejection fraction in older persons with congestive heart failure.* Chest, 1998. **113**(4): p. 867-869.
102. Goldstein, R.E., et al., *Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group.* Circulation, 1991. **83**(1): p. 52-60.
103. Group, C.f.t.A.C.R., *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).* ACC Current Journal Review, 2003. **12**(2): p. 37.
104. M. Smeets, S.V.C., S. Mokrane, A. Nonneman, P. Van Royen, M. Goossens, A.-C. Pouleur, E. Cornelis, D. Derthoo, J. Vandenhoven, K. Baldewijns, L. Hens, D. Vervloet, L. Van der Linden, M. Scherrenberg, M. Hornikx, B. Peeters, P. Nijst, T. Poelma, *Domus Medica Chronisch Hartfalen.* 2024.
105. Ruggenenti, P., et al., *Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria.* The Lancet, 1999. **354**(9176): p. 359-364.
106. Hannedouche, T., et al., *Randomised controlled trial of enalapril and β blockers in non-diabetic chronic renal failure.* Bmj, 1994. **309**(6958): p. 833-837.
107. Ruggenenti, P., et al., *Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury.* American Journal of Kidney Diseases, 2000. **35**(6): p. 1155-1165.
108. Marin, R., et al., *A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease.* Journal of hypertension, 2001. **19**(10): p. 1871-1876.
109. Wright, J., G. Bakris, and T. Greene, *Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from the AASK trial.* ACC Current Journal Review, 2003. **12**(2): p. 37-38.
110. Kunz, R., et al., *Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin–angiotensin system on proteinuria in renal disease.* Annals of internal medicine, 2008. **148**(1): p. 30-48.
111. Sim, J.J., et al., *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**(6): p. 588-597.
112. Ej, L., *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.* N Engl J Med, 2001. **345**: p. 851-860.
113. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* New England journal of medicine, 2001. **345**(12): p. 861-869.
114. Group, G., *Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy.* The Lancet, 1997. **349**(9069): p. 1857-1863.
115. Zhang, Y., et al., *ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3–5: a network meta-analysis of randomised clinical trials.* Drugs, 2020. **80**: p. 797-811.

116. Group, E.-K.C., *Empagliflozin in patients with chronic kidney disease.* New England Journal of Medicine, 2023. **388**(2): p. 117-127.
117. Heerspink, H.J., et al., *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease.* New England Journal of Medicine, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.
118. Lambers Heerspink, H.J., et al., *Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality.* American journal of epidemiology, 2008. **168**(8): p. 897-905.
119. Heerspink, H.J.L., et al., *Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events.* Journal of the American Society of Nephrology, 2010. **21**(8): p. 1355-1360.
120. Contreras, G., et al., *Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease.* Hypertension, 2005. **46**(1): p. 44-50.
121. Esnault, V.L., et al., *The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study.* Clinical therapeutics, 2008. **30**(3): p. 482-498.
122. Giatras, I., J. Lau, and A.S. Levey, *Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials.* Annals of internal medicine, 1997. **127**(5): p. 337-345.
123. Pepine, C.J., 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**(21): p. 2805-2816.
124. Fox, K., *EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: 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**: p. 782-788.
125. Pfeffer, M.A., et al., *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial.* New England journal of medicine, 1992. **327**(10): p. 669-677.
126. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.* The New England journal of medicine, 2000. **342**(3): p. 145-153.
127. Leon, M.B., et al., *Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris.* The American journal of cardiology, 1981. **48**(1): p. 131-139.
128. Staessen, J.A., et al., *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension.* The Lancet, 1997. **350**(9080): p. 757-764.
129. Rosendorff, C., et al., *Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension.* Journal of the American College of Cardiology, 2015. **65**(18): p. 1998-2038.
130. Aronow, W.S., et al., *The effect of timolol vs placebo on angina pectoris.* Circulation, 1980. **61**(1): p. 66-69.
131. Fleg, J.L., *Angina pectoris in the elderly.* Cardiology clinics, 1991. **9**(1): p. 177-187.
132. Smith, S.C., et al., *AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association.* Journal of the American college of cardiology, 2011. **58**(23): p. 2432-2446.
133. Fihn, S.D., et al., *2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and*

*the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.* Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(24): p. e44-e164.
134. Modesti, P.A., et al., *Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis.* PloS one, 2016. **11**(1): p. e0147601.
135. Whelton, P.K., et al., *Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans.* Hypertension, 2016. **68**(5): p. 1066-1072.
136. Ojji, D.B., et al., *Comparison of dual therapies for lowering blood pressure in black Africans.* New England Journal of Medicine, 2019. **380**(25): p. 2429-2439.
137. Wright, J.T., et al., *Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril.* Jama, 2005. **293**(13): p. 1595-1608.
138. Wright, J.T., et al., *Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).* Archives of Internal Medicine, 2008. **168**(2): p. 207-217.
139. Leenen, F.H., et al., *Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial.* Hypertension, 2006. **48**(3): p. 374-384.
140. Guzman, N.J., *Epidemiology and management of hypertension in the Hispanic population: a review of the available literature.* American Journal of Cardiovascular Drugs, 2012. **12**(3): p. 165-178.
141. Sorlie, P.D., et al., *Prevalence of hypertension, awareness, treatment, and control in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos.* American journal of hypertension, 2014. **27**(6): p. 793-800.
142. Ogedegbe, G., et al., *Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor-based treatment on cardiovascular outcomes in hypertensive blacks versus whites.* Journal of the American College of Cardiology, 2015. **66**(11): p. 1224-1233.
143. Wright, J.T., et al., *ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses.* Archives of internal medicine, 2009. **169**(9): p. 832-842.
144. Agyemang, C., et al., *Variations in hypertension awareness, treatment, and control among Ghanaian migrants living in Amsterdam, Berlin, London, and nonmigrant Ghanaians living in rural and urban Ghana–the RODAM study.* Journal of hypertension, 2018. **36**(1): p. 169-177.
145. Seeley, A., et al., *Pharmacotherapy for hypertension in Sub-Saharan Africa: a systematic review and network meta-analysis.* BMC Med, 2020. **18**(1): p. 75.
146. Weir, M.R., et al., *A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil±hydrochlorothiazide.* The Journal of Clinical Hypertension, 2011. **13**(6): p. 404-412.
147. Volpe, M., et al., *Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination.* Clinical drug investigation, 2012. **32**: p. 649-664.
148. Williams, B., et al., *Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial.* The Lancet, 2015. **386**(10008): p. 2059-2068.
149. Guimarães, A.C., et al., *Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension.* 2018.
150. Williams, B., et al., *Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies.* The lancet Diabetes & endocrinology, 2018. **6**(6): p. 464-475.

151. Martins, V.M., et al., *Thiazide diuretics alone or combined with potassium-sparing diuretics to treat hypertension: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.* J Hypertens, 2023. **41**(7): p. 1108-1116.
152. Uhlig, K., et al., *Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis.* Annals of internal medicine, 2013. **159**(3): p. 185-194.
153. Tucker, K.L., et al., *Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis.* PLoS medicine, 2017. **14**(9): p. e1002389.
154. McManus, R.J., et al., *Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial.* The Lancet, 2018. **391**(10124): p. 949-959.
155. Li, R., et al., *The Effectiveness of Self-Management of Hypertension in Adults Using Mobile Health: Systematic Review and Meta-Analysis.* JMIR Mhealth Uhealth, 2020. **8**(3): p. e17776.
156. Acharya, S., et al., *Self-measured blood pressure–guided pharmacotherapy: a systematic review and meta-analysis of United States-based telemedicine trials.* Hypertension, 2024. **81**(3): p. 648-657.
157. Monahan, M., et al., *Cost-effectiveness of telemonitoring and self-monitoring of blood pressure for antihypertensive titration in primary care (TASMINH4).* Hypertension, 2019. **73**(6): p. 1231-1239.
158. Mantovanil, M.F., et al., *Effectiveness of nursing case management versus usual care for blood pressure control in adults with hypertension: a systematic review.* Invest Educ Enferm, 2021. **39**(1).
159. Schoenthaler, A.M., et al., *Cluster randomized clinical trial of FAITH (FAITH-based approaches in the treatment of hypertension) in blacks: main trial results.* Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 2018. **11**(10): p. e004691.
160. Victor, R.G., et al., *A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops.* New England Journal of Medicine, 2018. **378**(14): p. 1291-1301.
161. Woodham, N.S., et al., *Effectiveness of a multidisciplinary approach intervention to improve blood pressure control among elderly hypertensive patients in rural Thailand: a quasi-experimental study.* Journal of multidisciplinary healthcare, 2020: p. 571-580.
162. Mattei da Silva, A.T., et al., *Nursing case management for people with hypertension in primary health care: A randomized controlled trial.* Research in nursing & health, 2020. **43**(1): p. 68-78.
163. Sun, Y., et al., *A village doctor-led multifaceted intervention for blood pressure control in rural China: an open, cluster randomised trial.* The Lancet, 2022. **399**(10339): p. 1964-1975.
164. He, J., et al., *Effectiveness of a non-physician community health-care provider-led intensive blood pressure intervention versus usual care on cardiovascular disease (CRHCP): an open-label, blinded-endpoint, cluster-randomised trial.* The Lancet, 2023. **401**(10380): p. 928-938.
165. Omboni, S., et al., *Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies.* Journal of hypertension, 2013. **31**(3): p. 455-468.
166. Verberk, W.J., A.G. Kessels, and T. Thien, *Telecare is a valuable tool for hypertension management, a systematic review and meta-analysis.* Blood pressure monitoring, 2011. **16**(3): p. 149-155.
167. Agarwal, R., et al., *Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis.* Hypertension, 2011. **57**(1): p. 29-38.
168. Liu, S., et al., *Reducing blood pressure with Internet-based interventions: a meta-analysis.* Canadian Journal of Cardiology, 2013. **29**(5): p. 613-621.
169. Burke, L.E., et al., *Current science on consumer use of mobile health for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation, 2015. **132**(12): p. 1157-1213.

170. VlaamseOverheid, *Taaladviezen* *https://www.vlaanderen.be/team-taaladvies/taaladviezen/zwarte-neger-negerin*.