

STAND VAN ZAKEN

Bloeddrukstreefwaarden bij hypertensiebehandeling

HOE LAAG IS HET BEST?

Wilko Spiering en Diederick E. Grobbee

Er bestaat een J-vormige relatie tussen de hoogte van de bloeddruk en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Het laagste punt van deze J-curve, de optimale bloeddruk, lijkt niet voor alle patiëntengroepen gelijk te zijn.

Bloeddrukstreefwaarden in richtlijnen zijn in beperkte mate gebaseerd op gerandomiseerde interventiestudies waarbij verschillende streefwaarden met elkaar worden vergeleken.

Over het algemeen is een bloeddrukstreefwaarde van < 140/90 mmHg het advies voor patiënten met cardiovasculaire ziekten of chronische nierziekte. Voor patiënten met diabetes mellitus wordt geadviseerd te streven naar een bloeddrukstreefwaarde van < 140/85 mmHg.

Bij 80-plussers met hypertensie is bloeddrukverlaging bewezen effectief en dient gestreefd te worden naar een SBD van 140-150 mmHg en een DBD van 70-80 mmHg. Bij kwetsbare ouderen is voorzichtigheid geboden bij het verlagen van de bloeddruk.

Bij patiënten met coronaire hartziekte of diabetes mellitus ligt de optimale bloeddruk om een beroerte te voorkomen mogelijk lager dan die voor het voorkómen van een myocardinfarct.

Hypertensie is wereldwijd de belangrijkste risicofactor voor overlijden. In Nederland is de geschatte prevalentie van hypertensie ongeveer 33%, gestandaardiseerd naar de leeftijdsopbouw van de bevolking. Er is een duidelijke relatie tussen het hebben van een hogere bloeddruk en een toegenomen risico op vasculaire morbiditeit en mortaliteit. Uit prospectieve, observationele studies blijkt dat als de bloeddruk 20/10 mmHg stijgt het risico op vasculaire sterfte ongeveer met een factor 2 toeneemt en dat deze relatie in ieder geval bij bloeddrukken boven 115/75 mmHg lijkt te bestaan.¹ Omgekeerd is uit klinische trials gebleken dat als de bloeddruk met 10/5 mmHg daalt het risico op beroerte en op coronaire hartziekten met respectievelijk 41 en 22% afneemt.² Deze gegevens hebben geleid tot het adagium 'hoe lager, hoe beter'. Richtlijnen adviseren om de systolische bloeddruk (SBD) in ieder geval tot onder de 140 mmHg te verlagen. Voor patiënten die behoren tot hoogrisicogroepen met aandoeningen zoals diabetes mellitus en nierfalen wordt een nog lagere streefwaarde van de SBD van 130 mmHg geadviseerd.³⁻⁶

Er bestaat echter een toenemende bezorgdheid of het nastreven van een te grote bloeddrukverlaging, zeker in bepaalde patiëntengroepen, gepaard gaat met het optreden van juist meer vasculaire complicaties. Het optreden van juist meer complicaties onder een bepaalde bloed-

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Afd. Vasculaire Geneeskunde: dr. W. Spiering, internist-vasculair geneeskundige.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde: prof.dr. D.E. Grobbee, arts-klinisch epidemioloog.

Contactpersoon: dr. W. Spiering (w.spiering@umcutrecht.nl).

druk wordt het J-curve-fenomeen genoemd (figuur). De streefbloeddruk waarbij de minste complicaties optreden is het laagste punt van de J-curve. Bij welke bloeddruk het laagste punt van de J-curve ligt en of deze bloeddruk verschillend is voor diverse patiëntengroepen bespreken we in dit artikel.

J-CURVE-FENOMEEN

Het bestaan van de J-curve is voor het eerst aannemelijk gemaakt in een studie waarin werd beschreven dat het relatieve risico op een myocardinfarct 5 keer hoger is bij patiënten met hypertensie bij wie de diastolische bloeddruk (DBD) onder de 90 mmHg was gebracht dan bij patiënten met een DBD van 100-109 mmHg.⁷

In het Utrechtse SMART-cohort is het fenomeen van de J-curve onderzocht bij patiënten met manifest vaatlijden (SMART staat voor 'Second manifestations of arterial disease').⁸ Er werd inderdaad een J-vormige relatie gevonden tussen SBD, DBD en polsdruk enerzijds, en van vasculaire uitkomstmaten, zoals het optreden van al dan niet fataal myocardinfarct en al dan niet fatale beroerte, anderzijds. De optimale bloeddruk lag bij 143/82 mmHg. De HOT-studie is de eerste grote gerandomiseerde interventiestudie die als doel had om het punt van de optimale bloeddruk te achterhalen (HOT staat voor 'Hypertension optimal treatment').⁹ Er werden 18.270 patiënten met hypertensie gerandomiseerd tussen 3 verschillende groepen met een diastolische streefbloeddruk van < 90, < 85 of < 80 mmHg. De behaalde bloeddrukken waren echter weinig verschillend van elkaar: respectievelijk 144/85,

141/83 en 140/81 mmHg; er werden dan ook geen verschillen in cardiovasculaire uitkomstmaten gevonden tussen de groepen.

VERKLARING J-CURVE-FENOMEEN

Er zijn verschillende mogelijke verklaringen voor het bestaan van de J-curve. Ten eerste kan een lage DBD een epifenomeen zijn van een matige gezondheid of een chronische ziekte, dat leidt tot een stijging van de morbiditeit en de mortaliteit (omgekeerde causaliteit).¹⁰ Een bekend voorbeeld is de 'Leiden 85-plus Studie' waarin een inverse relatie tussen DBD en mortaliteit werd gevonden: 85-plussers met een hogere bloeddruk leefden langer. Wanneer echter gecorrigeerd werd voor indicators van matige gezondheid verdween deze statistisch significante relatie.¹¹

Ten tweede kan een lage DBD een uiting zijn van een verhoogde polsdruk door een toegenomen vaatstijfheid bij ernstig vaatlijden.¹² De lage DBD is dan meer een gevolg van het vaatlijden dan een oorzaak van de hogere mortaliteit die bij deze patiënten wordt gezien.

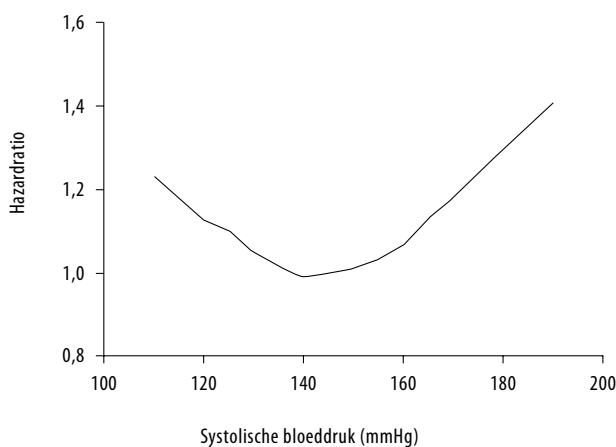
Ten derde kan een lage DBD door te sterke bloeddrukverlaging leiden tot hypoperfusie van de coronairarteriën tijdens de diastole. Hierdoor ontstaat een toename van coronaire complicaties.

Een of meerdere van deze mechanismen kunnen een rol spelen bij het J-curve-fenomeen in verschillende patiëntengroepen. Recente studies suggereren dat de bloeddrukstreefwaarde afhankelijk is van klinische kenmerken van een patiënt. Dit betekent in de klinische praktijk dat er verschillende bloeddrukstreefwaarden bestaan.

PATIËNTENGROEPEN

CARDIOVASculaire ZIEKTE

Doordat de linkerventrikelfunctie van het hart afhankelijk is van de perfusie van de coronairarteriën tijdens de diastole, hebben patiënten met een gestoorde coronaire perfusie theoretisch een verhoogd risico op coronaire complicaties wanneer de DBD te laag is. De INVEST-studie (INVEST staat voor 'International verapamil SR trandolapril study') vergeleek bij 22.576 patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte een op verapamil gebaseerde behandeling met een op atenolol gebaseerde behandeling voor wat betreft de gecombineerde primaire uitkomstmaat (mortaliteit, optreden van niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte). Er bleek geen verschil te zijn tussen de 2 behandelstrategieën. Bij een secundaire analyse bleek er echter een J-vormige relatie te bestaan tussen de bereikte SBD en vooral de DBD, en de primaire uitkomstmaat, met een optimum (laagste punt van de J-curve) bij 119/84 mmHg.¹³ Bij bloeddrukken hoger dan dit optimum was het optreden van myocard-



FIGUUR Voorbeeld van een grafiek met het J-curve-fenomeen. Tussen de systolische bloeddruk en de hazardratio voor cardiovasculaire morbiditeit bestaat een J-vormige relatie. Het laagste punt op de curve ligt bij de bloeddruk waarbij de hazardratio het kleinst is.

TABEL Bloeddrukstreefwaarden bij verschillende patiëntengroepen volgens richtlijnen en voorstel voor aanpassing van deze streefwaarden

klinische conditie	niveau bewijsvoering*	aanbeveling†	streefwaarden volgens richtlijnen; mmHg	voorstel streefwaarden; mmHg‡
cardiovasculaire ziekte	B	Ila	SBD: $\leq 140^3$	< 140/90
diabetes mellitus	A	Ila	SBD: $\leq 140^3$; of SBD/DBD < 130/80 ⁵	< 140/85
ouderen (leeftijd: > 80 jaar)	A	Ila	SBD: < 150 ³	140-150/70-80
chronische nierziekte	B	Ilb	130/80 ⁶	< 140/90

SBD = systolische bloeddruk; DBD = diastolische bloeddruk.

*A: gebaseerd op gerandomiseerde gecontroleerde studie of meta-analyses, B: gebaseerd op observationele studies, patiënt-controlestudies of casuïstische mededelingen.

† Ila: moet worden overwogen, Ilb: kan worden overwogen.

‡ Voorstel streefbereik is weergegeven als SBD/DBD.

infarcten en beroertes vergelijkbaar. Bij DBD's lager dan dit optimum nam het aandeel myocardiinfarcten toe.

Ook in 2 andere post-hocanalyses van grote gerandomiseerde studies werd een J-vormige relatie gezien tussen diverse cardiovasculaire uitkomstmaten en de hoogte van de SBD en de DBD.^{14,15} De gevonden optimale bloeddrukken waren respectievelijk 146/81 en 136/85 mmHg. In deze post-hocanalyses was er geen duidelijke J-vormige relatie tussen het optreden van beroertes en de hoogte van de DBD.

In een recente meta-analyse werd bij patiënten met coronaire hartziekte de effecten van intensieve bloeddrukverlaging (SBD < 135 mmHg) vergeleken met standaardbehandeling (SBD < 140 mmHg).¹⁶ Intensieve bloeddrukverlaging was geassocieerd met een lager risico op hartfalen (hazardratio (HR): 0,85; 95%-BI: 0,73-0,98) en beroerte (HR: 0,90; 95%-BI: 0,83-0,98). Mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en het aantal myocardiinfarcten waren niet verschillend.

Er zijn dus veel aanwijzingen voor het bestaan van de J-curve bij coronaire hartziekten, maar nauwelijks aanwijzingen voor het bestaan ervan bij cerebrovasculaire ziekten. Door de hogere incidentie van coronaire hartziekten leidt dit tot een J-curve tussen bloeddruk en de totale groep van cardiovasculaire ziekten (coronaire hartziekten en cerebrovasculaire ziekten), met een optimale SBD van 130-140 mmHg en een optimale DBD van 80-85 mmHg (tabel).

In een retrospectieve cohortstudie van 126.092 patiënten met recent gediagnosticeerde diabetes mellitus type 2 werd gekeken naar de relatie tussen de hoogte van de bloeddruk en de mortaliteit. Vergeleken met standaardbehandeling (SBD 130-139 mmHg) was er een toegenomen risico op mortaliteit bij intensieve behandeling (SBD < 110 mmHg) (HR: 2,79; 95%-BI: 1,74-4,48). Voor de DBD

(bereikte waarde: 80-85 versus < 70 mmHg) werd een vergelijkbaar verhoogd risico gevonden.¹⁷

In een post-hocanalyse van de INVEST-studie werd bij 6400 patiënten met diabetes mellitus en coronariaalijden gekeken naar het effect op de cardiovasculaire uitkomstmaten wanneer de bloeddruk krachtig werd verlaagd (SBD < 130 mmHg), op streefwaarde werd gebracht (SBD 130-140 mmHg) of onvoldoende onder controle werd gebracht (SBD > 140 mmHg).¹⁸ De gecombineerde primaire uitkomstmaat (optreden van mortaliteit, niet-fataal myocardiinfarct en niet-fatale beroerte) werd vaker gezien bij patiënten met een SBD > 140 mmHg vergeleken met de patiënten met een SBD 130-140 mmHg (19,8 versus 12,6%; HR: 1,45; 95%-BI: 1,25-1,71). Hoewel er geen verschil was in de primaire uitkomstmaat tussen de groep patiënten met een SBD < 130 mmHg en de groep met een SBD 130-140 mmHg, was de mortaliteit op de lange termijn echter hoger bij patiënten met een SBD < 130 mmHg (22,8 versus 21,8%; HR: 1,15; 95%-BI: 1,01-1,32).

De ACCORD-studie is het enige gerandomiseerde onderzoek waarin gekeken is naar de optimale bloeddrukstreefwaarde bij patiënten met diabetes mellitus (ACCORD staat voor 'Action to control cardiovascular risk in diabetes').¹⁹ In deze studie werden patiënten met diabetes mellitus gerandomiseerd tussen een intensieve bloeddrukverlaging (SBD < 120 mmHg) of standaardbehandeling (SBD < 140 mmHg). Er werd geen verschil gevonden in het optreden van een niet-fataal myocardiinfarct, niet-fatale beroerte of cardiovasculaire dood tussen de groep met intensieve behandeling en de groep met standaardbehandeling (1,87 versus 2,09% per jaar; HR: 0,88; 95%-BI: 0,73-1,06). Wel had de intensief behandelde groep meer last van bijwerkingen zoals hypotensie, bradycardie en verslechtering van de nierfunctie. Opvallend

genoeg werd de vooraf bepaalde secundaire uitkomstmaat 'beroerte' minder vaak in de intensief behandelde groep gevonden dan in de groep van standaardbehandeling (0,32 versus 0,53% per jaar; HR: 0,59; 95%-BI: 0,39-0,89).

OUDEREN

Meer dan 70% van de ouderen ouder dan 80 jaar heeft hypertensie (SBD > 140 mmHg). Het effect van bloeddrukverlaging bij deze patiëntengroep is echter opvallend weinig onderzocht in klinische studies.

In een post-hocanalyse van de INVEST-studie is specifiek naar leeftijdsgerelateerde effecten van bloeddrukverlaging gekeken.²⁰ In deze studie van totaal 22.576 patiënten met hypertensie en stabiel coronariaalijden zaten 2180 patiënten ouder dan 80 jaar (9,7%). Voor alle leeftijdsdecaden vanaf 60 jaar werd een J-curve gevonden voor de relatie tussen de primaire uitkomstmaat (incidentie van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte) en bloeddruk. Voor 80-plussers lag het laagste punt van de J-curve voor de SBD wat hoger (140 mmHg) en voor de DBD wat lager (70 mmHg) dan bij jongere patiënten.

De enige gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten ouder dan 80 jaar is de HYVET-studie (HYVET staat voor 'Hypertension in the very elderly trial').²¹ In totaal werden 3845 80-plussers (gemiddelde leeftijd: 84 jaar) met SBD > 160 mmHg gerandomiseerd tussen behandeling met indapamide en eventueel perindopril, of placebo. De streefbloeddruk was < 150/80 mmHg. Na een mediane follow-upduur van slechts 1,8 jaar werd deze studie vroegtijdig afgebroken, omdat de primaire uitkomstmaat fatale of niet-fatale beroerte minder vaak werd gezien in de actief behandelde groep ten opzicht van de placebogroep (12,4 versus 17,7% per 1000 patiëntjaren; HR: 0,70; 95%-BI: 0,49-1,01). Opvallend genoeg was er ook een verschil in mortaliteit met elke oorzaak in het voordeel van de actief behandelde groep ten opzichte van de placebogroep (47,2 versus 59,6% per 1000 patiëntjaren; HR: 0,79; 95%-BI: 0,65-0,95). De behaalde bloeddruk na 2 jaar in de actief behandelde groep was gemiddeld 144/78 mmHg. De gevreesde toename van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen door actieve bloeddrukverlaging werd juist minder vaak in de groep met actieve behandeling (n = 358) dan in de placebogroep (n = 448) (p = 0,001).

CHRONISCHE NIERZIEKTE

Richtlijnen beschouwen het hebben van een chronische nierziekte als een hoog cardiovasculair risico en adviseren daarom meestal een lagere streefbloeddruk van 130/80 mmHg.^{4,6} Dit is echter maar matig gestoeld op wetenschappelijk bewijs uit gerandomiseerde studies,

omdat net als ouderen, patiënten met een chronische nierziekte vaak worden uitgesloten bij deze studies.

In de MDRD-studie (MDRD staat voor 'Modification of diet in renal disease') werden patiënten met een chronische nierziekte (glomerulaire filtratiesnelheid: 25-55 ml/min per 1,73 m²) gerandomiseerd tussen intensieve bloeddrukverlaging (gemiddelde bloeddruk ('mean arterial pressure', MAP) < 92 mmHg) of standaardbehandeling (gemiddelde bloeddruk < 107 mmHg).²² De achteruitgang van de nierfunctie bij de intensief behandelde groep was niet verschillend van die van de standaard behandelde groep (10,7 ml/min per 1,73 m² per 3 jaar; 95%-BI: 9,1-12,4; versus 12,3 ml/min per 1,73 m² per 3 jaar; 95%-BI: 10,6-14,0).

De AASK-studie (AASK staat voor 'African-American study of kidney disease and hypertension') onderzocht het effect van intensievere bloeddrukverlaging op de progressie van nierziekte bij 1094 Afro-Amerikanen.²³ Patiënten met hypertensie (DBD > 95 mmHg) en chronische nierschade (glomerulaire filtratiesnelheid: 20-65 ml/min per 1,73 m²) werden gerandomiseerd tussen intensieve bloeddrukverlaging (MAP < 92 mmHg (ongeveer < 130/80 mmHg)) of standaardbehandeling (MAP < 102-107 mmHg (ongeveer < 140/90 mmHg)). De progressie van nierziekte, uitgedrukt als de incidentie van een verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie, als eindstadium nierfalen of als dood, was gelijk tussen de intensieve behandeling en standaardbehandeling (7,3 versus 7,5% per 100 patiëntjaren; HR: 0,91; 95%-BI: 0,77-1,08). In een subgroepanalyse hadden de patiënten met een eiwit-creatinine-ratio in de urine > 0,22 wel een voordeel van intensieve bloeddrukverlaging (HR: 0,73; 95%-BI: 0,58-0,93). In hoeverre deze resultaten ook te extrapoleren zijn naar patiënten van het Kaukasische ras is niet goed bekend. Tevens ontbreken gegevens over effecten op cardiovasculaire uitkomstmaten zoals myocardinfarct en beroerte.

IMPLICATIES VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Het leidt geen twijfel dat verlaging van een verhoogde bloeddruk tot een aanzienlijke daling van het risico op hart- en vaatziekten leidt. Dat lager niet vanzelfsprekend beter is en dat er een bloeddrukwaarde is waaronder orgaanperfusie vermindert, is duidelijk. Er is inmiddels een overdaad aan epidemiologische gegevens die inderdaad wijzen op het bestaan van een J-vormige relatie tussen bloeddruk en cardiovasculaire uitkomstmaten.

Waar het laagste punt van deze curve, de optimale bloeddruk, precies ligt en of dit verschilt per patiëntengroep is echter veel minder duidelijk. In de tabel stellen wij op basis van het huidige beschikbare wetenschappelijke bewijs een aantal aanpassingen in de bloeddrukstreef-

waarden voor. Deze zijn in lijn met de recent verschenen Europese richtlijn.

CARDIOVASculaire ZIEKTE

Bij patiënten met een cardiovasculaire ziekte (coronaire of cerebrovasculaire aandoening) is het bestaan van de J-curve voornamelijk gebaseerd op cohortstudies en post-hocanalyses van grote interventiestudies. Een bloeddrukstreefwaarde is daarom niet goed te geven, maar op basis van de beschikbare gegevens wordt geadviseerd te streven naar < 140/90 mmHg (zie tabel).

DIABETES MELLITUS EN CHRONISCH NIERZIEKTE

Bij patiënten met diabetes mellitus en bij patiënten met chronische nierziekte (glomerulaire filtratiesnelheid: 20-65 ml/min per 1,73 m²) wordt de bloeddrukstreefwaarde van 130/80 mmHg, zoals die vaak in richtlijnen is terug te vinden, niet ondersteund door bewijs uit gerandomiseerde interventiestudies. Een bloeddrukstreefwaarde van < 140/90 mmHg (chronische nierziekte) en < 140/85 mmHg (diabetes mellitus) is hier vooralsnog het best onderbouwd (zie tabel). Mogelijk hebben patiënten met chronische nierziekte en een geringe proteïnurie (ongeveer 1 g per 24 h) wel een voordeel van een bloeddrukstreefwaarde van 130/80 mmHg voor wat betreft progressie van nierziekte.

OUDEREN

Bij 80-plussers met hypertensie is medicamenteuze interventie inmiddels bewezen effectief. De vraag doet zich echter voor of dit niet vooral voor relatief gezonde ouderen geldt.²⁴ Een SBD van 140-150 mmHg en een DBD van 70-80 mmHg mmHg lijkt voor deze groep patiënten een goede streefwaarde (zie tabel). Bij kwetsbare ouderen, zoals is te meten met een 6-meter-looptest, is echter voorzichtigheid geboden bij het fors verlagen van de bloeddruk.²⁴ Een te grote bloeddrukverlaging (verandering SBD > 15 mmHg) bij ouderen gaat mogelijk gepaard met een toename van sterfte.²⁵

CONCLUSIE

Er bestaat nog weinig twijfel over het bestaan van een J-vormige relatie tussen bloeddruk en cardiovasculaire uitkomstmaten. Mogelijk is de optimale bloeddruk voor het voorkómen van beroerte lager dan die voor het voorkómen van een myocardinfarct. Er is momenteel echter onvoldoende bewijs om verschillende bloeddrukstreefwaarden te hanteren voor verschillende patiëntengroepen.

LEERPUNTEN

- **Richtlijnen adviseren om bij patiënten met hypertensie de systolische bloeddruk tot < 140 mmHg te verlagen en bij patiënten met diabetes mellitus of met nierfalen tot < 130/80 mmHg.**
- **Er is toenemende bezorgdheid dat een te grote bloeddrukverlaging, zeker bij bepaalde patiënten, juist weer meer vasculaire complicaties geeft, dit wordt het J-curve-fenomeen genoemd.**
- **Het laagste punt van de J-curve, de streefwaarde van de bloeddruk, verschilt mogelijk voor diverse patiëntengroepen.**
- **De optimale bloeddruk om een beroerte te voorkómen ligt mogelijk lager dan die voor het voorkómen van een myocardinfarct.**
- **Er is momenteel onvoldoende bewijs om verschillende bloeddrukstreefwaarden te hanteren voor verschillende patiëntengroepen, behalve bij kwetsbare 80-plussers: bij hen liggen de streefwaarden hoger.**

pen. Over het algemeen is een bloeddrukstreefwaarde van < 140/90 mmHg het advies. Uitzonderingen zijn kwetsbare 80-plussers, met hogere systolische streefwaarden, en patiënten met diabetes mellitus met een lagere diastolische streefwaarde (< 85 mmHg). De bloeddrukstreefwaarden voor patiënten met diabetes mellitus en chronische nierziekte waren < 130/80 mmHg en zijn recent naar boven bijgesteld, respectievelijk < 140/85 mmHg en < 140/90 mmHg. De komende jaren zullen 2 belangrijke interventiestudies ('Systolic blood pressure intervention trial' (SPRINT) en 'Optimal blood pressure and cholesterol targets for preventing recurrent stroke in hypertensives' (ESH-CHL-SHOT)) antwoord moeten geven op de vragen welke bloeddrukwaarden nagestreefd moeten worden bij verschillende patiëntengroepen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met belangverklaringen zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A5638; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 6 maart 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5638

> KIKK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- 1 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- 2 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- 3 Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, herziening 2011. Utrecht: NHG; 2011.
- 4 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
- 5 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):S11-63.
- 6 De Grauw WJC, Kaasjager HAH, Bilo HJG, et al. Landelijke transmurale afspraak chronische nierschade. *Huisarts Wet*. 2009;52:586-95.
- 7 Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet*. 1979;1:861-5.
- 8 Dorresteijn JAN, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FLJ. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension*. 2012;59:14-21.
- 9 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
- 10 Grobbee DE, Hoes AW. Confounding and indication for treatment in evaluation of drug treatment for hypertension. *BMJ*. 1997;315:1151-4.
- 11 Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998;316:1780-4.
- 12 Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA, et al. J-shaped relation between change in diastolic blood pressure and progression of aortic atherosclerosis. *Lancet*. 1994;343:504-7.
- 13 Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93.
- 14 Bangalore S, Messerli FH, Wun C-C, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the treating to new targets (TNT) trial. *Eur. Heart J*. 2010;31:2897-908.
- 15 Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010;122:2142-51.
- 16 Bangalore S, Kumar S, Volodarskiy A, Messerli FH. Blood pressure targets in patients with coronary artery disease: observations from traditional and Bayesian random effects meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2013;99:601-13.
- 17 Vamos EP, Harris M, Millett C, et al. Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5567.
- 18 Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-8.
- 19 Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
- 20 Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med*. 2010;123:719-26.
- 21 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
- 22 Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:877-84.
- 23 Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363:918-29.
- 24 Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172:1162-8.
- 25 Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28:1366-72.