Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM)

INITIATIEF
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

IN SAMENWERKING MET
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Nederlandse Vereniging voor Hart- en Vaat Verpleegkundigen
Harteraad
Hartstichting

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
Nederlands Huisartsen Genootschap

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd door het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

CARDIOVASCULAIR RISICOMANAGEMENT (CVRM)
©2018

Nederlands Huisartsen Genootschap
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 35 00
info@nhg.org
www.nhg.org

Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 29
info@internisten.nl
www.internisten.nl

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
Moreelsepark 1, 3511 EP UTRECHT
030 234 50 00
bureau@nvvc.nl
www.nvvc.nl

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep **5**
Samenvattende module **6**
Algemene inleiding over (kwetsbare) ouderen **29**
Verantwoording **34**
Module 1 Het schatten van het risico op hart- en vaatziekten **42**
1.1 Bij wie dient het risico op hart- en vaatziekten te worden geschat? **42**
1.2 Hoe kan het risico op hart- en vaatziekten worden geschat? **46**
1.3 Andere voorspellers van het risico op hart- en vaatziekten **57**
1.3.1 Coronaire-arteriële-calcium score 73
1.3.2 Body Mass Index 85
1.3.3 Elektrocardiografie 92
1.3.4 Enkel-armindex 104
1.3.5 Etniciteit 117
1.3.6 Urinezuur 127
1.3.7 Artritis psoriatica 133
1.3.8 COPD 141
1.3.9 Jicht 148
1.3.10 Reumatoïde artritis 161
1.3.11 Ziekte van Bechterew (ankyloserende spondylitis) 172
1.3.12 hiv 181
1.3.13 IBD 190
Module 2 Risicofactor interventie **202**
2.1 Leefstijladviezen 202
2.1.1 Gedragsverandering 202
2.1.2 Psychosociale factoren 206
2.1.3 Sedentaire leefstijl en lichamelijke activiteit 210
2.1.6 Lichaamsgewicht 232
2.1.7 Leefstijladviezen bij (kwetsbare) ouderen 237
Bijlagen bij module 6 240
2.2 Lipiden 242
2.2.1 Wat is het advies ten aanzien van het nuchter of niet nuchter bloedprikken in het kader van dyslipidemieën? 242
2.2.2 Streefwaarden van LDL-C 244
2.2.3 Non-HDL-cholesterol 264
2.2.4 Behandeling lipiden 274
2.2.5 Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen 299
Bijlagen bij module 2.2.5 310
2.3 Bloeddruk 321
2.3.1 Bloeddrukmeting 321
2.3.2 Behandeling 336
2.3.3 Welke bloeddrukstreefwaarde dienen te worden gehanteerd bij de behandeling van hypertensie bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)? 349
Bijlagen bij module 2.3.3 363
2.3.3 Welk type antihypertensivum heeft de voorkeur bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar) met hypertensie? 379
Bijlagen bij module 2.3.4 389

2.3.4 Wanneer stoppen antihypertensiva bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)? 401
Bijlagen bij module 2.3.5 406
2.4.1 Antitrombotische therapie bij personen zonder hart- en vaatziekten. 414
2.4.2.1 Wanneer dient men te starten met trombocytenaggregatieremmers (waaronder acetylsalicylzuur) bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)? 416
Bijlagen bij module 2.4.2.1 422
2.4.2.2 Wanneer dient men te stoppen met trombocytenaggregatieremmers (waaronder acetylsalicylzuur) bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)? 430
Bijlagen bij module 2.4.2.2 432
2.5 Medicatietrouw 434
Module 3 Ziektespecifieke interventies 437
3.1 Atriumfibrilleren 437
3.2 Ischemische hartziekten 440
3.3 Chronisch hartfalen 445
3.4 Cerebrovasculaire aandoeningen 449
3.5 Perifeer arterieel vaatlijden 452
Module 4 Organisatie van zorg 455
4.1 Waar te interveniëren; zorgsettings en betrokkenen 455
4.2 Organisatie van Zorg bij (kwetsbare) ouderen 465
4.2.1 Advies ten aanzien van shared decision making 465
4.2.2 Wanneer is verwijzing naar tweedelijn aan de orde, naar welk specialisme dient patiënt te worden verwezen en wanneer dient terugverwijzing naar huisarts plaats te vinden? 468
4.2.3 Hoe dient om gegaan te worden met CVRM-medicatie bij transitie van zorg en is speciale aandacht nodig voor de cognitief beperkte patiënt? 470
4.3 Interventies op populatieniveau 472
Bijlage 1 494
Bijlage 2 Implementatieplan 497

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Prof. dr. A.W. (Arno) Hoes, klinisch epidemioloog, werkzaam in het Julius Centrum van het UMC Utrecht te Utrecht (voorzitter)
- Dr.ir. I. (Ineke) van Dis, epidemioloog en voedingswetenschapper, werkzaam bij de Hartstichting te Den Haag, Hartstichting
- Y.A. (Yvette) Henstra, verpleegkundig specialist vasculaire geneeskunde, werkzaam in het OVLG te Amsterdam, NVHVV
- Dr. H.M. (Heleen) den Hertog, neuroloog, werkzaam in het Isala Ziekenhuis te Zwolle, NVN
- Dr. K. (Karen) Konings, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk K. Konings te Maastricht, NHG
- H. (Hans) van Laarhoven, manager team collectieve belangenbehartiging, werkzaam bij Hartenraad te Den Haag, Harteraad
- Dr. A.H. (AnHo) Liem, cardioloog, werkzaam in het Franciscus Gasthuis & Vlietland te Rotterdam, NVVC
- Dr. F.M.A.C. (Fabrice) Martens, cardioloog, werkzaam in het Deventer Ziekenhuis te Deventer, NVVC
- Prof. dr. Y.M. (Yvo) Smulders, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie VUmc te Amsterdam, NIV
- Drs. A. (Anne-Margreet) Strijbis, relatiemanager zorg, werkzaam bij Harteraad te Den Haag, Harteraad
- Drs. J.J.S. (Judith) Tjin-A-Ton, kaderhuisarts hart- en vaatziekten, werkzaam in huisartsenpraktijk Frakking & Tjin-A-Ton te Amstelveen, NHG
- Prof. dr. F.L.J. (Frank) Visseren, internist-vasculair geneeskundige, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NIV

Met ondersteuning van:

- G.M. (Maike) van Leeuwen, beleid- en projectondersteuner, NIV
- Dr. Tj. (Tjerk) Wiersma, senior-wetenschappelijk medewerker, NHG
- Dr. W. (Wouter) de Ruijter, wetenschappelijk medewerker, NHG tot augustus 2017
- Drs. M. (Martijn) Sijbom, wetenschappelijk medewerker, NHG vanaf augustus 2017
- Dr. I.M. (Iris) Wichers, wetenschappelijk medewerker, NHG
- Dr. B.H. (Bernardine) Stegeman, senior adviseur, Kennisinstituut van FMS
- Dr. J. (Janneke) Hoogervorst-Schilp, adviseur, Kennisinstituut van FMS tot april 2018
- Dr. A. (Aleid) Wirix, adviseur, Kennisinstituut van FMS vanaf april 2018
- N.F. (Natalia) Bullock, projectsecretaresse, Kennisinstituut van FMS tot januari 2018
- J. (Jill) Heij, junior projectsecretaresse, Kennisinstituut van FMS vanaf februari 2018

Samenvattende module

Inleiding

In deze module wordt een samenvatting gegeven van de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Voor de wetenschappelijke onderbouwing en andere aanvullende informatie verwijzen we naar de respectievelijke modules.

Submodule 1.1 Bij wie wordt het risico op hart- en vaatziekten geschat?

De meeste richtlijnen kiezen voor een combinatie van opportunistische screening (bijvoorbeeld bij personen die de huisarts consulteren) en systematische screening (bijvoorbeeld het oproepen van mannen of vrouwen van een bepaalde leeftijd). Deze richtlijn houdt dit ook aan. Het precies schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen met een laag risico op hart- en vaatziekten is niet nuttig. In Nederland hebben huisartsen een belangrijke rol bij het opsporen van personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en bij het bepalen of deze in aanmerking komen voor interventies. Het schatten van het risico op hart- en vaatziekten is geen eenmalige gebeurtenis; het moet worden herhaald, bijvoorbeeld elke vijf jaar.

Aanbevelingen

Schat het risico op hart- en vaatziekten bij personen met vermoedelijk een verhoogd risico, bijvoorbeeld bij:

- een belaste familieanamnese voor premature hart- en vaatziekten, vermoeden van erfelijke dyslipidemie;
- de aanwezigheid van risicofactoren, zoals roken, obesitas, verhoogde bloeddruk of cholesterol;
- risicoverhogende comorbiditeit.

Herhaal de schatting van het risico op hart- en vaatziekten, bijvoorbeeld elke vijf jaar of vaker indien het geschatte risico dichtbij een behandelgrens ligt.

Een schatting van het risico op hart- en vaatziekten kan overwogen worden bij mannen ≥ 40 jaar en postmenopausale vrouwen of vrouwen ≥ 50 jaar.

Zie af van systematische schatting van het risico op hart- en vaatziekten bij mannen <40 jaar en vrouwen <50 jaar zonder bekende risicofactoren.

Submodule 1.2 Hoe wordt het cardiovasculair risico geschat en wat zijn de behandelimplicaties?

Het risico op hart- en vaatziekten wordt geschat door het meten van een combinatie van de belangrijkste risicofactoren voor artherosclerose (het onderliggende lijden bij hart- en vaatziekten). Het hele concept van interventies om preventie van hart- en vaatziekten te bevorderen is gebaseerd op het uitgangspunt dat de absolute afname van het risico op hart- en vaatziekten door deze interventies is gerelateerd aan het uitgangsrisico. In het algemeen geldt: hoe hoger het uitgangsrisico, hoe groter het effect van interventies.

Opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel

Het cardiovasculair risicoprofiel is een overzicht van de volgende factoren die worden vastgesteld door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek:

- anamnese: leeftijd; geslacht; roken (in pakjaren); familieanamnese met hart- en vaatziekten; voeding; psychosociale risicofactoren; alcoholgebruik (in eenheden/dag); lichamelijke activiteit;
- lichamelijk onderzoek: systolische bloeddruk; body-mass index (BMI) (eventueel aangevuld met middelomtrek);
- laboratoriumonderzoek: lipidenspectrum (totaalcholesterol (TC), HDL-C, TC-HDL-ratio, LDL-C, triglyceriden); glucosegehalte; serumcreatininegehalte met (via de CKD-EPI-formule) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR); albumine-creatinine ratio in urine.

Zeer hoge plasmaconcentraties LDL-C (>95ste percentiel in geslacht/leeftijdscategorie) in combinatie met een familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten en/of verhoogd cholesterol, en/of klinische kenmerken (peesxanthomen of arcus lipoides bij een leeftijd jonger dan 40 jaar) kunnen verder genetische evaluatie naar Familiaire Hypercholesterolemie rechtvaardigen (zie module Diagnostiek van dyslipidemieën uit de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn).

Risicocategorieën

Voor veel patiënten is een risicocategorie aan te wijzen zonder dat hun risico kwantitatief geschat hoeft te worden met een risicoscore. Denk aan patiënten met bestaande hart- en vaatziekten, diabetes mellitus en daarmee gepaard gaande orgaanschade, ernstige chronische nierschade en extreem verhoogde risicofactoren. Deze categorieën staan toegelicht in tabel 1.

Tabel 1 Risicocategorieën

Zeer hoog risico *(leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen)*	Personen die vallen in een van de volgende categorieën: • Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte, waaronder acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Ten aanzien van beeldvorming geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte' • Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteïnurie of met een belangrijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolemie (totaalcholesterol >8mmol/l) dan wel ernstig verhoogde bloedruk (≥180 mmHg). • Ernstige chronische nierschade: eGFR <29 mL/min/1,73 m^2, of eGFR 30-44 mL/min/1,73 m^2 met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1,73 m^2 met ACR >30 mg/mmol. • Een berekende SCORE ≥10%.
Hoog risico *(leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie)*	Personen die vallen in een van de volgende categorieën: • Ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥180 mmHg. • De meeste andere personen met diabetes mellitus (met uitzondering van jongeren met type 1-diabetes mellitus en zonder klassieke risicofactoren, die een laag of matig risico kunnen hebben) • Matige chronische nierschade: eGFR 30-44 mL/min/1,73 m^2 met ACR <3 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1,73 m^2 met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 met ACR >30 mg/mmol. • Een berekende SCORE ≥5% en <10%.
Laag tot matig verhoogd risico *(leefstijladvies aanbevolen,*	Een berekende SCORE <5% voor 10 jaar. Veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie.

medicamenteuze therapie zelden aangewezen)	

GFR = glomerulaire filtratie snelheid; ACR: albumine (in urine) -creatinine ratio

De interventies die in algemene zin bij de verschillende risicocategorieën worden aanbevolen kunnen als volgt worden samengevat:

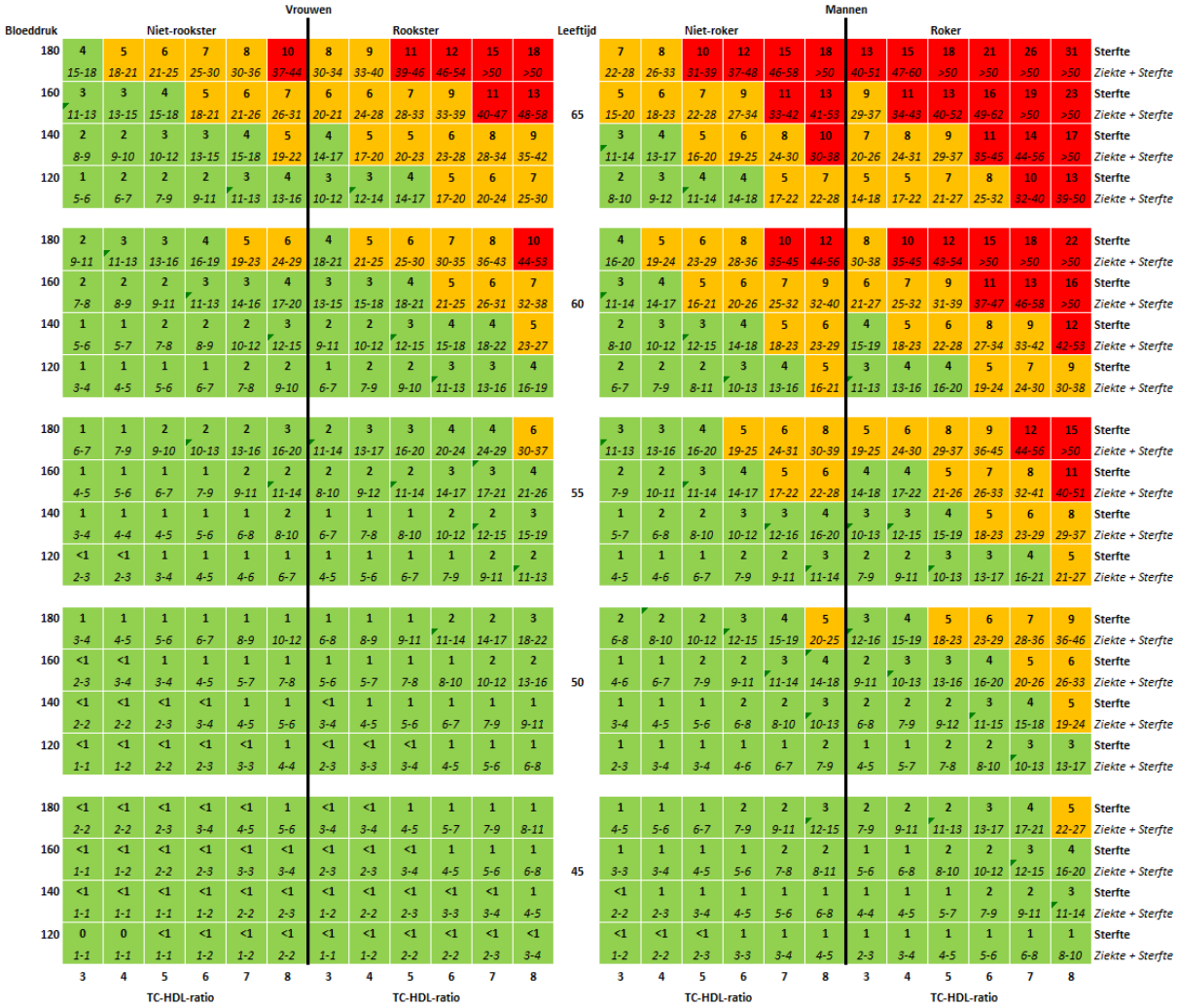
- zeer hoog risico: leefstijladvies aangewezen, medicamenteuze therapie meestal aangewezen;
- hoog risico: leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie. De beslissing om medicamenteus te behandelen hangt onder andere af van:
  - het risico op ziekte als gevolg van hart- en vaatziekten, dat fors kan variëren bij vergelijkbare sterfterisico's (zie SCORE-risicotabel);
  - de mate waarin effect van leefstijlveranderingen te verwachten is.
- laag tot matig verhoogd risico: leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze behandeling is in deze risicocategorie zelden aangewezen.

De risicocategorieën in tabel 1 zijn sturend, maar niet bindend ten aanzien van het verdere beleid, zoals het voorschrijven van medicatie. Relatief jonge personen hebben bijvoorbeeld vrijwel altijd een laag absoluut risico op hart- en vaatziekten, maar in bepaalde gevallen kan medicamenteuze interventie aangewezen zijn (zie paragraaf 2 Risicofactorinterventie). Bij ouderen geldt het omgekeerde: zij hebben vrijwel zonder uitzondering een hoog absoluut risico, maar medicamenteuze interventie is niet altijd aangewezen (zie paragraaf 2 Risicofactorinterventie).

De SCORE-risicotabel

Voor patiënten die vanwege bestaande morbiditeit of risicofactoren niet automatisch in een van de risicocategoriën kunnen worden ingedeeld, kan het risico kwantitatief geschat worden met een risicoscoresysteem. Hiervoor wordt, net als in de voorgaande versie van de richtlijn, het SCORE-systeem aanbevolen (tabel 2). Om het risico op sterfte aan hart- en vaatziekten binnen tien jaar te schatten zoekt u het vakje dat past bij geslacht, leeftijd, roken, systolische bloeddruk en verhouding totaalcholesterol/ HDL-cholesterol (ratio). Bij waarden van de risicofactoren die tussen risicovakjes in vallen kan het risico door middel van extrapolatie worden geschat. Het risico van iemand van 57 jaar ligt dus bijvoorbeeld tussen het getal bij de vakjes voor 55 en 60 jaar. Het SCORE-systeem is alleen te gebruiken bij personen die nog niet medicamenteus worden behandeld.

Tabel 2 SCORE-tabel



De SCORE-tabel is te vinden in apps zoals Vaatrisico en op websites, zoals Thuisarts.nl, [u-prevent.nl.](u-prevent.nl)

In de vakjes staat het 10-jaars mortaliteitsrisico als gevolg van hart- en vaatziekten, evenals een indicatie van het risico op ziekte plus sterfte. In de eerste CVRM-richtlijn zijn alleen mortaliteitscijfers gebruikt (CVRM, 2006). In de eerste herziening (CVRM, 2011) zijn de mortaliteitscijfers omgerekend naar risico's voor ziekte en sterfte. Dit heeft tot veel discussie geleid. Enerzijds was er instemming, omdat het voorkómen van ziekteminstens zo belangrijk werd geacht als het voorkómen van sterfte en het de communicatie met de patiënt meer betekenis gaf indien ook over ziekterisico's kon worden gesproken. Anderzijds was er kritiek, vooral omdat de extrapolatie van sterfte naar ziekte plus sterfte beperkt gevalideerd was en sterk afhankelijk was van de ziekte-definitie.
Tegenwoordig worden de sterfte-risicotabellen van SCORE wel geüpdatet, maar zijn er geen even solide cijfers voor ziekte plus sterfte. De rest van Europa blijft ook de komende jaren vasthouden aan sterftetabellen. Om het midden te vinden tussen het blijven gebruiken van geactualiseerde risicoschattingen, maar tevens te blijven benadrukken dat achter elk sterfterisico een hoger risico voor ziekte plus sterfte schuilgaat, heeft de werkgroep besloten om de sterfterisico's vanuit SCORE over te nemen en leidend te laten zijn voor de risicocategorieën, maar de risico's op ziekte plus sterfte daar indicatief bij te vermelden. Laatstgenoemde risico's zijn niet primair gebruikt om aanbevelingen aan te koppelen, maar zijn vooral nuttig in de communicatie met patiënten, bijvoorbeeld om de wenselijkheid en potentiële winst van behandeling te bespreken.

Bij patiënten voor wie de SCORE-tabel niet geschikt is kunnen alternatieve risicoscores worden gebruikt om de informatievoorziening en besluitvorming te faciliteren. Onderstaande tabel 3 geeft daar enkele voorbeelden van.

Tabel 3 Overzicht van risicoschattingstools bij groepen die buiten de SCORE vallen

Groep	Risicoschattingtool
Jongeren	Relatieve-risicotabel, cardiovasculaire-risicoleeftijd, lifetime-cardiovasculair risico
Ouderen	Specifieke risico-score voor ouderen
Patiënten met hart- en vaatziekten	SMART-risicofunctie
Personen met diabetes mellitus	ADVANCE-risicofunctie

De meeste tools zijn te vinden in apps zoals Vaatrisico en op websites, zoals u-prevent.nl. De relatieve-risicotabel staat in de tabel 4.

Jongere personen (tot 40 jaar): cardiovasculair risico en behandelimplicaties
Omdat het absolute 10-jaarsrisico bij jongere personen (tot 40 jaar) doorgaans laag is, komen jongere mannen en met name vrouwen, zelfs indien ze verschillende risicofactoren hebben, op basis van hun 10-jaarsrisico zelden in aanmerking voor (intensieve) leefstijladviezen of medicamenteuze interventies om hun risico te verlagen. Om deze personen te informeren en te motiveren tot een gunstige leefstijl kunnen alternatieve manieren van risicoberekening worden overwogen. Een voorbeeld van een alternatieve risicobepaling is berekening van het relatieve risico ten opzichte van een leeftijdsgenoot met normale risicofactoren (tabel 4). Andere voorbeelden zijn berekening van de 'cardiovasculaire risicoleeftijd' en het 'life time-risico op hart- en vaatziekten' (zie module 1.2 Hoe het risico te schatten).

Tabel 4 Relatieve-risicotabel, afgeleid van SCORE (Overgenomen uit Piepoli, 2016)

Systolische bloeddruk (mmHg)	Niet-roker					Roker				
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
Totaal cholesterol (mmol/l)	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

De werkgroep ontraadt het direct koppelen van deze alternatieve risicoberekeningen aan medicamenteuze behandeladviezen. Bij hoge relatieve of lifetimerisico's moet een afweging worden gemaakt tussen enerzijds een (onbewezen) reductie van deze risico's door medicamenteuze behandeling en anderzijds het zeer langdurig gebruik van preventieve medicatie bij een laag absoluut 10-jaarsrisico. Extreme waarden van bepaalde risicofactoren (bijvoorbeeld systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg, of totaalcholesterol > 8 mmol/l; denk bij zulke waarden aan secundaire oorzaken van hypertensie of dyslipidemie) of clustering van meerdere minder sterk afwijkende risicofactoren zullen eerder doen besluiten tot medicamenteuze behandeling.

Ouderen: cardiovasculair risico en behandelimplicaties
Een van de meest controversiële onderdelen van cardiovasculaire preventie is de vraag of ouderen, die vooral vanwege hun leeftijd – en bijna ongeacht hun overige risicoprofiel – een hoog risico op hart- en vaatziekten hebben, in aanmerking komen voor medicamenteuze preventie. Het stimuleren van een gezonde leefstijl, zoals voldoende lichaamsbeweging en goede voeding, geldt eveneens voor ouderen. Bij de overweging om ouderen medicamenteus te behandelen spelen veel factoren een rol, zoals de beschikbare evidence uit trials, de levensverwachting en gezondheidstoestand van het individu, aan- of afwezigheid van hart- en vaatziekten, mogelijke bijwerkingen van de medicatie en de voorkeur van de patient.

Bij personen zonder bekende hart- of vaatziekten wordt het bewijs dat medicamenteuze preventie effectief is steeds minder overtuigend naarmate personen ouder worden. Vooral voor kwetsbare ouderen is er weinig bewijs. Dit geldt vooral voor behandeling met statines, waarvan het gunstige effect op mortaliteit en morbiditeit door hart- en vaatziekten bij ouderen zonder hart- en vaatziekte als onzeker moet worden beschouwd. Voor antihypertensieve therapie is het bewijs voor effectiviteit sterker dan voor statines. Maar ook hier geldt dat ouderen grotendeels ontbraken in de grote klinische trials, zodat terughoudendheid is aangewezen.

Indien medicamenteus behandelde patiënten met het voortschrijden van de leeftijd en/of de kwetsbaarheid op een zeker moment agressiever worden behandeld dan wat deze richtlijn voor ouderen adviseert, dient te worden overwogen de streefwaarden van behandeling minder stringent te maken. Stoppen met preventieve medicatie is aangewezen bij bijwerkingen die als ernstig ervaren worden. In de overige gevallen moet per patiënt een afweging worden gemaakt, waarbij het vermijden van polyfarmacie en de wens van de patiënt belangrijke componenten zijn.

Aanbevelingen

Ga, vóór het schatten van het risico op hart- en vaatziekten, na of de patiënt in een risicocategorie valt (tabel 1).

Gebruik een risicoscoretabel (zoals de SCORE-tabel (tabel 2)) voor de overige personen van 40 jaar tot 70 jaar oud.

Overweeg het gebruik van andere manieren om het risico te schatten bij personen voor wie de SCORE-tabel niet gevalideerd is.

Ga uit van de volgende algemene aanbevelingen afhankelijk van de risicocategorie waartoe een individu behoort:

- **laag tot matig verhoogd risico**: leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze behandeling is in deze risicocategorie zelden aangewezen;
- **hoog risico**: leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie;
- **zeer hoog risico**: leefstijladvies aangewezen, medicamenteuze therapie meestal aangewezen.

Submodule 1.3 Aanvullende risico-informatie en aandoeningen met een verhoogd cardiovasculair risico

Vaak is er meer informatie over cardiovasculaire risicofactoren beschikbaar dan in de SCORE-tabel of in het standaard risicoprofiel wordt genoemd. De toegevoegde waarde van deze extra risico-informatie is uitvoerig besproken in de ESC-richtlijn, waarop deze richtlijn gebaseerd is. Een aantal factoren is bij de totstandkoming van deze richtlijn onderwerp van een formele zoekvraag geweest. De conclusie is dat de toegevoegde waarde van deze extra risico-informatie meestal te gering is om het routinematig verzamelen aan te bevelen. Niettemin kán bij twijfel over het te volgen (medicamenteuze) beleid informatie over een of enkele variabelen genoemd in tabel 5 gebruikt worden om deze beslissing te ondersteunen. Een ongunstiger waarde dan gemiddeld/verwacht kan de balans naar 'wel behandelen' doen doorslaan, maar een gunstiger waarde dan gemiddeld/verwacht dient het omgekeerde effect te hebben. Als de zorgverlener de bechikking heeft over meerdere extra risico-informatiebronnen dienen deze tegen elkaar afgewogen te worden. Het actief verzamelen van andere risico-informatie dan genoemd in tabel 5 wordt niet aanbevolen.

Tabel 5 Voorbeelden van risicomodificatoren met potentie om de indeling van een individu in een risicocategorie te veranderen (zie ook module 1.3 Onafhankelijke voorspellers)

Familieanamnese voor premature hart- of vaatziekte
Psychosociale factoren
Coronaire kalkscore (bij beschikbaarheid en acceptabele kosten)

Bij de beoordeling of aanvullende risico-informatie nuttig is, is vooral gekeken naar het criterium reclassificatie: het vermogen van deze aanvullende informatie om personen op basis hiervan in een andere risicogroep te plaatsen. Zeldzame aandoeningen/omstandigheden kunnen, per definitie, niet tot reclassificatie op populatieniveau leiden. Voor deze factoren is gekeken of deze factoren een onafhankelijke voorspeller zijn van toekomstige hart- en vaatziekten, gecorrigeerd voor de klassieke risicofactoren.

Hieronder volgen conclusies over veelgenoemde risicofactoren of aandoeningen met een veronderstelde invloed op het risico op hart- en vaatziekten. Details zijn te vinden in de verschillende andere modules.

Aanvullende risicofactoren die kunnen reclassificeren

- Familieanamnese: meewegen van de familieanamnese voor premature hart- en vaatziekten leidt vermoedelijk tot een verbeterde risicostratificatie. Premature hart- en vaatziekten worden gedefinieerd als een fatale of niet-fatale hart- en vaatziekten in een eerstegraads mannelijk familielid van 55 jaar of jonger of een eerstegraads vrouwelijk familielid van 65 jaar of jonger.
- Psychosociale factoren: reclassificatie is onvoldoende onderzocht, maar het risico wordt vermoedelijk wel degelijk gemodificeerd door sociale klasse, stressniveau, bepaalde persoonlijkheidskenmerken (zoals type-D-persoonlijkheid) en depressieve of angststoornissen.
- Coronaire kalkscore (CAC-score): kan leiden tot reclassificatie naar hogere of lagere risicocategorie. Het valt daarom te overwegen bij twijfel over wel of niet preventief medicamenteus behandelen de CAC-score, indien deze bekend is, te betrekken bij de risicoclassificatie. Uiteraard is het gebruik van de CAC-score afhankelijk van de beschikbaarheid en kosten.

Aanvullende risicofactoren

- Arteriële stijfheid: er is enig bewijs voor reclassificatie, maar ook voor ernstige publicatiebias. Wordt niet routinematig aanbevolen.
- Biomarkers in bloed en/of urine: het betreft hier onder andere C-reactief proteïne, naast vele andere biomarkers voor cardiovasculaire risicoschatting: deze worden niet aanbevolen bij het opstellen van het risicoprofiel.
- Body mass index (BMI): onvoldoende bewijs voor reclassificatie. Vanwege het vaker voorkomen van klassieke risicofactoren bij een hoge BMI kan het wel een reden zijn een risicoprofiel op te stellen.
- Electrocardiografie: wordt niet aanbevolen bij het opstellen van het risicoprofiel. Wordt evenmin routinematig aanbevolen om linker-ventrikelhypertrofie op te sporen bij hypertensie.
- Enkel-armindex: wordt niet aanbevolen bij het opstellen van het risicoprofiel.
- Etniciteit: onvoldoende bewijs voor relevante reclassificatie. Bij veel in Nederland vertegenwoordigde groepen met een bepaalde etnische achtergrond is het profiel van klassieke risicofactoren wel vaker ongunstig. Laagdrempeligere risico-inventarisatie valt daarom te overwegen.
- Genetische risicoscores: wordt niet aanbevolen bij het opstellen van het risicoprofiel.
- Intima-media-dikte a. carotis: wordt niet aanbevolen bij het opstellen van het risicoprofiel.
- Urinezuurgehalte: wordt niet aanbevolen bij het opstellen van het risicoprofiel.

Aandoeningen met een duidelijke invloed op het risico van hart- en vaatziekten

- Diabetes mellitus: zie tabel 1.
- Chronische nierschade: zie tabel 1.
- Artritis psoriatica: overweeg een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten op te stellen bij patiënten met artritis psoriatica. Overweeg bij twijfel over de behandelindicatie

(eerder) over te gaan tot behandeling van het risico op hart- en vaatziekten indien iemand artritis psoriatica heeft.

- COPD: stel bij personen met COPD een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten op. Overweeg bij twijfel over de behandelindicatie eerder over te gaan tot behandeling van het risico op hart- en vaatziekten bij personen met COPD.
- Jicht: overweeg bij personen met jicht een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen. Overweeg bij twijfel over de behandelindicatie (eerder) over te gaan tot behandeling bij personen met jicht.
- Reumatoïde artritis: stel een cardiovasculair risicoprofiel op bij personen met reumatoïde artritis. Vermenigvuldig het resultaat uit een SCORE-schatting met 1,5 bij patiënten met reumatoïde artritis.
- Kanker: het risico op hart- en vaatziekten is verhoogd bij patiënten die in het verleden zijn behandeld voor kanker met chemotherapie en/of bestraling. Het risico is afhankelijk van de toegepaste therapie. Overweeg optimalisatie van hun risicoprofiel.

Aandoeningen die aanleiding geven tot het opstellen van een risicoprofiel

- Ankyloserende spondylitis: overweeg een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen bij patiënten met ankyloserende spondylitis.
- Hiv-infectie: overweeg een risicoprofiel voor hart – en vaatziekten op te stellen bij patiënten met een – al dan niet behandelde – hiv-infectie.
- Inflammatoire darmziekten (IBD): overweeg een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten bij patiënten met IBD op te stellen. Er is geen reclassificatie naar een hogere risicogroep door de IBD.
- Obstructief slaapapneu (OSA): overweeg een risicoprofiel op te stellen bij patiënten met OSA.
- Pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie: overweeg periodieke screening op hoge bloeddruk en diabetes mellitus.
- Polycysteusovariumsyndroom en zwangerschapsdiabetes: beide verhogen het risico op diabetes; overweeg periodieke screening op diabetes.

Aanbevelingen

Bepaal of er een belaste familieanamnese is voor premature hart- en vaatziekten als onderdeel van het cardiovasculair risicoprofiel. Premature hart- en vaatziekten wordt gedefinieerd als een fatale of niet-fatale hart- en vaatziekten bij een eerstegraads mannelijk familielid van 55 jaar of jonger of een eerstegraads vrouwelijk familielid van 65 jaar of jonger.

Overweeg het bepalen van psychosociale risicofactoren tijdens een consult of door middel van gestandaardiseerde vragenlijsten, om bij twijfel over het risico op hart- en vaatziekten het risico aan te passen.

Indien een CAC-score bekend is, kan deze meegewogen worden met het doel de risicoschatting op hart- en vaatziekten te verbeteren bij personen zonder hart- en vaatziekten bij wie twijfel bestaat over het wel of niet starten van preventieve medicatie.

Submodule 2.1 Leefstijladviezen
Leefstijladviezen zijn onderdeel van alle maatregelen om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Aanpassing van de leefstijl geeft een verlaging van het risico op hart- en vaatziekten. Voor een blijvende aanpassing is herhaling van de adviezen essentieel.

Submodule 2.1.1 Gedragsverandering
Leefstijl is gebaseerd op langdurige gedragspatronen die in stand worden gehouden door de omgeving. Dit geeft al aan dat blijvende aanpassingen lastig te bewerkstelligen zijn. Het effect van een gedragsverandering kan soms groot zijn, bijvoorbeeld het stoppen met roken.

Gedragsverandering begint bij exploratie van de achterliggende gedachtes over en de motivatie voor eventuele veranderingen. Hierbij kan men gebruikmaken van cognitieve gedragsstrategieën, zoals motiverende gespreksvoering. Samen met de patiënt worden de individuele doelen bepaald. De doelen moeten haalbaar zijn en in kleine stappen kunnen worden bereikt. Het betrekken van een multidisciplinair team helpt bij het halen van de doelen. Langdurige begeleiding van gedragsverandering is effectiever dan kortdurende.

Aanbevelingen

Gebruik cognitieve gedragsstrategieën, zoals motiverende gespreksvoering en methoden om zelfmanagement te bevorderen, om leefstijlverandering te ondersteunen.

Betrek een of meerdere zorgverleners om gedragsveranderingen te bewerkstelligen.

Zet multimodale interventies in voor personen met een zeer hoog cardiovasculair risico, waarin de medische behandeling geïntegreerd is met educatie over gezonde voeding, beweegadviezen, stressbeheersing en gespreksvoering over psychologische risicofactoren.

Submodule 2.1.2 Psychosociale factoren
Reductie van psychosociale stress, depressie en angststoornissen kan een positieve gedragsverandering stimuleren en zowel de kwaliteit van leven als de prognose verbeteren. Daarom wordt psychosociale ondersteuning aanbevolen bij personen met een hoog of zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Bij patiënten met depressie, angststoornis of andere psychische aandoening wordt aanbevolen deze groep te behandelen volgens de daarvoor bestaande richtlijnen.

Aanbevelingen

Bied personen met een hoog of zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die psychosociale problemen hebben, naast leefstijlbegeleiding psychosociale ondersteuning aan.

Overweeg ook psychosociale ondersteuning bij patiënten met hart- en vaatziekten die moeite hebben om te gaan met hun ziekte, of die weerstand ervaren om hun leefstijl te veranderen.

Behandel personen met hart- en vaatziekten en een psychische aandoening (zoals depressie, psychose of angststoornis) volgens vigerende richtlijnen om zowel hun psychische als fysieke gezondheid te bevorderen.

Overweeg behandeling van psychosociale risicofactoren die klassieke risicofactoren negatief beïnvloeden (bijvoorbeeld toename van roken bij stress).

Submodule 2.1.3 Sedentaire leefstijl en lichamelijke activiteit

Bewegen verlaagt het risico op hart- en vaatziekten. Uit onderzoek blijkt dat de gunstige effecten toenemen naarmate de hoeveelheid beweging toeneemt. Bij volwassenen levert 75 minuten per week bewegen bij matige intensiteit al gezondheidswinst op, 150 minuten per week levert meer op en (meer dan) het dubbele is nog beter voor de gezondheid. Relatief is de grootste winst te behalen door van lichamelijk inactief (geen activiteit met matige of zware intensiteit), actief te worden met matige of zware intensiteit.

Veel zitten hangt samen met een hoger risico op sterfte aan hart- en vaatziekten en vroegtijdige sterfte. Het verband wordt zwakker naarmate personen meer bewegen en is niet aanwezig bij personen die zeer actief zijn (ruim boven de huidige beweegnorm). De wetenschappelijke onderbouwing voor de effecten van zitten is nog beduidend minder sterk dan voor bewegen.

Aanbevelingen

Geef aan elke patiënt met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten een beweegadvies conform de adviezen van de Gezondheidsraad. Bewegen is goed, meer bewegen is beter.

Adviseer minstens 150 minuten per week aan matig intensieve inspanning, zoals wandelen en fietsen, verspreid over diverse dagen. Integreer de activiteiten in het dagelijkse leven. Langer, vaker en/of intensiever bewegen geeft extra gezondheidsvoordeel.

Adviseer minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten, voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen.

Adviseer om veel zitten (meer dan acht uur per dag) te voorkomen.

Submodule 2.1.4. Roken

Roken is een dodelijke verslaving. Het is de belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten. Een roker heeft een twee tot zes keer verhoogd risico op coronaire aandoeningen of een beroerte en een twee tot vier keer verhoogd risico op hartfalen of perifeer vaatlijden dan een niet-roker. Zelfs een lichte of matige roker heeft al een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Het percentage rokers in Nederland neemt

gestaag af, maar is nog steeds circa 23% van de volwassen populatie. Ook meeroken verhoogt het risico op hart- en vaatziekten (met tot wel 30%).

Het belang om te stoppen met roken kan, ongeacht de leeftijd, niet vaak genoeg herhaald worden. Stoppen met roken geeft een zeer effectieve verlaging van het risico op hart- en vaatziekten. Er zijn meerdere effectieve behandelingen voor het stoppen met roken. Die staan beschreven in de richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving en de NHG-Zorgmodule Leefstijl Roken.

Aanbevelingen

Beschouw roken als de belangrijkste risicofactor voor hart en vaatziekten en het overlijden aan hart- en vaatziekten en adviseer om te stoppen met alle tabaksproducten.

Adviseer om meeroken te vermijden.

Adviseer te stoppen met roken en begeleiding op maat en geef deze adviezen bij herhaling. Zie voor de interventies ter ondersteuning de richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving en de NHG-Zorgmodule Leefstijl Roken.

Submodule 2.1.5 Voeding

Het voedingspatroon beïnvloedt risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals de cholesterol, de bloeddruk, het lichaamsgewicht en diabetes mellitus. De belangrijkste voedingsstoffen met effect op dit risico zijn verzadigde vetzuren (verhogen LDL-cholesterol ten opzichte van. onverzadigde vetzuren), zout (verhoogt bloeddruk) en vezels (verlagen risico op hart- en vaatziekten). Andere voedingsmiddelengroepen die het risico op hart- en vaatziekten verlagen, zijn groente, fruit, vis en ongezouten noten. Adviezen over goede voeding zijn een standaardonderdeel van de maatregelen om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen.

De Nederlandse richtlijn van de Gezondheidsraad, 'Richtlijnen goede voeding 2015', vertaald door het Voedingscentrum in praktische adviezen, 'Richtlijnen Schijf van Vijf', geeft aanbevelingen voor een gezond voedingspatroon om het risico op hart- en vaatziekten te verminderen. Uit onderzoek blijkt dat in Nederland veel personen de aanbevelingen uit de richtlijn echter niet halen. De zorgverlener kan helpen met het bewerkstelligen van een goed voedingspatroon door adviezen te geven, gedragsverandering te stimuleren (zie module 2.1.1) of te verwijzen naar een diëtist.

Voedingsmiddelen met plantensterolen en -stanolen verlagen het LDL-cholesterol enigszins. Rode gist rijst lijkt geassocieerd met een verlaging van het LDL-cholesterol, maar een bewijs van langetermijneffectiviteit ontbreekt. Daarnaast zijn er mogelijk wel allerlei bijwerkingen van rode gist rijst, variaties in de hoeveelheid monacoline K (de werkzame stof) in supplementen met rode gist rijst en de mogelijkheid dat door het gistingsproces ook de giftige stof citrinine (een mycotoxine) ontstaat. Grootschalige onderzoeken naar de effecten van visoliesuppelmenten lieten geen gunstig effect op het risico op hart- en vaatziekten zien.

Aanbevelingen

Adviseer een voedingspatroon volgens de 'Richtlijnen Schijf van Vijf' met het doel (recidief) hart- en vaatziekten te voorkomen.

Raad het gebruik van supplementen met rode gist rijst met het doel het LDL-cholesterol te verlagen *niet* aan.

Raad het gebruik van visoliesupplementen met het doel het LDL-cholesterol te verlagen *niet* aan.

Submodule 2.1.6 Lichaamsgewicht

Een toename van het lichaamsvet kan leiden tot verhoging van de bloeddruk, dyslipidemie, insulineresistentie, albuminurie en de ontwikkeling van diabetes mellitus. Dit kan weer leiden tot hart- en vaatziekten. Voor het monitoren van het lichaamsvet zijn zowel de body mass index (BMI) als middelomtrek geschikte methodes. In Nederland is het aantal personen met overgewicht (BMI ≥25 kg/m^2) sterk gestegen, van één op de drie in 1990 naar één op de twee in 2017. Het aantal personen met obesitas (BMI≥ 30 kg/m^2) is in die periode verdrievoudigd, van 5,5% naar 14,2% in 2016.

Voor alle personen met overgewicht is het zinvol om af te vallen. Dit verlaagt het risico op hart- en vaatziekten. Hierbij is fitheid belangrijker dan het exacte gewicht. Verlaging van het gewicht kan het beste worden bereikt door voldoende te bewegen en te eten volgens de 'Richtlijnen goede voeding 2015'. Meer informatie over de behandeling van overgewicht staat in de Richtlijn Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassen en kinderen en de NHG-Zorgmodules Leefstijl.

Aanbevelingen

Adviseer personen met een gezond gewicht (≤70 jaar: BMI 20 tot 25 kg/m^2, >70 jaar: BMI 22 tot 28 kg/m^2) gewichtsbehoud en gezond te eten conform de 'Richtlijnen goede voeding 2015' (zie module 2.1.5 Voeding) en te bewegen (zie module 2.1.3 Sedentaire leefstijl en lichamelijke activiteit).

Adviseer personen met overgewicht of obesitas (≤70 jaar: BMI ≥25 kg/m^2, >70 jaar: BMI ≥28 kg/m^2) in het algemeen om voldoende te bewegen en op gezonde wijze af te vallen. Zie bijlage bij module 2.1.6 over adviezen over afvallen.

Submodule 2.2 Lipiden

Vooral LDL-cholesterol (LDL-C) is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Cholesterolverlagende therapie verlaagt het cardiovasculaire risico. Dit is vooral aangetoond voor statines en in mindere mate voor andere lipidenverlagers.

De drempel om te starten met statines is afhankelijk van het uitgangsrisico zoals beschreven in submodule 1.1, alsmede of het LDL-C zich boven de streefwaarde bevindt. Bij ouderen > 70 jaar geldt een restrictiever voorschrijfadvies.

Streefwaarden
Het effect van cholesterolverlagers kan worden afgemeten aan het bereikte LDL-C, maar ook non-HDL-cholesterol (= totaalcholesterol – HDL-cholesterol) is een goede parameter hiervoor. Bij patiënten met een doorgemaakte hart- en vaatziekte hangt de mate van cholesterolverlaging samen met het cardiovasculaire risico en wordt intensievere behandeling geadviseerd dan bij patiënten zonder hart- en vaatziekte.

De overige lipidenfracties (met name triglyceriden en HDL-C) zijn geen behandeldoelen, met uitzondering van uitzonderlijk sterk verhoogde triglyceriden. Zie voor meer informatie hierover de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn.

Aanbevelingen over lipidenverlagende medicatie

Streef naar een LDL-C <1,8 mmol/l bij patiënten met hart- en vaatziekten ≤70 jaar*.

Streef naar een LDL-C <2,6 mmol/l bij een van de (of combinatie van de) volgende situaties:
- een 10-jaars hart- en vaatziekte sterfterisico ≥5%**;
- patiënten met diabetes mellitus;
- patiënten met chronische nierschade;
- ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥180 mmHg.

Gebruik LDL-C of non-HDL-C voor het monitoren van het effect van cholesterolverlagende behandeling, waarbij een LDL-C van 1,8 en 2,6 mmol/l correspondeert met een non-HDL-C van 2,6 en 3,4 mmol/l.

* De genoemde leeftijdsgrens is geen absolute grens. Kwetsbaarheid is niet altijd gebonden aan de leeftijd van de patiënt.
** Op basis van een risicoscoretabel (zoals SCORE)

Welke lipidenverlagende therapie?
Statines zijn verreweg de best onderzochte cholesterolverlagers. Simvastatine kent een standaarddosering van 40mg. Andere statines, zoals rosuvastatine, pravastatine, zijn in een equipotente doering waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het risico op hart- en vaatziekten als 40mg simvastatine. Intensieve cholesterolverlaging behelst een hoge dosis atorvastatine (40 of 80 mg) of rosuvastatine (20 of 40 mg) of combinatie van gemiddelde dosis statine en ezetimib of PCSK9-antilichaam. De nieuwste klasse cholesterolverlagers, PCSK9-antilichamen, verlaagt het LDL-cholesterol zeer sterk, maar is qua effectiviteit ten aanzien van risicoreductie en veiligheid nog beperkt onderzocht. Mede hierom en vanwege de hoge prijs is de vergoeding van PCSK9-antilichamen aan strikte criteria gebonden.

Aanbevelingen

Patiënten met hart- en vaatziekten ≤70 jaar

Start intensieve lipidenverlaging bij voorkeur met een hoge dosis statine of anders met een combinatie van een statine met ezetimib indien het LDL-C ≥1,8 mmol/l.

Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine of sterker werkende statine en/of combinatie van statine en ezetimib) indien het LDL-C na drie maanden nog steeds ≥1,8 mmol/l is.

Verdere intensivering van lipidenverlagende therapie (hogere dosis statine en/of combinatie van statine en ezetimib) kan op individuele basis en in overleg met een patiënt ook worden overwogen indien, ondanks het bereiken van LDL-C <1,8 mmol/l, een patiënt gemotiveerd is en de behandeling goed verdraagt.

Behandeling met PCSK9-antilichamen, in combinatie met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie, kan worden overwogen bij patiënten met een hooggeschat recidief risico op hart- en vaatziekten (zoals patiënten met uitgebreid of progressief vaatlijden, patiënten met diabetes mellitus met een hart- en vaatziekte en patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie met een hart- en vaatziekte) die de genoemde LDL-C-streefwaarden niet bereiken met optimale/maximale verdraagbare orale lipidenverlagende medicatie. Hiervoor gelden specifieke vergoedingscriteria.

Patiënten zonder eerdere hart- en vaatziekten ≤70 jaar, maar met een zeer hoog of hoog cardiovasculair risico en/of met diabetes mellitus en/of chronische nierschade

Start met een statine indien het risico op hart- en vaatziekten zeer hoog is en het LDL-C ≥2,6 mmol/l is.

Overweeg te starten met een statine indien het risico op hart- en vaatziekten hoog is en het LDL-C ≥2,6 mmol/l is.

Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine of sterker werkende statine en/of combinatie van statine en ezetimib) indien het LDL-C na drie maanden ≥2,6 mmol/l is.

Intensieve(re) lipidenverlagende therapie (hoge dosis of sterker werkende statine en/of combinatie van statine en ezetimib) kan op individuele basis en in overleg met een patiënt worden overwogen indien, ondanks het bereiken van LDL-C <2,6 mmol/l, een patiënt gemotiveerd is en de behandeling goed verdraagt.

Behandeling met PCSK9-antilichamen, in combinatie met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie, kan worden overwogen bij specifieke patiëntengroepen (met name patiënten met familiaire hypercholesterolemie) die ondanks optimale orale lipidenverlagende therapie de streefwaarden voor LDL-C niet bereiken. Hiervoor gelden specifieke vergoedingscriteria.

Aanbevelingen

Niet-kwetsbare ouderen

Starten van lipidenverlagende medicatie

Overweeg het geven van lipidenverlagende medicatie aan niet-kwetsbare ouderen *zonder* hart- en vaatziekten alleen bij een hoog geschat risico op een vasculair event, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van ernstige risicofactoren (zoals diabetes of een zeer hoog cholesterol (TC >8 mmol/L), een zeer hoge bloeddruk (≥180/110 mmHg),

en een voldoende hoog geschat resterende levensverwachting. Streef naar een LDL-C <2,6 mmol/l.

Starten van lipidenverlagende medicatie

Geef lipidenverlagende medicatie aan niet-kwetsbare ouderen *met* hart- en vaatziekten en streef naar een LDL-C <2,6 mmol/l. Evalueer de eventuele bijwerkingen nauwgezet. Switch naar een andere statine of verlaag de statinedosering en overweeg ezetimib toe te voegen bij het vermoeden van het ontstaan van bijwerkingen.

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

Stop alleen met lipidenverlagende medicatie bij onoverkomelijke bijwerkingen bij niet-kwetsbare ouderen *met* hart- en vaatziekten.

Kwetsbare ouderen

Starten van lipidenverlagende medicatie

Start niet met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen *zonder* hart- en vaatziekten.

Starten van lipidenverlagende medicatie

Overweeg het geven van lipidenverlagende medicatie aan kwetsbare ouderen na een (recent) vasculair event en met een voldoende hoog geschat resterende levensverwachting. Evalueer het optreden van bijwerking nauwgezet en waak voor myopathie, behoud van functie en kwaliteit van leven.

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

Stop met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen *zonder* hart- en vaatziekten.

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

Overweeg te stoppen met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen *met* hart- en vaatziekten, met name bij het optreden van een mogelijke bijwerking of bij een geringe geschatte resterende levensverwachting.

Submodule 2.3 Bloeddruk

Iedere bloeddruk boven de streefwaarde die voor de specifieke patiëntencategorie geldt kan worden beschouwd als verhoogde bloeddruk waarvoor behandeling, al dan niet medicamenteus, overwogen moet worden. Een spreekkamerbloeddruk ≥ 180 mmHg systolisch geldt als sterk verhoogd en is in principe altijd een behandelindicatie ongeacht het risico op hart- en vaatziekten. De richtlijn gebruikt systolische bloeddruk voor risicostratificatie en streefwaarden.

De indicatie voor behandeling wordt vooral bepaald door het absolute cardiovasculaire risico (zie module 1.1 en 1.2). Behandeling kan overwogen worden bij (met name relatief jonge) personen met een laag 10-jaarsrisico, maar moet worden afgewogen tegen onzekerheden over de effectiviteit van behandeling, alsmede de voorkeur van de patiënt.

Aanbevelingen

Start bloeddrukverlagende medicijnen bij personen met een systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg, ongeacht het risico op hart- en vaatziekten.

Stel bij alle overige personen met een verhoogde bloeddruk een risicoprofiel op en schat het risico op hart- en vaatziekten.

Behandel de bloeddruk bij personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten indien de bloeddruk boven de streefwaarde is.

Overweeg de bloeddruk te behandelen bij personen met een hoog risico op hart- en vaatziekten indien de bloeddruk boven de streefwaarde is.

Bij personen met een laag tot gematigd risico op hart- en vaatziekten kan behandeling worden overwogen indien de bloeddruk boven de streefwaarde is.

Diagnostiek

Bloeddrukmeting

Naast de routine-bloeddrukmeting in de spreekkamer zijn er diverse geautomatiseerde methoden beschikbaar, zoals het gedurende 30 minuten verrichten van enkele metingen in een aparte ruimte (BP30-meting), geprotocolleerde thuismeting en 24 uursmeting. Deze zijn geschikt om een wittejasseneffect aan te tonen. Geen van de geautomatiseerde metingen zijn gevalideerd bij atriumfibrilleren. Controleer daarom altijd de polsregulariteit.

Bij de interpretatie van bloeddrukwaardes van alternatieve meetmethodes dient rekening gehouden te worden met structurele verschillen met de spreekkamerbloeddruk, aangezien de risicoberekeningen en streefwaardeliteratuur op de laatstgenoemde methode gebaseerd zijn.

Tabel 6 (Schatting van) corresponderende bloeddrukwaardes bij verschillende andere meetmethodes bij spreekkamermetingen van 140 en 180 mmHg.

Spreekkamermetingen	140 mmHg	180 mmHg
24 uursbloeddrukmeting	130 mmHg	165 mmHg
Geprotocolleerde thuismeting	135 mmHg	170 mmHg
BP30-meting	135 mmHg*	170 mmHg*

***De BP30-meting is minder goed onderzocht; de verschilschattingen zijn daarom indicatief weergegeven.**

De werkgroep adviseert laagdrempelig geautomatiseerde meetmethoden te gebruiken om onterechte behandelindicaties te voorkomen.

Aanbevelingen

Evalueer de bloeddruk door middel van meerdere spreekkamermetingen. Gebruik bij een behandelindicatie ook een ambulante meting (zie stroomschema).

Doe een 24-uursmeting (voorkeur) of een geprotocolleerde thuismeting om een witte-jas-hypertensie uit te sluiten. Indien die niet haalbaar zijn, kan een BP30-meting worden overwogen.

Voel de pols bij het meten van de bloeddruk om personen met atriumfibrilleren op te sporen.

Deze aanbevelingen zijn in de modulaire richtlijntekst geoperationaliseerd in een stroomschema (zie module 2.3.1 Bloeddrukmeting).

Aanvullend onderzoek
Alvorens besloten wordt of behandeling aangewezen is dient men zich af te vragen of er sprake is van een vorm van secundaire hypertensie. Aanwijzingen hiervoor staan opgesomd in de module Diagnostiek secundaire hypertensie uit de richtlijn 'Hypertensie in de tweede en derde lijn' en omvatten onder andere een jonge beginleeftijd, gebruik van specifieke medicamenten of genotsmiddelen, tekenen van schildklierdysfunctie, een (bij)nierziekte of het Cushingsyndroom, hypokaliëmie (≤ 3,5 mmol/l), aanwijzingen voor obstructief slaapapneu en therapieresistente hypertensie.

Bij een zeer sterk verhoogde bloeddruk (systolisch > 200 mmHg of een recente sterke stijging) of klachten van hoofdpijn, misselijkheid of braken, kortademigheid of visusstoornissen kan er sprake zijn van een hypertensieve crisis. Voor de diagnostische evaluatie en therapie van een hypertensieve crisis wordt naar de richtlijn Hypertensieve crisis verwezen.

Ten slotte is van belang dat vóór aanvang van het gebruik van bloeddrukverlagende medicatie bloedonderzoek plaatsvindt, niet alleen ter beoordeling van aanwijzingen voor secundaire hypertensie, maar tevens om een uitgangswaarde te krijgen voor waarden die door het gebruik van medicatie kunnen worden beïnvloed.

Laboratoriumcontroles bij RAS-remmers en/of diuretica
Het gebruik van een RAS-remmer en/of diuretica kan leiden tot (exacerbatie van) nierfunctiestoornissen en/of elektrolytstoornissen. Controleer in principe bij iedereen voor aanvang van een RAS-remmer of diuretica en daarna jaarlijks op **nierfunctie (eGFR)**, **natrium en kalium**. De controle bij aanvang van de medicatie kan vervallen als de eGFR, het natrium- en kaliumgehalte recent bepaald zijn en niet afwijkend waren.
Herhaling van de bepaling twee weken na starten of een driemaandelijkse controle is alleen nodig op indicatie, zie aanbevelingen.

Aanbevelingen

Controleer bij elke patiënt met een verhoogde bloeddruk of er sprake is van klinische aanwijzingen voor secundaire hypertensie (zie tabel 2.28).

Onderzoek met spoed het bestaan van acute orgaanschade bij:
- een systolische en diastolische bloeddruk > 200/120 mmHg of een recent gedocumenteerde sterke bloeddrukstijging, in combinatie met klachten van hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid en/of braken;
- hypertensie in combinatie met acute neurologische symptomen of cardiopulmonale klachten.

Bepaal nierfunctie (eGFR), natrium en kalium voor aanvang van RAS-remmer en/of diuretica.

Bepaal nierfunctie (eGFR), natrium en kalium (opnieuw) 2 weken na aanvang van de medicatie bij:

- een afwijkende laboratoriumuitslag (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2, kalium <3,8 mmol/l of kalium >4,5 mmol/l);
- een combinatie van een RAS-remmer en een diureticum.

Herhaal de controle elke drie maanden op indicatie, bijvoorbeeld bij een ernstige nierfunctiestoornis (<30 ml/min/1,73 m^2), instabiel hartfalen, kwetsbare ouderen of in het verleden nierfunctie- of elektrolytenafwijkingen bij gebruik van deze medicatie. Overweeg ook controle van eGFR, natrium en kalium in geval van (dreigende) dehydratie bij intercurrente aandoeningen (hoge koorts, fors braken of forse diarree).

Streefwaarden

In de discussie over streefwaarden speelt de systolische bloeddrukwaarde van 140 mmHg een centrale rol. Er is veel bewijs dat het streven naar een waarde <140 mmHg bij de meeste patiënten veilig en effectief is. De werkgroep beveelt deze 140 mmHg dan ook aan als uitgangspunt voor de streefwaarde. Vervolgens kunnen er argumenten zijn om de bloeddruk verder te verlagen naar <130 mmHg, danwel de streefwaarde te verhogen naar <150 mmHg.

- Verlaging van de streefwaarde (<130 mmHg) kan worden overwogen indien de behandeling tot <140mmHg goed wordt verdragen, met name in aanwezigheid van extra risicoverhogende factoren, zoals diabetes mellitus en chronische nierschade.
- Verhoging van de streefwaarde (<150 mmHg) kan worden overwogen bij vergevorderde ouderdom of kwetsbaarheid bij minder vergevorderde ouderdom.

In de klinische praktijk moeten de argumenten voor en tegen aanpassing van de streefwaarde worden afgewogen. Als er zowel argumenten voor verlaging als voor verhoging van de streefwaarde zijn, kan besloten worden de streefwaarde niet aan te passen. Hoe goed de actuele behandeling verdragen wordt, hoe intensief de behandeling is, de aanwezigheid van polyfarmacie en de wens van de patiënt, spelen bij deze keuze een belangrijke rol.

Aanbevelingen

Bij personen ≤70 jaar

Streef naar een systolische bloeddruk <140 mmHg.

Streef naar een lagere systolische bloeddruk tot <130 mmHg, indien de medicatie goed verdragen wordt, met name bij personen met een hoger risico door bijvoorbeeld een comorbiditeit als chronische nierschade.

Niet-kwetsbare ouderen

Streef naar een systolische bloeddruk <150 mmHg bij niet-kwetsbare ouderen.

Overweeg bij het verdragen en het niet optreden van bijwerkingen van de medicatie bij niet-kwetsbare ouderen de systolische bloeddruk nog verder te verlagen onder 140 mmHg. Monitor de bijwerkingen bij iedere controle.

Pas de medicatie aan bij het optreden van bijwerkingen bij niet-kwetsbare ouderen door bijvoorbeeld het verlagen van de dosering, het switchen van medicatie of het stoppen van medicatie.

Kwetsbare ouderen

Streef naar een systolische bloeddruk <150 mmHg bij kwetsbare ouderen onder de voorwaarde van voorzichtig titreren.

Stop met het verder intensiveren van bloeddrukverlagende behandeling en overweeg het verlagen van de dosering bij kwetsbare ouderen met een diastolische bloeddruk <70 mmHg ongeacht de hoogte van de systolische bloeddruk.

Monitor het optreden van eventuele bijwerkingen bij kwetsbare ouderen.

Medicamenteuze behandeling

In principe worden alle vier de klassen bloeddrukverlagers (diuretica, calciumantagonisten, ACE-remmers/angiotensine-receptorblokkers (ARB), β-blokkers) aanbevolen voor de standaardbehandeling van hypertensie. β-blokkers zijn relatief gecontra-indiceerd bij een verhoogd risico op diabetes mellitus (bijvoorbeeld bij overgewicht of een verhoogde glucosewaarde). Vaak is combinatietherapie nodig om de streefwaarde te bereiken. De combinatie β-blokker-diuretica (risico op diabetes) en ACE-remmer-ARB (risico op nierfalen) worden niet standaard aanbevolen. De overige klassen bloeddrukverlagers zijn reservemiddelen en worden alleen aanbevolen in combinatie met een of meerdere medicijnen uit de vier hoofdklassen. Eenvoudige doseerregimes (middelen met een lange werkingsduur en combinatietabletten) zijn belangrijk voor compliantie. Met combinatiemiddelen kan eventueel worden gestart bij een sterk verhoogde aanvangsbloeddruk en/of risico.

Tabel 7 geeft voorkeursmiddelen aan voor bijzondere omstandigheden:

Tabel 7 Voorkeursgeneesmiddelen in specifieke situaties

	Geneesmiddel
Vehoogde albuminurie (> 3mg/mmol albumine/ creatinine)	ACE-R/ARB
Eerder MI/coronairlijden	β-blokkers, ACE-R/ARB
Angina pectoris	β-blokkers, calciumantagonist
Hartfalen	ACE-R/ARB, β-blokkers, diuretica, mineralocorticoïdereceptorantagonist
Atriumfibrilleren	β-blokkers, non-dihydropyridine-calciumkanaalblokkeerders, ACE-R/ARB, mineralocorticoïdereceptorantagonist
Perifeer arterieel vaatlijden	ACE-R
Diabetes mellitus	ACE-R/ARB
Zwangerschap	Methyldopa, labetalol, calciumantagonist
Zwarte personen	Diuretica en calciumantagonisten

ACE-R = angiotensineconverterend enzymremmer; ARB = angiotensinereceptorblokker; Diuretica = thiazide of thiazideachtig; MI = myocardinfarct

Therapieresistentie
Bij onvoldoende reactie op antihypertensieve behandeling moet allereerst gebrekkige compliantie worden overwogen, alsmede een wittejasseneffect, hoge zoutinname of alcoholgebruik. Enige vorm van ambulante meting (thuis of 24 uurs) wordt bij deze patiënten sterk aanbevolen. Voeg spironolacton 25 tot 50 mg toe wanneer de bloeddrukstreefwaarde niet wordt gehaald na de initiële behandeling met een ACE-remmer of ARB, calciumantagonist en thiazidediureticum. Bij niet verdragen van spironolacton kan amiloride 10 tot 20 mg als alternatief worden overwogen.

Aanbevelingen

Geef alle personen met een verhoogde bloeddruk leefstijladviezen (zie module 2.1).

Bloeddrukverlagende medicatie kan worden overwogen bij personen met een laag tot matig risico op hart- en vaatziekten, met een verhoogde bloeddruk, indien leefstijlmaatregelen voor onvoldoence de bloeddrukdaling zorgen.

Alle soorten bloeddrukverlagende middelen zijn gelijkwaardig en hebben een even groot bloeddrukverlagend effect; al zijn er aanwijzingen dat β-blokkers minder effectief zijn dan diuretica, ACE-remmers, ARB's en calciumantagonisten (zie voor specifieke situaties tabel 2.27).

Starten met combinatietherapie (twee middelen) kan worden overwogen bij patiënten met een sterk verhoogde bloeddruk of met een hoog risico op hart- en vaatziekten.

Het combineren van twee of drie middelen in één tablet kan worden overwogen om therapietrouw te bevorderen.

Instrueer de patiënt met chronische nierschade, hartfalen of diabetes mellitus die RAS-remmers, diuretica en/of NSAID's gebruiken, contact op te nemen met de huisartsenpraktijk in geval van hoge koorts, fors braken of forse diarree.

Submodule 4.1 Interventies op populatieniveau
Door maatregelen op populatieniveau kan de gehele verdeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten in de bevolking in gunstige zin verschoven worden. Een kleine verlaging in bijvoorbeeld de bloeddruk in de gehele populatie leidt tot een grotere afname van de ziektelast op populatieniveau dan een grotere daling bij een kleinere groep personen.

Maatregelen op populatieniveau kunnen onder andere gericht zijn op het bevorderen van een gezonde voeding, meer bewegen, niet roken, minder alcohol en een gezonde lucht. Hierdoor worden een gezondere leefomgeving en leefstijl gecreëerd. Daarnaast zijn maatregelen door prijsverhogingen van ongezonde producten zoals accijnzen, belastingen (tabakswaren, of een vet- of suikertax) of prijsverlagingen van gezondere producten middels subsidies (bijvoorbeeld op groenten en fruit) waarschijnlijk effectief en is goed inzicht in de samenstelling van producten wenselijk (aanduiding voedingswaarde en een begrijpelijk logo op de voorkant van voedingsmiddelen).

Voor meer informatie over mogelijke maatregelen wordt verwezen naar de onderliggende modules.

Submodule 4.2 Waar te interveniëren op individueel niveau

Preventie van hart- en vaatziekten is maatwerk en gebeurt op basis van besluitvorming door de patiënt en zijn/haar zorgverlener. Afspraken over de doelen en soort behandeling worden vastgelegd in een individueel zorgplan. Dit gebeurt voornamelijk in de eerste lijn; de eerste lijns zorgverleners behandelen het grootste deel van de patiënten en zijn hiermee de spil van preventie van hart – en vaatziekten. De praktijkondersteuner somatiek doet de meeste van deze consulten. Het is van belang om de zorg rond cardiovasculaire preventie goed te regelen en te borgen in de eerste lijn. Meestal kan de eerste lijn de patiënt afdoende begeleiden en behandelen. Soms is echter verwijzing noodzakelijk. De indicaties voor verwijzing zijn beschreven in de LTA (Landelijke Transmurale Afspraak) CVRM.

Bij een acute opname in het ziekenhuis voor een hart- en vaatziekte moet direct worden gestart met preventieve maatregelen ter voorkoming van een recidief hart- en vaatziekte. Naast de medicamenteuze behandelingen zijn leefstijladviezen van groot belang. Deze kunnen niet genoeg benadrukt worden. Na de opname voor een hart- en vaatziekte zijn verschillende revalidatieprogramma's beschikbaar. Het is aan te bevelen om de patiënt hiervoor te verwijzen. De programma's richten zich naast de lichamelijke revalidatie ook op gedragsverandering. Na het revalidatieprogramma blijft aandacht voor gedragsverandering noodzakelijk om terugval te voorkomen.

Aanbevelingen

Maak met de patiënt afspraken over de cardiovasculaire preventie toegespitst op het individu en op basis van besluitvorming door de patiënt en de zorgverlener.

Beschrijf de afspraken in een individueel zorgplan.

Maak regionale afspraken over waar welke zorg verleend wordt op basis van de Landelijke Transmurale Afspraken CVRM.

Bied een cardiovasculair risicomanagementprogramma aan vanuit de eerste lijn bij personen met een hoog of zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Bied cardiovasculair risicomanagement aan als onderdeel van de medisch specialistische behandeling indien nodig in samenwerking en afstemming met:

- andere specialismen en zorgverleners binnen de tweede lijn;
- de eerste lijn.

Start direct met cardiovasculair risicomanagement na een acute manifestatie van hart- of vaatziekte voordat de patiënt uit het ziekenhuis wordt ontslagen om het risico op ziekte en sterfte te verminderen.

Bied hartrevalidatie aan aan patiënten opgenomen voor een acuut myocardinfarct, PCI of CABG en aan patiënten met hartfalen (zie ook de richtlijn Hartrevalidatie).

Bied revalidatie aan patiënten met een beroerte (richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding).

Bied gesuperviseerde looptraining aan patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.

Algemene inleiding over (kwetsbare) ouderen

In Nederland wonen 2 miljoen mensen ouder dan 70 jaar (CBS, 2016). De komende jaren zal vooral het aandeel 70 tot 79-jarigen sterk stijgen en vanaf 2025 neemt ook de groep 80-plussers sterk toe (de dubbele vergrijzing). Een van de vijf van hen behoort tot de populatie kwetsbare ouderen. Voor zowel mannen als vrouwen stijgen de prevalentie en incidentie van hart- en vaatziekten met de leeftijd. De verwachting is dat daardoor het aantal kwetsbare oudere patiënten met hart- en vaatziekten een enorme stijging zal ondergaan. In 2008 was het aantal sterfgevallen aan hart- en vaatziekten naar leeftijd bij zowel mannen als vrouwen het grootst in de leeftijdscategorie 75 tot 94 jaar (ongeveer 17.000 vrouwen en 11.000 mannen in de leeftijdscategorie 75 tot 94) (www.hartstichting.nl).

Volgens de SCORE-risicotabel hebben alle ouderen boven de 70 jaar een hoog cardiovasculair risico, en komen zij in aanmerking voor antihypertensiva, lipiden verlagende middelen en/of plaatjesremmers. Behandeling van ouderen met deze medicatie is echter slechts beperkt onderzocht. Er zijn belangrijke verschillen tussen de jongere personen die in de klinische studies zijn geïncludeerd en de ouderen uit de dagelijkse praktijk. Het is derhalve niet duidelijk of het behandelen van cardiovasculaire risicofactoren op hoge leeftijd effectief is, vooral wanneer het kwetsbare ouderen betreft.

Verschillen jongeren – ouderen

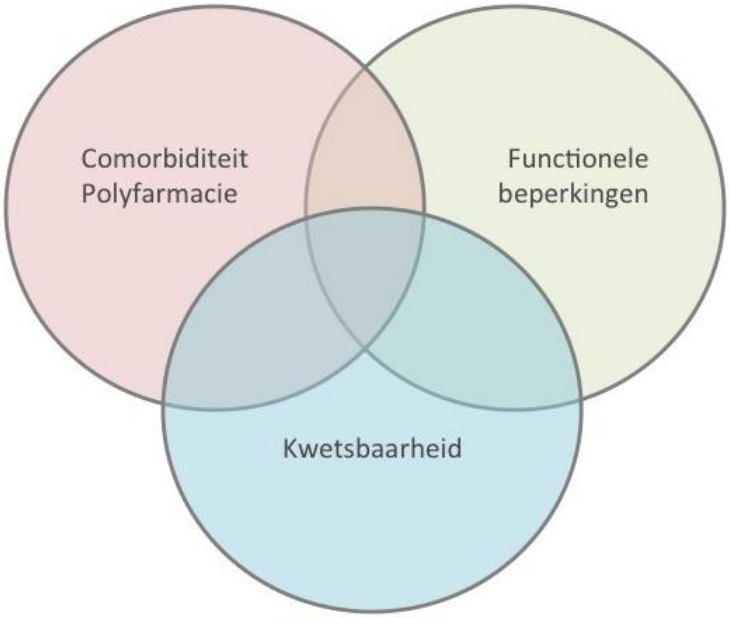
De CVRM is gebaseerd op klinische studies welke laten zien dat CVRM een risicoreductie geeft op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Er bestaan echter belangrijke verschillen tussen de relatief jonge personen die geïncludeerd worden in de klinische studies, en de oudere personen die we in de dagelijks praktijk zien:

- Levensverwachting. De resterende levensverwachting neemt af met de leeftijd. Zo heeft de gemiddelde 70-jarige man nog 14,6 levensjaren en de gemiddelde 70-jarige vrouw nog 17,3 levensjaren te gaan. Voor de gemiddelde 80-jarige man en vrouw zijn dit 8,1 en 9,8 levensjaren (CBS). Naarmate ouderen meer comorbiditeiten hebben of kwetsbaarder zijn, liggen deze getallen een stuk lager.
- Veranderde fysiologie. Met het ouder worden veranderd de structuur en de functie van de arteriële vaatwand wat onder andere resulteert in vaatwandstijfheid en verminderde baroreflexfunctie (Muller, 2014). Het is aannemelijk om te zeggen dat ouderen minder goed hun bloeddruk stabiel kunnen houden en daarnaast vatbaarder zijn voor lagere bloeddrukken door veranderde autoregulatie van vitale organen. Uit observationele studies blijken dat er voor (kwetsbare) ouderen andere optimale waarden van cardiovasculaire risicofactoren bestaan dan voor jongere populaties. Uit enkele observationele studies is zelfs gebleken dat bij kwetsbare ouderen er een omgekeerde effectrelatie bestaat wat betreft hoge bloeddruk en hoog cholesterol op het mortaliteits- en morbiditeitsrisico. Met andere woorden: hoge bloeddruk en een hoog cholesterol lijken een beschermend effect te hebben in de kwetsbare ouderen (Weverling-Rijnsburger, 1997; Muller, 2014).
- Multimorbiditeit. Hoe ouder mensen worden, hoe groter vaak het aantal chronische ziekten waaraan ze lijden. De helft van alle 65-plussers heeft een of meerdere chronische ziekten. Het bestaan van multimorbiditeit kan mede invloed hebben op de levensverwachting, en zo op het nut van cardiovasculaire risicomanagement.

- Kwetsbaarheid. Kwetsbaarheid staat tegenover vitaliteit. Kwetsbaarheid neemt toe met de leeftijd van ongeveer 10% onder de 70 jaar tot ongeveer 50% bij ouderen boven de 90 jaar. Voor verdere uitleg zie onder.
- Functionele beperkingen. Het hebben van meerdere chronische ziekten verhoogt de kans op functionele beperkingen en overlijden in vergelijking met mensen zonder deze aandoeningen.
- Polyfarmacie. Multimorbiditeit gaat gepaard met polyfarmacie. Bij polyfarmacie bestaat er een verhoogde kans op interactie tussen de geneesmiddelen (zie ook Geneesmiddelen bij ouderen op het Farmaceutisch Kompas).
- Farmacokinetiek en –dynamiek. Bij het ouder worden treden veranderingen op in lichaamssamenstelling en orgaanfunctie (nier, lever) wat kan leiden tot veranderingen in de absorptie, verdeling en eliminatie van geneesmiddelen (zie ook Geneesmiddelen bij ouderen op het Farmaceutisch Kompas).
- Bijwerkingen van medicatie. Bij ouderen treden meer bijwerkingen op van medicatie, waardoor de balans van voor- en nadelen van preventieve behandeling ongunstig kan uitvallen. Met betrekking tot CVRM-medicatie kan gedacht worden aan orthostatische hypotensie door antihypertensiva en myopathie door statines wat beide kan leiden tot een verhoogd valrisico en functieverlies.
- Concurrerende risico's. Ouderen hebben een hoog absoluut risico op het krijgen van hart- en vaatziekten maar ook op andere ziekten. Het voorkómen van hart- en vaatziekten met CVRM kan leiden tot een toename in de incidentie van andere ziekten.
- Wensen patiënt. De algemeen geaccepteerde primaire uitkomsten waaraan de effectiviteit van therapie wordt afgemeten verliezen bij ouderen hun waarde. Het voorkómen van mortaliteit is voor veel ouderen een veel minder belangrijk behandeldoel dan behoud van kwaliteit van leven en/of van zelfstandig functioneren. Behandelbeslissingen zijn daarom veel meer afhankelijk van de individuele situatie van de patiënt en de ervaring van de behandelend arts dan bij jongere patiënten met een enkelvoudig probleem. Shared decision making (zie ook Module 4.2.1) neemt een belangrijker plek in behandelbeslissingen.

Om te kunnen wegen of een bepaalde behandeling zinvol is bij ouderen en om behandelingen af te stemmen op de mate van vitaliteit/kwetsbaarheid van de patiënt zouden de verwachte resterende levensverwachting, de time-to-benefit van een behandeling, bijwerkingen van een behandeling en de wensen van een patiënt in kaart gebracht moeten worden.

Figuur 1. Overlap van comorbiditeit, functionele beperkingen en kwetsbaarheid.



Kwetsbaarheid

Veroudering, multimorbiditeit en polyfarmacie brengen onmiskenbaar veranderingen op functioneel, psychisch, sociaal en somatisch gebied met zich mee welke uiteindelijk kunnen leiden tot kwetsbaarheid, ook wel frailty genoemd Clegg (2013). Maar de groep ouderen met twee of meer ziekten en/of functionele beperkingen overlapt slechts gedeeltelijk met de groep van kwetsbare oudere patiënten (figuur 1). Met andere woorden, zeer hoge leeftijd of de aanwezigheid van comorbiditeit, zoals diabetes mellitus of nierinsufficiëntie, leiden niet per definitie tot functionele beperkingen en/of kwetsbaarheid. Daarnaast is het goed erop te wijzen dat het frailty-syndroom geen pathofysiologisch verklaringsmodel biedt voor het optreden van beperkingen, maar wel een beschrijving van die ouderen die een specifieke geïntegreerde zorg nodig hebben.

Het concept kwetsbaarheid is de afgelopen jaren steeds vaker gebruikt in zowel de wetenschap als de hulpverlening. Echter, er bestaat geen eenduidige definitie van dit begrip (Van Iersel, 2009). De meest gebruikte en geciteerde definitie van kwetsbaarheid is die van Fried (2001). Volgens Fried (2001) is iemand kwetsbaar als hij of zij aan drie of meer van de volgende criteria voldoet: gewichtsverlies, energieverlies, zwakte, traagheid en inactiviteit. Deze definitie is echter door verschillende literatuuroverzichten bekritiseerd in die zin dat deze definitie zich alleen richt op lichamelijke criteria. Volgens een Nederlandse definitie omvat kwetsbaarheid ook psychische en sociale factoren (Schuurmans, 2004). Deze definitie definieert kwetsbaarheid als een dynamische toestand die een individu treft met verliezen in een of meerdere domeinen van het menselijke functioneren (fysiek, psychologisch, sociaal), die veroorzaakt wordt door een scala aan factoren en die het risico op negatieve gezondheidsuitkomsten vergroot (Collard, 2012) (tabel 1).

Welke criteria voor welk doel het meest geschikt zijn, blijft onderwerp van discussie, bijvoorbeeld bij triage in eerste- of tweedelijns-patiëntenzorg of op populatieniveau voor wetenschappelijk onderzoek. Bij klinische patiënten wordt veelal als eerste screening de

VMS kwetsbare ouderen-criteria gebruikt. Op de polikliniek of in de eerste lijn is het kan gedacht worden aan een kort geriatrisch assessment met vragenlijsten en fysieke/cognitieve testen. In dit addendum volgen we niet één bepaalde definitie van kwetsbaarheid. Het is echter wel belangrijk om de verschillende fysieke, psychische en sociale factoren in kaart te brengen.

Tabel 1. Fysieke, psychische en sociale factoren die kunnen leiden tot kwetsbaarheid (Campen, 2011; Dury, 2016).

Fysieke factoren	Psychische factoren	Sociale factoren
Slecht lopen	Geheugenklachten	Alleen wonen
Slecht evenwicht kunnen bewaren	Sombere gevoelens	Gemis aan contacten
Lichamelijk moe zijn	Angstige gevoelens/ nervositeit	Gemis aan steun
Slecht horen	Hulpeloosheid	Financiële problemen
Slecht zien		Laag opleidingsniveau
Weinig tot niet wandelen		
Ongewenst gewichtsverlies		
Weinig handkracht hebben		

Literatuur

CBS. https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/resterende--gezonde---levensverwachting voor het laatst bezocht op 25 november 2016

Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381:752-62.

Collard RM, Oude Voshaar RC. (Frailty; a fragile concept). Tijdschr Psychiatr. 2012;54(1):59-69. Review. Dutch. PubMed PMID: 22237611.

Dury S, De Roeck E, Duppen D, et al. Identifying frailty risk profiles of home-dwelling older people: focus on sociodemographic and socioeconomic characteristics. Aging Ment Health. 2016:1-9. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 27267783

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56. PubMed PMID: 11253156.

Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, et al. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? Hypertension. 2014;63:433-41.

Schuurmans H, Deeg DJ. (Promoting well-being in frail elderly people. Theory and intervention). Tijdschr Gerontol Geriatr. 2004;35(6):246-7. Dutch. PubMed PMID: 15704605.

Van Iersel, Jansen, Olde Rikkert. Frailty bij ouderen. NTVG 2009;153:A183.

Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. Lancet. 1997;350:1119-23.

Begrippenlijst

Bloeddruk: Dit is bloeddruk gemeten in de spreekkamer. Als de bloeddruk gemeten moet worden met een specifieke methode, staat dit nadrukkelijk aangegeven.

BMI: Body Mass Index (kg/m^2) is het lichaamsgewicht (in kilogrammen) gedeeld door lichaamslengte (in meters) in het kwadraat.

Cardiovasculair risicoprofiel: Een overzicht van factoren die een verhoogd risico geven op hart- en vaatziekten. Deze factoren worden vastgesteld door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek.

Dyslipidemie: Verhoogde of verlaagde plasmaconcentratie van lipiden (met name LDL-cholesterol en/of HDL-cholesterol en/of triglyceriden).

Familieanamnese voor premature hart- en vaatziekten: een fatale of niet-fatale hart- en vaatziekten in een eerstegraads mannelijk familielid van 55 jaar of jonger of een eerstegraads vrouwelijk familielid van 65 jaar of jonger.

Kwetsbare ouderen: Zie Algemene inleiding over (Kwetsbare) ouderen voor de definitie.

Obesitas: een BMI ≥ 30 kg/m^2.

Pakjaren: Pakjaren worden berekend als het product van het aantal jaren dat iemand gerookt heeft en het (gemiddelde) aantal pakjes per dag gedurende die jaren. Het aantal pakjaren van iemand die 40 jaar lang 1 pakje per dag rookt en iemand die 20 jaar lang 2 pakjes per dag rookt is dus hetzelfde: 40.

Psychosociale risicofactoren: factoren binnen het psychologische of sociale domein die het risico op hart- en vaatziekten kunnen verhogen. Voorbeelden zijn: lage socio-economische status, (gedefinieerd als laag opleidingsniveau, laag inkomen, het hebben van een baan met een lage status), het wonen in een achterstandwijk, geïsoleerd leven of geen contact hebben met anderen, stress op het werk of gebrek aan een sociaal netwerk.

Reclassificatie: Het op basis van additionele informatie over risicofactoren het in een andere risicocategorie indelen van een individu (bijvoorbeeld van hoog risico naar zeer hoog risico of van hoog risico naar laag tot matig verhoogd risico).

Risicoschatting: Een schatting van het sterfterisico op hart- en vaatziekten voor de komende 10 jaar. De schatting is gebaseerd op het risico uit de SCORE-tabel en op eventueel aanwezige risicoverhoogde aandoeningen/factoren .

Sedentaire leefstijl: Een leefstijl met meer dan 8 uur per dag zitten.

Time-to-benefit: de tijd totdat er een significant voordeel is geobserveerd van de onderzochte therapie ten opzichte van de controlegroep bij deelnemers.

Verhoogde bloeddruk: Een bloeddruk is verhoogd bij een systolische druk hoger dan 140 mmHg.

Verantwoording

Leeswijzer
Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijnendatabase (www.richtlijnendatabase.nl). Verwijzingen naar aanverwante producten zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke moduleken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Bij het herzien van de multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) is van de Europese richtlijn 'Cardiovascular disease prevention in clinical practice' uit 2016 (Piepoli, 2016) uitgegaan. Voor een aantal onderdelen heeft de werkgroep een systematische literatuuruitwerking ondernomen. Daarnaast is in 2017 een addendum gepubliceerd over CVRM bij (kwetsbare) ouderen. Dit addendum is in deze richtlijn integraal opgenomen en op relevante plaatsen toegevoegd. Ter verduidelijking zijn de modules (en aanbevelingen in de samenvattende module) uit het addendum in het grijs weergegeven. De verantwoording van dit addendum kan worden gevonden op de Richtlijnendatabase (zie https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/addendum_kwetsbare_ouderen_bij_cvrm/startpagina_addendum_kwetsbare_ouderen_cvrm.html#verantwoording).

Methodologie richtlijnontwikkeling
Geldigheid
Uiterlijk in 2020 bepalen het bestuur van het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt van de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie zijn regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief
Het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie.

Autorisatie
De richtlijn is geautoriseerd door: Dit volgt later.

Algemene gegevens
De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Nederlands Huisartsen Genootschape en het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

(www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd door het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

Doel

Het doel van deze multidisciplinaire richtlijn is het optimaliseren van de preventie van hart- en vaatziekten met specifieke focus op individuen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

Doelgroep

Deze multidisciplinaire richtlijn is geschreven voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij cardiovasculair risicomanagement.

Samenstelling werkgroep

In 2016 is een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaand uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de preventie van hart- en vaatziekten (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoek financiering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Hoes (voorzitter)	- Hoogleraar Klinisch Epidemiologie & Huisartsengeneeskunde - Voorzitter/medisch manager, divisie Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht - Voorzitter/medisch manager a.i., divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie, UM Utrecht (tot juni 2017)	- Lid College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Ministerie van VWS (betaalde functie honorarium) (tot oktober 2016) - Lid Board Heart Failure Association, European Society of Cardiology (ESC) (onbetaald) (tot september 2018) - Lid Board European Association for Preventive	-	Geen

		Cardiology, ESC (onbetaald) - Lid Editorial Board European Journal of Heart Failure (onbetaald) - Lid Editorial Board ESC Heart Failure (onbetaald) - Lid commissie Zorg Binnen Bereik, een stichting, met als private partners Achmea en Philips, die tot doel heeft zorgplatforms voor chronische ziekten (hartfalen, COPD en diabetes) te ontwikkelen en te implementeren om zelfzorg te bevorderen. (onbetaald) (tot oktober 2016) - Mede-voorzitter Task Force Guidelines Prevention of Cardiovascular Disease in Clinical Practice (ESC) (onbetaald). - Voorzitter Council for Cardiovascular Primary Care van de ESC (onbetaald) (tot september 2018). - Lid visitatiecommissie Inspectie voor de Gezondheidszorg (betaald) (tot juni 2016) - Lid Board European Primary Care Cardiovascular Society (onbetaald) (tot December 2017) - Lid Raad van Toezicht namens UMC Utrecht van Stichting HUB (stichting die organoiden ontwikkelt) (onbetaald).		
Konings	Kaderhuisarts hart- en vaatziekten	-	-	Geen
Tjin-A-Ton	Kaderhuisarts hart- en vaatziekten	- Huisartsopleider VUMC	-	Geen

Visseren	- Hoogleraar Vasculaire geneeskunde - Opleider Vasculaire geneeskunde	- Lid sectie Vasculaire geneeskunde, deelspecialisme NIV - Werkgroeplid van de werkgroepen (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn en het addendum (kwetsbare) ouderen bij de CVRM-richtlijn	Deelname aan fase II en II multicenter trials oer PSCK9-antilichamen. Betrokken bij patiëntenінclusie, geen data-analyse	Geen
Smulders	- Hoogleraar Interne Geneeskunde - Opleider Interne Geneeskunde	- Adjunct-hoofdredacteur Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde - Lid beoordelingscommissies Zon-Mw	-	Geen
Liem	- Cardioloog - Opleider	- Ontwikkeling onderwijsmodules NVVC - Werkgroeplid van de werkgroep (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn	Advies aan universiteiten en industrie over dyslipidemie en lipidenverlaende middelen	Geen actie; advies over alle middelen
Martens	Cardioloog	Bestuurslid Werkgroep Cardiologische centra Nederland (WCN)	Advies aan universiteiten en industrie over dyslipidemie en lipidenverlaende middelen	Geen actie; advies over alle middelen
Den Hertog	Neuroloog	- Lid werkgroep regionaal CVRM Thoon (huisartsen) - Projectleider Benefietconsortium Hartstichting	-	Geen
Henstra	Verpleegkundig Specialist Vasculaire geneeskunde	-	Advies aan industrie lancering nieuwe medicatie bij FH	Geen; valt buiten het bestek van de richtlijn
Strijbis	Relatiemanager Hartenraad	Werkgroeplid Hypertensie in de tweede en derde lijn	-	Geen
Van Laarhoven	- Manger Team Collectieve belangenbehartiging Hartenraad - Beleidsadviseur Hartenraad - Waarnemend directeur Hartenraad	Werkgroeplid (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn	-	Geen
Van Dis	- Beleidsadviseur Hartstichting	Lid van de werkgroep Voeding van de European Heart Network	Hartstichting heeft een samenwerkingscontract met Unilever	Geen

Inbreng patiëntenperspectief
Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afgevaardiging van de patiëntenvereniging in de werkgroep. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Hartenraad en Hartstichting.

Implementatie
In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. CVRM-indicatoren zijn separaat aan de herziening van deze richtlijn ontwikkeld en te vinden op https://www.nhg.org/themas/publicaties/download-indicatoren-archief.

Werkwijze
AGREE
Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stapsgewijze beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse
Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Voor het herzien van de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn CVRM heeft de werkgroep besloten uit te gaan van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016. Deze richtlijn was op het moment van starten de meest recente richtlijn met de meest recente evidence. De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerder genoemde richtlijn op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen tijdens een Invitational conference door Diabetesvereniging Nederland, IGZ, FMCC, Hartenraad (voorheen De Hart&Vaatgroep), KNGF, KNMP, NHG, NVAB, NVALT, NVR, NVVC, Verenso en InEen. De werkgroep stelde vervolgens een lijst met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, en (3) de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten
Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de ondersteuners concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming over aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en

onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep in ieder geval voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur
Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke onderzoeken in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar onderzoeken aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar onderzoeken met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. Deze geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met de desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiënte perspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele onderzoeken
Individuele onderzoeken werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende onderzoeksresultaten (Risk of Bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de 'Risk of Bias' (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur
De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal onderzoeken en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de onderzoeken werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs
A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie http://www.gradeworkinggroup.org/).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	• Er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • Het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	• Er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;

	• Het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	• Er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • Er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	• Er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • De literatuurconclusie is zeer onzeker.

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008) en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt)relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor Risk of Bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De uiteindelijke bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overkoepelende conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling worden naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere belangrijke aspecten meegewogen, zoals de waarden en voorkeuren van de patiënt (*patient values and preferences*), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat de werkgroep toekent aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (organisatie van zorg)
In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken deel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Kennislacunes
Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden.

Commentaar- en autorisatiefase
De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en heeft de werkgroep de richtlijn definitief vastgesteld. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 .Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwalitieit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: BMJ. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Module 1 Het schatten van het risico op hart- en vaatziekten

Uitgangsvraag
Bij wie wordt aanbevolen het risico op hart- en vaatziekten te schatten en hoe kan dat risico worden geschat?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen
1.1 Bij wie dient het risico op hart- en vaatziekten te worden geschat?
1.2 Hoe kan het risico op hart- en vaatziekten worden geschat?
1.3 Welke risicofactoren zijn van belang bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten en welke aandoeningen hebben een duidelijke invloed op het risico op hart- en vaatziekten?

Deze submodule bevat de volgende deelvragen:
Wat is de toegevoegde waarde van de volgende factoren bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?
1.3.1 coronaire arteriele calcium (CAC) score
1.3.2 Body Mass Index (BMI)
1.3.3 ecg
1.3.4 enkel-armindex
1.3.5 etniciteit
1.3.6 urinezuur
Wat is de rol van de volgende aandoeningen bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder hart- en vaatziekten?
1.3.7 artritis psoriatica
1.3.8 COPD
1.3.9 jicht
1.3.10 reumatoïde artritis
1.3.11 ziekte van Bechterew (ankyloserende spondylitis)
1.3.12 hiv en of de antiretrovirale medicatie
1.3.13 inflammatory bowel disease (IBD: M. Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU))

1.1 Bij wie dient het risico op hart- en vaatziekten te worden geschat?

Uitgangsvraag
Bij wie dient het risico op hart- en vaatziekten te worden geschat?

Inleiding
Screenen behelst het identificeren van een niet herkende ziekte of, in dit geval, van een onbekend verhoogd risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder symptomen. De risicobeoordeling of screening op hart- en vaatziekten kan opportunistisch of systematisch worden uitgevoerd. Opportunistisch screenen wil zeggen ‘zonder vooraf gedefinieerde strategie’, als de gelegenheid zich voordoet (bijvoorbeeld wanneer de persoon de huisarts bezoekt om een andere reden). Systematisch screenen kan worden

gedaan onder de algemene bevolking als onderdeel van een screeningsprogramma of in specifieke subpopulaties, zoals personen vanaf een bepaalde leeftijd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen

In een meta-analyse bleken gezondheidscontroles door de huisarts naar cholesterol, bloeddruk, body mass index (BMI) en roken effectief bij het verbeteren van risicofactoren, vooral bij patiënten met een verhoogd risico (Si, 2014). In een groot onderzoek naar risicobeoordeling op hart- en vaatziekten onder de algemene bevolking bleek dat, hoewel er sprake was van algemene verbetering van de risicofactoren, dit geen invloed had op het optreden van hart- en vaatziekten op populatieniveau (Jorgensen, 2014). Een Cochrane review van RCT's waarbij gebruik werd gemaakt van begeleiding of voorlichting om risicofactoren voor hart- en vaatziekten onder volwassenen in de algemene bevolking, beroepsgroepen of groepen met specifieke risicofactoren (bijvoorbeeld diabetes mellitus, hypertensie) te verminderen, concludeerde dat de verbeteringen van risicofactoren bescheiden waren en de totale mortaliteit of mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten in de algemene bevolking niet deden afnemen, behoudens verminderde mortaliteit bij populaties met een verhoogd risico door hypertensie en diabetes mellitus (Ebrahim, 2011). Hoewel de voordelen van het behandelen van asymptomatische aandoeningen zoals hypertensie en dyslipidemie voor morbiditeit en mortaliteit vaststaan, bleek uit een Cochrane review dat algemene gezondheidscontroles (waaronder het screenen op deze aandoeningen) niet leidden tot een vermindering van totale mortaliteit noch van mortaliteit of morbiditeit ten gevolge van hart- en vaatziekten (Krogsboll, 2012). De meeste onderzoeken zijn echter dertig tot veertig jaar geleden uitgevoerd en de risicofactorinterventies zijn dus niet actueel. Mogelijk zouden de huidige beschikbare medische behandelingen, naast de veranderingen in leefstijlinterventies die de kern vormden van de meeste onderzoeken, tot een hogere effectiviteit van screening leiden.

De meeste richtlijnen bevelen een combinatie aan van opportunistische en systematische screening (Perk, 2012; NICE, 2014; American Heart Association; SIGN, 2007; Reiner, 2011). Het screenen van personen met een relatief laag risico op hart- en vaatziekten is niet effectief bij het verlagen van het risico op hart- en vaatziekten. De kosten van een dergelijke screening zijn bovendien hoog. In Nederland hebben huisartsen een unieke rol bij het herkennen van personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en bij het beoordelen of zij in aanmerking komen voor interventies. Een modeleringsstudie gebaseerd op de cohortgegevens van de European Prospective Investigation of Cancer–Norfolk (EPIC-Norfolk) vergeleek de nationale strategie van de National Health Service (NHS) om alle volwassenen tussen de 40 en 74 jaar te screenen op hun risico op hart- en vaatziekten met de strategie om de 60% van de populatie met het hoogste risico uit te nodigen. De hoog-risico-strategie bleek even effectief en mogelijk kosteneffectiever bij de preventie van nieuwe gevallen van hart- en vaatziekten (Chamnan, 2010).

Eén van de problemen van screenen, dus ook van risicobeoordeling op hart- en vaatziekten, is dat het ook schadelijke effecten kan hebben. Vals-positieve resultaten kunnen tot onnodige bezorgdheid en medische ingrepen leiden. Vals-negatieve resultaten kunnen daarentegen leiden tot onterechte geruststelling en het minder nastreven van gunstige veranderingen in leefstijl. Recente gegevens lijken erop te wijzen dat deelname aan screening op hart- en vaatziekten niet leidt tot bezorgdheid bij degenen die worden gescreend (Nielsen, 2012; Christensen, 2004; Lokkegaard, 2015; Jorgensen, 2009). Er is echter meer onderzoek nodig naar de vraag hoe bepaalde subgroepen, zoals ouderen, sociaal achtergestelde groepen en etnische minderheden reageren op screening.

Ondanks beperkte beschikbaarheid van ondersteunend bewijs doet deze richtlijn toch een aanbeveling voor systematische aanpak van de risicobeoordeling op hart- en vaatziekten, gericht op populaties met een hoger risico op hart- en vaatziekten, zoals personen met een familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten. Een systematische risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten onder volwassenen <40 jaar zonder bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten wordt niet aangeraden vanwege de lage kosteneffectiviteit. Systematische screening op hart- en vaatziekten kan worden overwogen voor mannen >40 jaar en voor vrouwen >50 jaar of postmenopauzaal zonder bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Risicobeoordeling is niet eenmalig; het moet regelmatig worden herhaald, bijvoorbeeld elke 5 jaar.

Aanbevelingen

Schat het risico op hart- en vaatziekten bij personen met een verdenking op een verhoogd risico, bijvoorbeeld bij:

- belaste familieanamnese voor premature hart- en vaatziekten, obesitas, verdenking op erfelijke dyslipidemie;
- bekende aanwezige risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals roken, verhoogde bloeddruk of verhoogde cholesterol;
- bekende aanwezige risicoverhogende co-morbiditeit.

Herhaal de schatting van het risico op hart- en vaatziekten, bijvoorbeeld elke 5 jaar of vaker indien het geschatte risico dichtbij een behandelgrens ligt.

Een schatting van het risico op hart- en vaatziekten kan overwogen worden bij mannen >40 jaar en postmenopauzale vrouwen of vrouwen >50 jaar.

Zie af van systematische schatting van het risico op hart- en vaatziekten bij mannen <40 jaar en vrouwen <50 jaar zonder bekende risicofactoren.

Literatuur

American Heart Association. Heart-Health Screenings. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Heart-Health-screenings_UCM_428687_Article.jsp#.VtxbjseZaPU.

Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, et al. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ 2010;340:c1693.

Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2004;11:239–243.

Ebrahim S, Taylor F, Ward K, et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;1:CD001561.

Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, et al. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. BMJ. 2014;348:g3617.

Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, et al. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. Prev Med. 2009;48: 242–246.

Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, et al. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD009009.

Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, et al. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. Scand J Public Health. 2015;43:102–110.

National Institute for Health and Care Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.

Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, et al. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. J Thorac Imaging. 2012;27:202–206.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33:1635–701.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769–1818.e.

Si S, Moss JR, Sullivan TR, et al. Effectiveness of general practicebased health checks: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract. 2014;64: e47–e53.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.

1.2 Hoe kan het risico op hart- en vaatziekten worden geschat?

Uitgangsvraag
Hoe kan het risico op hart- en vaatziekten worden geschat?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:
- Hoe dient een cardiovasculair risicoprofiel te worden opgesteld?
- Bij welke personen is kwantitatieve risicoschatting niet noodzakelijk?
- Welke methoden zijn er om het risico op hart- en vaatziekten kwantitatief te schatten?

Inleiding
Alle huidige richtlijnen voor de preventie van hart- en vaatziekten bevelen beoordeling van het totale risico op hart- en vaatziekten aan, aangezien atherosclerose meestal het gevolg is van meerdere risicofactoren. Preventie van hart- en vaatziekten in een persoon hangt samen met zijn of haar totale risico op hart- en vaatziekten: hoe hoger het risico, hoe intensiever moet worden ingegrepen.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
<u>Opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel</u>
Het cardiovasculair risicoprofiel is een overzicht van de volgende factoren die worden vastgesteld door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek:
- anamnese:
  - leeftijd;
  - geslacht;
  - roken (in pakjaren);
  - familieanamnese met hart- en vaatziekten (zie module 1.3);
  - voeding (zie module 2.1.5);
  - psychosociale risicofactoren (zie module 2.1.2)
  - alcoholgebruik (in eenheden/dag);
  - lichamelijke activiteit (zie module 2.1.3).
- lichamelijk onderzoek:
  - systolische bloeddruk (zie module 2.3.1);
  - body mass index (eventueel aangevuld met middelomtrek) (zie module 1.3.2).
- laboratoriumonderzoek:
  - lipidenspectrum (TC, HDL-C, TC/HDL-ratio, LDL-C, triglyceriden; zie module 2.2);
  - nuchter glucosegehalte;
  - serumcreatininegehalte met (via de CKD-EPI-formule) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) en albumine/creatine ratio in de urine.

Risicocategorieën bij wie geen kwantitatieve risicoschatting noodzakelijk is

Voor veel patiënten is een risicocategorie aan te wijzen zonder dat hun risico kwantitatief geschat hoeft te worden. Voorbeelden daarvan zijn patiënten met reeds bestaande hart- en vaatziekten, met diabetes mellitus en daarmee gepaard gaande orgaanschade, met chronische nierschade en met extreem verhoogde risicofactoren (tabel 1.1).

Tabel 1.1 Risicocategorieën

Zeer hoog risico *(leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen)*	Personen die vallen in een van de volgende categorieën: • Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte, waaronder acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Ten aanzien van beeldvorming geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte' • Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteïnurie of met een belangrijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolemie (totaalcholesterol > 8mmol/l) dan wel ernstig verhoogde bloedruk (≥180 mmHg). • Ernstige chronische nierschade: eGFR <29 mL/min/1.73 m^2, of eGFR 30-44 mL/min/1.73 m^2 met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1.73 m^2 met ACR >30 mg/mmol. • Een berekende SCORE ≥10%.
Hoog risico *(leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie)*	Personen die vallen in een van de volgende categorieën: • Ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥180 mmHg. • De meeste andere personen met diabetes mellitus (met uitzondering van jongeren met type 1 diabetes mellitus en zonder klassieke risicofactoren, die een laag of matig risico kunnen hebben) • Matige chronische nierschade: eGFR 30-44 mL/min/1.73 m^2 met ACR <3 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1.73 m^2 met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2 met ACR >30 mg/mmol. • Een berekende SCORE ≥5% en <10%.
Laag tot matig verhoogd risico *(leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze therapie zelden aangewezen)*	Een berekende SCORE <5% voor 10 jaar. Veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie.

eGFR = glomerulaire filtratie snelheid; ACR: albumine (in urine)-creatinine ratio

Gebruik van tabel risicocategorieën

Om tot een classificatie van het risico op een HVZ te komen wordt eerst tabel 1.1 geraadpleegd. Wordt aan geen van de enkelvoudige morbiditeits- of risicofactor-criteria voldaan, dan gebruikt men de SCORE-tabel voor het classificeren van het risico in een van de risicocategorieën van tabel 1.1.

Er is geen absolute grens van het risico op hart- en vaatziekten waarbóven intensieve leefstijladviezen en medicamenteuze behandeling van risicofactoren sowieso moeten plaatsvinden, of waarónder geen adviezen of behandelingen nodig zijn. In het algemeen geldt dat de intensiteit van de adviezen toeneemt met toenemend risico. Het effect van interventies op het absolute risico om hart- en vaatziekten te ontwikkelen neemt toe met toenemend baselinerisico; met andere woorden, het aantal personen dat behandeld moet worden om één event van hart- en vaatziekten te voorkomen, neemt af met toenemend risico. (Sundstrom, 2014; Thomopoulos, 2014a; Thomopoulos, 2014b). Vanzelfsprekend zijn beslissingen over het starten van een behandeling gebaseerd op voorkeuren van de patiënt, nadat zij geïnformeerd zijn over hun risico en het verwachte effect daarop van behandeling.

De interventies die in algemene zin door de werkgroep bij de verschillende risicocategorieën worden aanbevolen, kunnen als volgt worden samengevat:

- **laag tot matig verhoogd risico**: leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze behandeling is in deze risicocategorie zelden aangewezen.
- **hoog risico**: leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie. De beslissing om medicamenteus te behandelen zal onder andere afhangen van:
    - het risico op *ziekte* ten gevolge van hart- en vaatziekten, dat kan variëren bij dezelfde sterfterisico's (zie tabel 1.2);
    - de mate waarin effect van leefstijlveranderingen te verwachten is.
- **zeer hoog risico**: leefstijladvies aangewezen, medicamenteuze therapie meestal aangewezen.

Het kwantificeren van het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten met een risicoscoresysteem bij personen (40-70 jaar) zonder een hart- en vaatziekte en waar nog geen behandeling is gestart (Tabel 1.2).

Tabel 1.2 SCORE-tabel

Vrouwen														Mannen												
Bloeddruk	Niet-rookster						Rookster						Leeftijd	Niet-roker						Roker						
180	4	5	6	7	8	10	8	9	11	12	15	18		7	8	10	12	15	18	13	15	18	21	26	31	Sterfte
	15-18	18-21	21-25	25-30	30-36	37-44	30-34	33-40	39-46	46-54	>50	>50		22-28	26-33	31-39	37-48	46-58	>50	40-51	47-60	>50	>50	>50	>50	Ziekte + Sterfte
160	3	3	4	5	6	7	6	6	7	9	11	13		5	6	7	9	11	13	9	11	13	16	19	23	Sterfte
	11-13	13-15	15-18	18-21	21-26	26-31	20-21	24-28	28-33	33-39	40-47	48-58	65	15-20	18-23	22-28	27-34	33-42	41-53	29-37	34-43	40-52	49-62	>50	>50	Ziekte + Sterfte
140	2	2	3	3	4	5	4	5	5	6	8	9		3	4	5	6	8	10	7	8	9	11	14	17	Sterfte
	8-9	9-10	10-12	13-15	15-18	19-22	14-17	17-20	20-23	23-28	28-34	35-42		11-14	13-17	16-20	19-25	24-30	30-38	20-26	24-31	29-37	35-45	44-56	>50	Ziekte + Sterfte
120	1	2	2	2	3	4	3	3	4	5	6	7		2	3	4	4	5	7	5	5	7	8	10	13	Sterfte
	5-6	6-7	7-9	9-11	11-13	13-16	10-12	12-14	14-17	17-20	20-24	25-30		8-10	9-12	11-14	14-18	17-22	22-28	14-18	17-22	21-27	25-32	32-40	39-50	Ziekte + Sterfte
180	2	3	3	4	5	6	4	5	6	7	8	10		4	5	6	8	10	12	8	10	12	15	18	22	Sterfte
	9-11	11-13	13-16	16-19	19-23	24-29	18-21	21-25	25-30	30-35	36-43	44-53		16-20	19-24	23-29	28-36	35-45	44-56	30-38	35-45	43-54	>50	>50	>50	Ziekte + Sterfte
160	2	2	2	3	3	4	3	3	4	5	6	7		3	4	5	6	7	9	6	7	9	11	13	16	Sterfte
	7-8	8-9	9-11	11-13	14-16	17-20	13-15	15-18	18-21	21-25	26-31	32-38	60	11-14	14-17	16-21	20-26	25-32	32-40	21-27	25-32	31-39	37-47	46-58	>50	Ziekte + Sterfte
140	1	1	2	2	2	3	2	2	3	4	4	5		2	3	3	4	5	6	4	5	6	8	9	12	Sterfte
	5-6	5-7	7-8	8-9	10-12	12-15	9-11	10-12	12-15	15-18	18-22	23-27		8-10	10-12	12-15	14-18	18-23	23-29	15-19	18-23	22-28	27-34	33-42	42-53	Ziekte + Sterfte
120	1	1	1	1	2	2	1	2	2	3	3	4		2	2	2	3	4	5	3	4	4	5	7	9	Sterfte
	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	9-10	6-7	7-9	9-10	11-13	13-16	16-19		6-7	7-9	8-11	10-13	13-16	16-21	11-13	13-16	16-20	19-24	24-30	30-38	Ziekte + Sterfte
180	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	4	6		3	3	4	5	6	8	5	6	8	9	12	15	Sterfte
	6-7	7-9	9-10	10-13	13-16	16-20	11-14	13-17	16-20	20-24	24-29	30-37		11-13	13-16	16-20	19-25	24-31	30-39	19-25	24-30	29-37	36-45	44-56	>50	Ziekte + Sterfte
160	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4		2	2	3	4	5	6	4	4	5	7	8	11	Sterfte
	4-5	5-6	6-7	7-9	9-11	11-14	8-10	9-12	11-14	14-17	17-21	21-26	55	7-9	10-11	11-14	14-17	17-22	22-28	14-18	17-22	21-26	26-33	32-41	40-51	Ziekte + Sterfte
140	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	3		1	2	2	3	3	4	3	3	4	5	6	8	Sterfte
	3-4	4-4	4-5	5-6	6-8	8-10	6-7	7-8	8-10	10-12	12-15	15-19		5-7	6-8	8-10	10-12	12-16	16-20	10-13	12-15	15-19	18-23	23-29	29-37	Ziekte + Sterfte
120	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2		1	1	1	2	2	3	2	2	3	3	4	5	Sterfte
	2-3	2-3	3-4	4-5	4-6	6-7	4-5	5-6	6-7	7-9	9-11	11-13		4-5	4-6	6-7	7-9	9-11	11-14	7-9	9-11	10-13	13-17	16-21	21-27	Ziekte + Sterfte
180	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3		2	2	2	3	4	5	3	4	5	6	7	9	Sterfte
	3-4	4-5	5-6	6-7	8-9	10-12	6-8	8-9	9-11	11-14	14-17	18-22		6-8	8-10	10-12	12-15	15-19	20-25	12-16	15-19	18-23	23-29	28-36	36-46	Ziekte + Sterfte
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2		1	1	2	2	3	4	2	3	3	4	5	6	Sterfte
	2-3	3-4	3-4	4-5	5-7	7-8	5-6	5-7	7-8	8-10	10-12	13-16	50	4-6	6-7	7-9	9-11	11-14	14-18	9-11	10-13	13-16	16-20	20-26	26-33	Ziekte + Sterfte
140	<1	<1	<1	<1	1	1	<1	1	1	1	1	1		1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	Sterfte
	2-2	2-2	2-3	3-4	4-5	5-6	3-4	4-5	5-6	6-7	7-9	9-11		3-4	4-5	5-6	6-8	8-10	10-13	6-8	7-9	9-12	11-15	15-18	19-24	Ziekte + Sterfte
120	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	<1	1	1	1		1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	3	3	Sterfte
	1-1	1-2	2-2	2-3	3-3	4-4	2-3	3-3	3-4	4-5	5-6	6-8		2-3	3-4	3-4	4-6	6-7	7-9	4-5	5-7	7-8	8-10	10-13	13-17	Ziekte + Sterfte
180	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	1	1	1	1		1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	Sterfte
	2-2	2-2	2-3	3-4	4-5	5-6	3-4	3-4	4-5	5-7	7-9	8-11		4-5	5-6	6-7	7-9	9-11	12-15	7-9	9-11	11-13	13-17	17-21	22-27	Ziekte + Sterfte
160	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1		1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	3	4	Sterfte
	1-1	1-2	2-2	2-3	3-3	3-4	2-3	2-3	3-4	4-5	5-6	6-8	45	3-3	3-4	4-5	5-6	7-8	8-11	5-6	6-8	8-10	10-12	12-15	16-20	Ziekte + Sterfte
140	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1		<1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	Sterfte
	1-1	1-1	1-1	1-2	2-2	2-3	1-2	2-2	2-3	3-3	3-4	4-5		2-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-8	4-4	4-5	5-7	7-9	9-11	11-14	Ziekte + Sterfte
120	0	0	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1		<1	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Sterfte
	1-1	1-1	1-1	1-2	1-2	2-2	1-1	1-2	2-2	2-2	2-3	3-4		1-2	2-2	2-3	3-3	3-4	4-5	2-3	3-4	4-5	5-6	6-8	8-10	Ziekte + Sterfte
	3	4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8		3	4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8	
	TC-HDL-ratio						TC-HDL-ratio							TC-HDL-ratio						TC-HDL-ratio						

De SCORE-tabel is te vinden in apps zoals Vaatrisico en op websites, zoals Thuisarts.nl, u-prevent.nl.

Bij personen die niet door comorbiditeit of bepaalde risicofactoren in een specifieke risicogroep worden ingedeeld (zie tabel 1.1), is het essentieel om het risico op hart- en vaatziekten met voldoende nauwkeurigheid te kwantificeren.

Er bestaan diverse systemen voor risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten bij ogenschijnlijk gezonde personen, zoals Framingham (D'Agostino, 2008), SCORE (Conroy, 2003), ASSIGN (hart- en vaatziekten risicoschattingsmodel van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (Woodward, 2007), Q-Risk (Hippisley-Cox, 2007; Hippisley-Cox, 2008), PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) (Assman, 2002), CUORE (Giampaoli, 2007), de Pooled Cohort Equations (Goff, 2014), Arriba (Krones, 2008) en Globorisk (Hajifathalian, 2015). In de praktijk presteren de meeste systemen voor risicobeoordeling vergelijkbaar indien ze worden toegepast in populaties die vergelijkbaar zijn met de populaties waarin de risicoscore werd ontwikkeld. Sinds 2003 bevelen de Europese richtlijnen voor preventie van hart- en vaatziekten het SCORE-systeem aan, omdat dit is gebaseerd op grote, representatieve, Europese cohortdata. De risicofunctie van SCORE is extern gevalideerd (Aktas, 2004).

Het SCORE-systeem geeft een schatting van het 10-jaarsrisico op een eerste fatale atherosclerotische gebeurtenis. Alle International Classification of Diseases (ICD)-codes waarvan redelijkerwijs kan worden uitgegaan dat ze atherosclerotisch zijn, zijn opgenomen, waaronder ischemische hartziekten, beroerte en abdominaal aorta-aneurysma. Van oudsher maken de meeste systemen alleen een schatting van het risico op ischemische hartziekten; de laatste jaren zijn een aantal risicoscoresystemen aangepast en ze geven nu een schatting van de risico's op alle vormen van hart- en vaatziekten die van belang zijn bij het voorkomen van hart – en vaatziekten (D'Agostino, 2008; Hippisley-Cox, 2008; Goff, 2014; Board JBS, 2014).

In de eerste CVRM-richtlijn uit 2006 zijn mortaliteitscijfers gebruikt voor aanduiding van de risicocategorieën. In de eerste herziening uit 2011 echter zijn de mortaliteitscijfers geëxtrapoleerd naar risico's voor cardiovasculaire ziekte *en* sterfte. Dit heeft tot veel discussie geleid. Enerzijds was er instemming, omdat het voorkómen van ziekte tenminste even belangrijk werd geacht als het voorkómen van sterfte en het de communicatie met de patiënt meer betekenis gaf indien ook over ziekterisico's kon worden gesproken. Anderzijds was er kritiek, vooral omdat de extrapolatie van sterfte naar ziekte plus sterfte niet gevalideerd was en sterk afhankelijk was van ziekte-definitie. Inmiddels is de situatie dat de sterfte-risicotabellen van het SCORE-systeem wel ge-update worden, maar de cijfers voor ziekte plus sterfte niet of nauwelijks. De rest van Europa blijft ook de komende jaren vasthouden aan sterftetabellen. Om het midden te vinden tussen het blijven gebruiken van geactualiseerde risico's, maar tevens te blijven benadrukken dat achter elk sterfterisico een hoger risico voor ziekte plus sterfte schuilgaat, heeft de werkgroep besloten om de sterfterisico's vanuit SCORE over te nemen en leidend te laten zijn voor de risicocategorieën (en dus de kleuren in de tabel), maar de risico's op ziekte plus sterfte daar indicatief bij te vermelden. Laatstgenoemde risico's zijn vooral nuttig in de communicatie met patiënten, bijvoorbeeld om de wenselijkheid en potentiële winst van behandeling te communiceren, maar omdat bij eenzelfde sterfterisico het risico op ziekte plus sterfte kan verschillen (afhankelijk van met name leeftijd en geslacht), kan het ziekte plus sterfterisico ook worden gebruikt bij twijfel over de beslissing tot behandeling. De systematiek achter de totstandkoming van de berekeningen risico's op ziekte plus sterfte staat beschreven in bijlage 1 Totstandkoming risicotabel CVRM 2018.

Gebruik van de risicoschema's

- De risicotabel is alleen geschikt voor personen die volgens tabel 1.1 niet op basis van andere risico-informatie in een specifieke risicocategorie vallen. De tabel is voorts niet gevalideerd voor patiënten die reeds behandeld worden voor een risicofactor (bijvoorbeeld cholesterol of bloeddruk). De risicoschattingen kunnen, bij stabiele waarden van bijvoorbeeld bloeddruk of lipidenprofiel, bij zulke patiënten daarom hoogstens als indicatief worden beschouwd.
- Zoek voor een schatting van het 10-jarig risico op een fatale hart- en vaatziekte in de tabel geslacht, rookstatus en (dichtstbijzijnde) leeftijd. Zoek binnen de tabel de cel die het dichtst bij de systolische bloeddruk en de ratio cholesterol/HDL-cholesterol ligt. Bij waarden van de risicofactoren die tussen risicovakjes in vallen kan het risico door middel van extrapolatie worden geschat.
- Met behulp van de tabel kan alleen het 10-jaars absolute risico berekend worden voor personen tussen de 40 en 70 jaar, omdat het absolute risico van personen jonger dan 40 vrijwel altijd lager dan 1% is (kleur groen) en van 70-plussers vrijwel altijd boven de 10% (kleur rood).

Overige risicofactoren en specifieke risico verhogende aandoeningen

- Afgezien van de gebruikelijke belangrijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten die zijn opgenomen in de risicoschema's, zijn er nog andere risicofactoren die relevant kunnen zijn voor een beoordeling van het totale risico op hart- en vaatziekten. De werkgroep adviseert het gebruik van aanvullende risicofactoren alleen te overwegen als deze risicofactor de risicoclassificatie aantoonbaar verbetert (bijvoorbeeld blijkens een berekende netto reclassificatie index (NRI)) *en* als gebruik ervan in de dagelijkse praktijk haalbaar is. Over het algemeen is reclassificatie het nuttigst wanneer het risico van de persoon dichtbij een grenswaarde voor besluitvorming ligt, zoals een SCORE-risico van 5% of 10%. Bij situaties met een zeer hoog of zeer laag risico zullen extra risicofactoren niets veranderen aan het beleid. De *aanwezigheid* van extra risicofactoren kan het risico voor een persoon verhogen, maar *afwezigheid* van die factoren verlaagt juist het geschatte risico van een persoon.
- Tabel 1.3 geeft voorbeelden van factoren die voldoen aan de bovenstaande criteria. Diverse andere factoren die vaak in de literatuur worden besproken maar onbewezen reclassificatie-potentie hebben, worden besproken in andere modules. Bekende voorbeelden hiervan zijn BMI en etniciteit, die de risicoschatting niet reclassificeren, maar wel aanleiding kunnen zijn laagdrempelig een risicoprofiel op te stellen.

  De relatie tussen risico-beïnvloedende factoren en het optreden van hart- en vaatziekten kan heel verschillend zijn. Sociale achterstand en overgewicht zijn bijvoorbeeld belangrijk omdat ze gepaard gaan met een hogere incidentie van klassieke risicofactoren. Familiaire voorgeschiedenis kan duiden op een gemeenschappelijke omgeving, genetische factoren of beide. Markers zoals coronaire calciumscore geven aan dat de ziekte aanwezig is, maar spelen geen rol in het feitelijke ontstaan van ziekte.
- Tenslotte zijn er specifieke aandoeningen waarbij het risico op hart- en vaatziekte verhoogd is. Dit betreft onder andere jicht, COPD, reumatoïde artritis, OSA en (behandelde) kanker. Deze groepen worden apart besproken in module 1.3.

Tabel 1.3 Voorbeelden van risicomodificatoren met reclassificatie-potentie (zie ook module 1.3)

Familieanamnese voor premature hart- of vaatziekte
Psychosociale factoren
Coronaire kalkscore (bij beschikbaarheid en acceptabele kosten)

Risico in groepen die buiten de SCORE-tabel vallen

Zoals genoemd zijn er groepen patiënten waarvoor de SCORE-tabel niet gevalideerd is. Zo is het absolute 10-jaarsrisico bij relatief jonge patiënten bijvoorbeeld vrijwel altijd laag en bij ouderen vrijwel altijd hoog. Ook kan de SCORE-tabel niet gebruikt worden voor personen met diabetes mellitus, familiaire hypercholesterolemie en reeds bestaande hart- en vaatziekten. Voor de risico-communicatie en besluitvorming bij deze groepen patiënten zijn andere risicoscores beschikbaar. Tabel 1.4 noemt hiervan enkele voorbeelden die in de rest van deze module verder worden toegelicht.

Tabel 1.4 Overzicht van risicoschattingstools bij groepen die buiten de SCORE-tabel vallen

Groep	Risicoschattingtool
Jongeren	Relatieve-risicotabel, cardiovasculaire-risicoleeftijd, lifetime-risico
Ouderen	Specifieke risico-score voor ouderen
Patiënten met hart- en vaatziekten	SMART-risicofunctie
Personen met diabetes mellitus	ADVANCE-risicofunctie

De meeste tools zijn te vinden in apps zoals Vaatrisico en op websites, zoals u-prevent.nl. De relatieve-risicotabel staat in de tabel 4.

Jonge personen: cardiovasculair risico en behandelimplicaties

Omdat het absolute 10-jaarsrisico bij jongere personen doorgaans laag is, zullen jongere mannen en vooral vrouwen, zelfs indien ze meerdere risicofactoren hebben, op basis van hun 10-jaarsrisico zelden in aanmerking komen voor (intensieve) leefstijladviezen of medicamenteuze interventies om hun risico te verlagen. Om deze personen te informeren en motiveren tot een gunstige leefstijl, alsmede om gezamenlijke besluitvorming eventueel tóch medicamenteus te behandelen te faciliteren, kunnen alternatieve manieren van risicoberekening worden overwogen:

<u>Relatieve-risicotabel</u>

Een voorbeeld van een alternatieve risicobepaling is berekening van het relatieve risico ten opzichte van een leeftijdsgenoot met normale risicofactoren (tabel 1.5). Het doel is duidelijk te maken dat leefstijlveranderingen het relatieve risico aanzienlijk kunnen verlagen.

Iemand in het vak rechtsboven, met meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, heeft een risico dat 12 keer hoger is dan iemand in het vak linksonder, met normale risicofactoren. Men kan dan uitleggen dat hun absoluut risico om binnen 10 jaar aan een hart- en vaatziekte te overlijden weliswaar laag is, maar dat hun risico wel bijvoorbeeld 12 keer zo hoog is als een leeftijdsgenoot met een gunstig risicoprofiel. Met het ouder worden neemt het absolute risico op hart- en vaatziekten bij iedereen toe en als hun risicoprofiel niet verbetert, zal dat 12 x zo hoge risico vergeleken met leeftijdgenoten bij het ouder worden een hoger risico op hart- en vaatziekten geven.

Andere voorbeelden om met name bij jongeren hun cardiovasculair risico te bespreken zijn berekening van de *cardiovasculaire risicoleeftijd* en het *lifetime-risk*.

Tabel 1.5 Relatief risico tabel, afgeleid van SCORE (Overgenomen uit Piepoli, 2016)*

Systolische bloeddruk (mmHg)	Niet-roker					Roker				
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
Totaal cholesterol (mmol/l)	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

Cardiovasculaire risicoleeftijd

De risicoleeftijd van iemand met meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten is de leeftijd van iemand van hetzelfde geslacht met hetzelfde risico, maar met normale waarden van de risicofactoren. Iemand van 40 met ongunstige waarden van de risicofactoren kan dus de risicoleeftijd hebben van een 60-jarige omdat het risico gelijk is aan dat van een 60-jarige met normale risicofactoren (bijvoorbeeld niet-roker, totaalcholesterol van 4 mmol/l en systolische bloeddruk van 120 mmHg) (Cooney, 2012). Risicoleeftijd is een intuïtieve en makkelijk te begrijpen manier om de verminderde levensverwachting van een jong persoon met een laag absoluut maar hoog relatief risico op hart- en vaatziekten uit te leggen (Cooney, 2012). Van de risicoleeftijd is aangetoond dat deze onafhankelijk is van het gebruikte hart- en vaatziekten-eindpunt (mortaliteit of morbiditeit)(Cooney, 2012). Risicoleeftijd kan worden gebruikt in elke populatie, ongeacht het baselinerisico en seculaire trends in mortaliteit, en voorkomt daarmee dat herijking nodig is (Cuende, 2010).

Risicoleeftijd wordt momenteel aangeraden als middel om het risico te verduidelijken, vooral aan jongeren met een laag absoluut risico maar een hoog relatief risico.

Life-time risico

Conventionele schema's voor het voorspellen van hart- en vaatziekten maken een schatting van het 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten. Lifetime-risico daarentegen behelst het risico gedurende de overgebleven verwachte levensduur van een individu, rekening houdend met risico's op niet-cardiovasculaire ziekte en sterfte.

Het 10-jaarsrisico identificeert vooral personen die op de korte tot middellange termijn baat zullen hebben bij een behandeling met geneesmiddelen. Een probleem van het risico op deze relatief korte termijn is dat het grotendeels wordt bepaald door leeftijd. Een lifetime-risico kan volgens sommigen helpen het risico te verduidelijken, vooral bij een laag 10-jaarsrisico.

Er is weinig bewijs voor het nut van het gebruik van lifetime-risico bij behandelbeslissingen. Ook is er onvoldoende bewijs voor hoe goed de lifetime-risicoschattingen zijn. Tenslotte is er geen duidelijke beslisdrempel voor lifetime-risico. Een lifetime-risicoschatting van hart- en vaatziekten voor sommige groepen met een hoog risico op mortaliteit door andere oorzaken dan hart- en vaatziekten kan moeilijk te interpreteren zijn.
Belangrijk is verder dat er geen bewijs is voor de voordelen van levenslange preventieve behandeling (bijvoorbeeld bloeddruk- of lipidenverlagende middelen) bij jonge personen met een laag risico op de korte termijn maar een hoog risico op de lange termijn. We raden daarom niet aan een lifetime-risicoschatting te gebruiken voor besluiten over

behandeling. Net als de risicoleeftijd en relatief risico, kan het echter wel een nuttig hulpmiddel zijn bij het verduidelijken van het risico aan personen met een ongunstig risicoprofiel maar een laag 10-jaarsrisico voor hart- en vaatziekten, zoals sommige jongere personen.
Welke benadering ook wordt gekozen, als het absoluut risico laag is, blijft bij een hoog relatief risico of hoge risicoleeftijd de noodzaak bestaan voor actief advies over leefstijl en het besef dat het gebruik van geneesmiddelen overwogen moet worden bij het ouder worden.

Behandelimplicaties
Alle personen jonger dan 50 jaar met verhoogde risicofactoren voor hart- en vaatziekten moeten worden geadviseerd over leefstijlfactoren (met nadruk op het vermijden van roken, overgewicht en sedentaire leefstijl) en de relatie tussen risicofactoren en ziekte. Er zijn geen gegevens beschikbaar over wat de meest effectieve methoden zijn om gezondheidsgedrag bij jongere mensen te veranderen.
De werkgroep ontraadt het direct koppelen van bovengenoemde alternatieve risicoberekeningen aan medicamenteuze behandeladviezen. Bij hoge relatieve- of life-timerisico's moet een afweging worden gemaakt tussen enerzijds een (onbewezen) reductie van deze risico's door behandeling en anderzijds het zeer langdurig gebruik van preventieve medicatie bij een laag absoluut 10-jaars-risico. Extreme waarden van bepaalde risicofactoren (bijvoorbeeld systolische bloeddruk ≥180 mmHg, of totaalcholesterol >8 mmol/l; denk bij zulke waarden overigens aan secundaire oorzaken van hypertensie of dysplipidemie) of clustering van meerdere minder sterk-afwijkende risicofactoren zullen eerder doen besluiten tot behandeling.

Ouderen: Cardiovasculair risico en behandelimplicaties
Een van de meest controversiële onderdelen van cardiovasculaire preventie is de vraag of ouderen, die vooral vanwege hun leeftijd -en bijna ongeacht hun overige risicoprofiel- een hoog risico op hart- en vaatziekten hebben, in aanmerking komen voor medicamenteuze preventie. Het gaat hierbij vooral om ouderen zonder manifeste hart- en vaatziekte. Het nut en de wenselijkheid van behandeling van risicofactoren bij ouderen hangt af van hun vitaliteit, levensverwachting en het geschatte risico op hart- en vaatziekten. Een ruwe schatting van het laatste kan worden gemaakt op basis van het aantal risicofactoren en de hoogte ervan. Ook kan bij ouderen zonder hart- en vaatziekten en zonder diabetes mellitus gebruik gemaakt worden van de bij jongeren genoemde relatieve-risicotabel, alsmede van een specifieke risicoscore voor ouderen, zie tabel 1.4 (Stam-Slob, 2017).

Bij personen die niet bekend zijn met hart- en vaatziekte wordt het bewijs dat medicamenteuze interventie effectief is minder overtuigend naarmate zij ouder en/of kwetsbaarder worden. Dit geldt vooral voor behandeling met statines, waarvan het gunstig effect bij ouderen zonder hart- en vaatziekte als onzeker moet worden beschouwd. Voor antihypertensieve therapie is het bewijs voor effectiviteit sterker dan voor statines. Maar ook hier geldt dat kwetsbare ouderen grotendeels ontbraken in de grote klinische trials, zodat terughoudendheid bij hen is aangewezen.

Indien met het voortschrijden van de leeftijd en/of de kwetsbaarheid bij medicamenteus behandelde patiënten op een zeker moment agressiever worden behandeld dan wat deze richtlijn propageert bij deze ouderen, dient te worden overwogen de streefwaarden van behandeling minder stringent te maken. Stoppen met preventieve medicatie is

aangewezen bij ernstige bijwerkingen. In de overige gevallen zal per patiënt een afweging moeten worden gemaakt, waarbij het vermijden van polyfarmacie en de wens van de patiënt belangrijke componenten zijn.

Medicamenteuze preventie bij ouderen met een bekende hart- en vaatziekte wordt door onderzoek gesteund en in het algemeen dus aanbevolen, tenzij kwetsbaarheid en bijwerkingen dit niet toelaten of de verwachtte levensverwachting onvoldoende is. Het stimuleren van gezonde levensgewoonten, zoals voldoende lichaamsbeweging en goede voeding, geldt uiteraard eveneens voor hen.

Patiënten met hart- en vaatziekten
Hoewel patiënten met bekende hart- en vaatziekten gemiddeld een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten hebben is er een aanzienlijke spreiding in het individuele 10-jaars risico op nieuwe hart- en vaatziekten, variërend van laag tot extreem hoog. De SCORE-functie kan voor deze groep patiënten niet worden gebruikt. De SMART risicofunctie voor patiënten met vaatlijden is hier speciaal voor ontwikkeld en extern gevalideerd (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/SMART-Risk-Score) (Dorresteijn 2013, Kaasenbrood, 2016). Het kwantificeren van het 10-jaars recidief risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met hartvaatlijden kan nuttig zijn in de communicatie met de patiënt om het belang van leefstijlmaatregelen en behandeling van risicofactoren te benadrukken. Ook kan worden overwogen om de hoogte van het risico op opnieuw hart- en vaatziekten te betrekken bij de beslissing om al dan niet de behandeling van specifieke risicofactoren te intensiveren.

Conclusie
Een schatting van het totale risico op hart- en vaatziekten blijft een essentieel onderdeel van de huidige richtlijnen. De prioriteiten (risicocategorieën) die in dit deel worden gedefinieerd zijn bedoeld voor klinisch gebruik en weerspiegelen het feit dat degenen met het hoogste risico op hart- en vaatziekten de meeste baat hebben bij preventieve maatregelen. Deze aanpak vormt een aanvulling op overheidsmaatregelen om de risicofactoren binnen de maatschappij te verlagen en een gezonde leefstijl te bevorderen. De principes van risicobeoordeling en het definiëren van prioriteiten weerspiegelen een poging om complexe kwesties eenvoudig en toegankelijk te maken. Maar juist die eenvoud maakt ze gevoelig voor kritiek. Ze moeten bovenal worden geïnterpreteerd binnen de gedetailleerde kennis van een arts van zijn/haar patiënt en in het kader van lokale adviezen en omstandigheden.

Aanbevelingen

Ga, vóór het schatten van het risico op hart- en vaatziekten, na of de patiënt sowieso in een van de risicocategorieën valt (tabel 1.1).

Gebruik een risicoscoretabel (zoals de SCORE-tabel (tabel 1.2)) voor de overige personen van 40 jaar tot 70 jaar oud.

Overweeg het gebruik van andere manieren om het risico te schatten bij personen voor wie de SCORE-tabel niet gevalideerd is.

Ga uit van de volgende algemene aanbevelingen afhankelijk van de risicocategorie waartoe een individu behoort:

- **laag tot matig verhoogd risico**: leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze behandeling is in deze risicocategorie zelden aangewezen.
- **hoog risico**: leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie.
- **zeer hoog risico**: leefstijladvies aangewezen, medicamenteuze therapie meestal aangewezen.

Literatuur

Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. JAMA. 2004;292:1462–1468.

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation. 2002;105:310–315.

Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart. 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur H J. 2003;24:987–1003.

Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. Heart. 2012;98: 941–946.

Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur Heart J. 2010;31:2351–2358.

D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743–753.

Dorresteijn JAN, Visseren FLJ, Wassink AMJ, *et al*. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score *Heart* 2013;**99**:866-872.

Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14:161–162.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935–2959.

Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:339–355.

Hippisley-Cox J 3e , Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ 2007;335:136.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ. 2008;336:1475–1482.

Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. Circulation. 2016;8:134(19):1419-1429. Epub 2016 Sep 28. PubMed PMID: 27682883.

Krones T, Keller H, Sonnichsen A, et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. Ann Fam Med. 2008;6:218–227.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.

Stam-Slob MC, Visseren FL, Wouter Jukema J, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. Clin Res Cardiol. 2017;106(1):58-68. doi: 10.1007/s00392-016-1023-8. Epub 2016 Aug 23. PubMed PMID: 27554244; PubMed Central PMCID: PMC5226996.

Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). Heart 2007;93:172–176.

1.3 Andere voorspellers van het risico op hart- en vaatziekten

Uitgangsvraag
Welke risicofactoren, behalve de in de SCORE-tabel opgenomen factoren, zijn van belang bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten en welke aandoeningen hebben een duidelijke invloed op het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
De kerninformatie voor het schatten van het risico op hart- en vaatziekten wordt in module 1.2, Hoe het risico te schatten, benoemd. Niettemin is er soms aanvullende informatie beschikbaar of wordt het verzamelen van aanvullende informatie door sommigen gepropageerd. Deze module bespreekt de meest bekende voorbeelden hiervan en gaat in op de waarde van deze aanvullende risico-informatie. Hierbij is hoofdzakelijk uitgegaan van het criterium van reclassificatie, dat bepalend is voor de vraag of de aanvullende risico-informatie patiënten daadwerkelijk in voldoende mate in een andere risico-categorie kan plaatsen.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Familiaire voorgeschiedenis/(epi)genetica
Familiaire voorgeschiedenis
Familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten is een grove maar eenvoudige maat voor het risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten, die iets zegt over zowel de genetische kenmerken als de gedeelde omgeving van leden van een huishouding (Banerjee, 2012). Een positieve voorgeschiedenis in de familie van overlijden door vroegtijdige hart- en vaatziekten wordt geassocieerd met een verhoogd risico op vroege hart- en vaatziekten en hart- en vaatziekten gedurende het leven (Bachmann, 2012). In de weinige onderzoeken die rapporteerden over de effecten van familiaire voorgeschiedenis en genetische scores op het cardiovasculaire risico, bleek familiaire voorgeschiedenis significant geassocieerd met het voorkomen van hart- en vaatziekten na correctie voor de genetische scores (Tikkanen, 2013; Ripatti, 2010). Of familiaire voorgeschiedenis de incidentie van hart- en vaatziekten beter kan voorspellen dan klassieke risicofactoren van hart- en vaatziekten, is niet duidelijk; hiervoor zijn te weinig gegevens bekend (Sivapalaratnam, 2010; Veronesi, 2014; Yeboah, 2012). Een mogelijke verklaring is gelegen in de verschillende definities die worden gebruikt voor familiaire voorgeschiedenis (Hughes, 2012) en dat klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten de invloed van familiaire voorgeschiedenis deels verklaren.

Een familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten is eenvoudige, goedkope informatie waarnaar altijd gevraagd moet worden bij een risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten. Familiaire voorgeschiedenis kan het risico beïnvloeden en zo

het optimale beleid sturen wanneer het met SCORE berekende risico in de buurt van een drempel ligt die van belang is voor een behandelbeslissing: een positieve familiaire voorgeschiedenis pleit voor meer intensieve interventies, een negatieve voorgeschiedenis vertaalt zich naar minder intensieve behandeling (Sivapalaratnam, 2010).

Premature hart- en vaatziekten kan, enigszins arbitrair, worden gedefinieerd als een fatale of niet-fatale hart- en vaatziekte in een eerstegraads mannelijk familielid van 55 jaar of jonger of een vrouwelijk familielid van 65 jaar of jonger. Uiteraard hangen de implicaties voor het geschatte risico af van de precieze leeftijd waarbij familieleden een hart- of vaatziekte kregen, alsmede hun risicoprofiel. Een belaste familieanamnese zal bijvoorbeeld minder verontrustend zijn indien het familielid in kwestie een zware roker is/was, terwijl de patiënt wiens risico geschat wordt dat nooit heeft gedaan.

Genetische markers

Bij sommige aandoeningen kan genetische screening en voorlichting effectief zijn, zoals bij familiaire hypercholesterolemie (FH) (zie module Screening FH uit de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn). Deze paragraaf richt zich op genetische screening op een hoog risico op hart- en vaatziekten in de algemene bevolking.

Het verband tussen genetische scores en het voorkomen van hart- en vaatziekten is prospectief onderzocht, waarbij werd gecorrigeerd voor de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten. De meeste onderzoeken hebben een significant verband aangetoond, met relatieve risico's variërend van 1,02 tot 1,49 per verhoging in een score-eenheid (Sivapalaratnam, 2010). Uit ongeveer de helft van de onderzoeken bleek dat genetische scores van toegevoegde waarde waren bij het voorspellen van hart- en vaatziekten ten opzichte van de klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten (dat wil zeggen gedefinieerd door de netto reclassificatie index; NRI). De grootste verbeteringen in de NRI werden gezien bij deelnemers met een gemiddeld risico en bij deelnemers met een hoog risico werd geen of slechts een kleine verbetering geobserveerd (Tikkanen, 2013; Ganna, 2013). Een studie schatte dat voor elke 318 personen met een gemiddeld risico die werden gescreend een extra gebeurtenis van ischemische hartziekten zou kunnen worden voorkomen door meting van de genetische score voor ischemische hartziekten, naast de bekende risicofactoren (Ganna, 2013).

Omdat er geen overeenstemming is over de vraag welke genetische markers bekeken moeten worden, hoe de genetische risicoscores moeten worden berekend en er onzekerheden bestaan over hoe voorspellingen op risico op hart- en vaatziekten kunnen worden verbeterd, wordt het gebruik van genetische markers bij het voorspellen van hart- en vaatziekten niet aanbevolen.

Epigenetica

Epigenetica is de studie naar chemische veranderingen in het DNA die de genexpressie beïnvloeden. Methylatie van genen die verband houden met risicofactoren voor hart- en vaatziekten wordt geassocieerd met een veranderingen in het niveau van een aantal risicofactoren voor hart- en vaatziekten (Guay, 2013; Wang, 2013), en een lager DNA-methylatieniveau wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ischemische hartziekten of beroerte (Baccarelli, 2010). Er is echter geen informatie beschikbaar over hoe het toevoegen van epigenetische markers het risico op hart- en vaatziekten beter

zouden kunnen voorspellen dan de klassieke risicofactoren. Epigenetische screening op hart- en vaatziekten wordt daarom niet aangeraden.

Psychosociale risicofactoren
Een lage socio-economische status, gedefinieerd als laag opleidingsniveau, laag inkomen, het hebben van een baan met een lage status of het wonen in een arme woonwijk, betekent een verhoogd risico op ischemische hartziekten; het relatief risico (RR) op mortaliteit door ischemische hartziekten is 1,3 tot 2,0 (Albert, 2006; Alter, 2014).In vergelijking met de Framingham risicoscore, verbeterde door het toevoegen van dergelijke socio-economische factoren de voorspelling van toekomstige hart- en vaatziekten (Woodward, 2007).

Personen die geïsoleerd leven of geen contact hebben met anderen, hebben een verhoogd risico op het ontstaan van ischemische hartziekten en vroegtijdig overlijden hieraan. Gebrek aan een sociaal netwerk verhoogt ook het risico op ischemische hartziekten en verslechterd de prognose ervan (Barth, 2010).

Acute mentale stressoren kunnen triggers zijn voor een acuut coronair syndroom. Tot deze stressoren behoren blootstelling aan natuurrampen, maar ook stressoren in de privésfeer (zoals tegenslagen of andere ernstige levensgebeurtenissen) die leiden tot acute, hevige negatieve emoties (bijvoorbeeld uitbarstingen van woede of verdriet) (Nawrot, 2011). Na het overlijden van een belangrijk persoon is de kans op een acuut myocard infarct gedurende de eerste 24 uur ruim 20 keer zo hoog en neemt in de dagen daarna geleidelijk af (Mostofsky, 2014).

Chronische stress op het werk (dat wil zeggen lange werktijden, veel overuren, grote mentale druk en werkdruk) voorspellen vroegtijdige ischemische hartziekten bij mannen (relatief risico (RR) ~1,2 tot 1,5) Kivimaki (2012). Langdurige stress in het gezinsleven verhoogt ook het risico op ischemische hartziekten (RR ~2,7 tot 4,0) (Eaker, 2007; Kivimaki, 2015).

Klinische depressie en symptomen van depressiviteit voorspellen ischemische hartziekten (RR respectievelijk 1,6 en 1,9) (Spindler, 2005) en verslechteren de prognose ervan (RR respectievelijk 1,6 en 2,4) (Pogosova, 2015; Nawrot, 2011; Spindler, 2005; Orth-Gomer, 2000). Vitale uitputting, die waarschijnlijk wijst op somatische symptomen van depressie, leverde een significante bijdrage aan ischemische hartziekten (populatie attributieve risico's 21,1% bij vrouwen en 27,7% bij mannen). De NRI verbeterde duidelijk (Schnohr, 2015). Paniekaanvallen verhogen ook het risico op ischemische hartziekten (RR 4,2) (Smoller, 2007). Angst is een onafhankelijke risicofactor voor ischemische hartziekten (RR 1,3) (Pogosova, 2015), voor cardiale mortaliteit na een hartinfarct (odds ratio (OR) 1,2) (Roest, 2010a) en voor een cardiale gebeurtenissen (OR 1,7) (Roest, 2010b).

Uit meta-analyses rapporteerde een 1,5 keer zo hoog risico op hart- en vaatziekten, een 1,2 keer zo hoog risico op ischemische hartziekten en een 1,7 keer zo hoog risico op beroerte bij patiënten met schizofrenie (Fan, 2013) en een 1,3 keer zo hoog risico op ischemische hartziekten, zelfs na correctie voor depressie, bij patiënten met posttraumatisch stresssyndroom (Edmondson, 2013).
Vijandigheid is een persoonlijkheidskenmerk, gekenmerkt door wantrouwen en woede en de neiging om agressieve, onaangepaste sociale relaties aan te gaan. Een meta-analyse

bevestigde dat woede en vijandigheid gepaard gaan met een kleine, maar significante verhoging van het risico op hart- en vaatziekten bij zowel gezonde personen als personen met hart- en vaatziekten (RR 1,2) (Chida, 2009). Iemand met een type D ('distressed') persoonlijkheid heeft een blijvende neiging om een breedspectrum van negatieve emoties (negatieve affectiviteit) te ervaren en tot het remmen van zelfexpressie in relatie tot anderen (sociale inhibitie). Van de type D-persoonlijkheid is aangetoond dat deze een slechte prognose heeft bij patiënten met coronaire hartziekte (RR 2,2) (Grande, 2012). Psychosociale risicofactoren clusteren vaak in individuen en groepen. Zowel vrouwen als mannen met een lagere sociaaleconomische status en/of met chronische stress hebben bijvoorbeeld een grotere kans om depressief, vijandig en sociaal geïsoleerd te zijn (Chandola, 2008). Het INTERHEART-onderzoek heeft aangetoond dat een cluster van psychosociale risicofactoren (dat wil zeggen sociale achterstand, stress op het werk of in het gezin en depressie) geassocieerd wordt met een verhoogd risico op acuut myocardinfarct (RR 3,5 voor vrouwen en 2,3 voor mannen). Het risico gebaseerd op demografische ontwikkelingen was 40% bij vrouwen en 25% bij mannen (Yusuf, 2004).

Tot de mechanismen die psychosociale factoren in verband brengen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten behoren een ongezonde leefstijl (vaker roken, ongezond eten en minder lichaamsbeweging (LB)) en slechte naleving van aanbevelingen voor gedragsveranderingen of hart- en vaatziekte medicatie (Albert, 2006; Stringhini, 2010). Daarnaast worden depressie en/of chronische stress geassocieerd met veranderingen in de autonome functie, in de hypothalamus-hypofyse-as en andere endocriene markers die de hemostatische en ontstekingsprocessen, de endotheelfunctie en de myocardfunctie beïnvloeden (Chandola, 2008). Een verhoogd risico bij patiënten met depressie wordt mogelijk ook veroorzaakt door bijwerkingen van tricyclische antidepressiva (Lichtman, 2014).

Een analyse van psychosociale factoren bij patiënten en personen met risicofactoren voor hart- en vaatziekten moet worden overwogen als factor die het risico kan beïnvloeden bij de risicoschatting op hart- en vaatziekten, vooral bij personen met een SCORE-risico die dicht bij een grenswaarde ligt. Daarnaast kunnen psychosociale factoren mogelijke drempels voor veranderingen in leefstijl en medicatietrouw identificeren. In allerlei talen en landen zijn gestandaardiseerde methoden beschikbaar om psychosociale factoren te analyseren (Albus, 2004). Ook kan een voorlopige analyse van psychosociale factoren worden gemaakt tijdens de anamnese door de zorgverlener, zoals getoond in tabel 1.6.

Tabel 1.6 Vragen ter beoordeling psychosociale risicofactoren

Lage sociale conomische status	• Wat is uw opleidingsniveau? • Doet u fysieke arbeid?
Werk – en familiestress	• Heeft u weinig controle over hoe u uw werk moet doen? • Wordt u onderbetaald? • Heeft u ernstige problemen met uw gezinsleden?
Sociale isolatie	• Leeft u alleen? • Heeft u gebrek aan een dicht bijstaand vertrouwd persoon? • Heeft u de laatste tijd een belangrijk familielid of goede vriend verloren?
Depressie	• Voelt zich u neerslachtig en hopeloos? • Heeft u verlies van interesse en levensplezier?
Angst	• Voelt u plotse angst of paniek? • Kunt u regelmatig niet stoppen met zorgen maken of heeft u er geen controle over?
Vijandigheid	• Bent u vaak kwaad over kleine dingen? • Bent u vaak geïrriteerd door het gedrag van andere mensen?

Post-traumatische stress stoornis	• Ben u blootgesteld aan een traumatische gebeurtenis? • Heeft u last van nachtmerries of oncontroleerbare gedachtes?
Andere psychiatrische aandoeningen	• Heeft u last van andere psychiatrische aandoeningen?

Niet meer dan het minimaal vereiste onderwijs en/of een 'ja' bij een of meer onderdelen zijn een indicatie voor een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en kunnen worden gebruikt als factor die het risico op hart- en vaatziekten kan beïnvloeden. Het beleid ten aanzien van psychosociale risicofactoren moet worden aangepakt volgens module 2.1.2.

Ethnische minderheden
Zie module 1.3.5.

Biomarkers
Algemeen gesteld kunnen biomarkers worden ingedeeld in inflammatoire (bijvoorbeeld hoog-sensitief(hs-)CRP, fibrinogeen), trombotische (bijvoorbeeld homocysteïne, lipoproteïne-geassocieerd fosfolipase A2), glucose- en lipide-gerelateerde markers (bijvoorbeeld apolipoproteïnen) en orgaanspecifieke markers (bijvoorbeeld renale, cardiale markers). Deze biomarkers kunnen causaal gerelateerd zijn aan hart- en vaatziekten, dan wel een uiting van (vroege) cardiovasculaire schade zijn. Vanuit het oogpunt van risicostratificatie is dit evenwel niet direct relevant.

Een van de meest onderzochte en besproken biomarkers is hs-CRP. Uit meerdere grote prospectieve onderzoeken komt deze biomarker steeds weer naar voren als een risicofactor die meerdere metabole en laaggradige ontstekingsfactoren verbindt, met een RR die in de buurt komt van de klassieke risicofactoren op HVZ. Het levert echter waarschijnlijk slechts een beperkte toegevoegde bijdrage aan de bestaande methodes voor risicobeoordeling; dat wil zeggen de NRI is beperkt (Kaptoge, 2012).

Uit meta-analyses en systematische reviews blijkt dat de meerderheid van de andere biomarkers de risicoclassificatie niet of beperkt kunnen verbeteren. De mate waarin zij zijn getest op hun vermogen om iets toe te voegen aan risicostratificatie varieert echter aanzienlijk (Gilstrap, 2012; Loannidas, 2012), waarbij er sterke aanwijzingen zijn voor reporting bias (Tzoulaki, 2013).

Als biomarkers ondanks deze aanbevelingen toch worden gebruikt als factoren die het risico kunnen beïnvloeden, is het belangrijk te bedenken dat een ongunstig biomarkerprofiel weliswaar kan duiden op een iets hoger risico, maar ook dat een gunstig profiel op een lager risico duidt dan is berekend. De mate waarin het berekend risico wordt beïnvloed door biomarkers is onbekend, maar de invloed is kleiner dan de (aangepaste) RR's die in de literatuur worden genoemd voor deze biomarkers (Kooter, 2011). Bij het schatten van het cardiovasculaire risico bij individuen, zijn na het meten van additionele biomarkers alleen kleine aanpassingen in het, bv met SCORE, berekende risico gerechtvaardigd. (Wurtz, 2015).

Meting van preklinische vaatschade
Hoewel de meeste gevallen van hart- en vaatziekten kunnen worden verklaard door de klassieke risicofactoren, is er aanzienlijke variatie in de mate van atherosclerose. Er is dus blijvende belangstelling voor het gebruik van niet-invasieve beeldtechnieken ter verbetering van de risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten. Bij personen bij wie het

berekend risico op hart- en vaatziekten op basis van de belangrijkste, klassieke risicofactoren op de grens van de grenswaarden ligt, kunnen sommige beeldtechnieken worden overwogen als factor die het risico beïnvloedt om zo een betere risicovoorspelling en besluitvorming mogelijk te maken.

Coronair-arterieel-calcium
Zie module 1.3.1.

Echo van de halsslagader
Bevolkingsonderzoeken hebben correlaties aangetoond tussen de mate van artherosclerose in een arterieel gebied en de betrokkenheid van andere arteriën (O'Leary, 1999). Vroege opsporing van vaatlijden in ogenschijnlijk gezonde personen heeft zich daarom gericht op de perifere vaten, in het bijzonder op de halsslagader. Een risicobeoordeling op basis van een echo van de halsslagader is gebaseerd op een meting van de intima-media dikte (IMT) en de aanwezigheid en kenmerken van plaques.

De IMT is niet alleen een graadmeter voor atherosclerose in het beginstadium maar ook voor hypertrofie/hyperplasie van glad spierweefsel. Het risico op hart- en vaatziekten neemt geleidelijk toe naarmate de IMT toeneemt (O'Leary, 1999) en een waarde >0,9 mm wordt als abnormaal beschouwd. Het risico op beroerte door IMT is niet-lineair, waarbij het gevaar sneller toeneemt bij een lagere IMT dan bij een hogere IMT. Het risico op cardiale gebeurtenissen door IMT is eveneens niet-lineair (Chambless, 1997). De IMT van de halsslagader is een onafhankelijke voorspeller van hart- en vaatziekten maar lijkt een grotere voorspellende waarde te hebben bij vrouwen dan bij mannen.

Nadelen van de IMT meting zijn hetgebrek aan standaardisatie bij de definitie en meting van IMT, de sterke variabiliteit en de lage intra-individuele reproduceerbaarheid. Een recente meta-analyse kon geen toegevoegde waarde van IMT aantonen vergeleken met de Framingham Risicoscore bij het voorspellen van toekomstige hart- en vaatziekten (de NRI was dus te gering), zelfs niet in de groep met een gemiddeld risico (Den Ruijter, 2012). Het systematisch gebruik van halsslagader-IMT-echo om de risicobeoordeling te verbeteren wordt daarom niet aangeraden.

Een plaque wordt meestal gedefinieerd als de aanwezigheid van een focale verdikking van de wand die ten minste 50% meer is dan de omringende vaatwand of als een focaal gebied met een IMT van ≥1,5 mm dat uitsteekt in het lumen (Stein, 2008). Plaques kunnen worden gekenmerkt door hun aantal, omvang, onregelmatigheid of echodensiteit (echolucent versus gecalcificeerd). Plaques worden geassocieerd met zowel coronaire als cerebrovasculaire gebeurtenissen en echolucente plaques vergroten de kans op ischemische cerebrovasculaire gebeurtenissen (in tegenstelling tot gecalcificeerde plaques) (Chambless, 1997). Meerdere onderzoeken benadrukken dat metingen waarbij ook gekeken wordt naar het aantal en de dikte van plaques en niet IMT alleen, van meerwaarde zijn bij het voorspellen van hart- en vaatziekten. Aangezien er geen formele reclassificatie-analyses zijn gedaan, wordt plaquebeoordeling in de halsslagader door middel van echografie niet aangeraden als factor die het risico kan beïnvloeden bij risicoschatting op hart- en vaatziekten.

Ecg
Zie module 1.3.3.

Enkel-armindex
Zie module 1.3.4.

Echocardiografie
Echocardiografie is gevoeliger dan elektrocardiografie bij het diagnosticeren van linkerventrikelhypertrofie (LVH) en het kwantificeert heel nauwkeurig de massa van de linkerventrikel (LV) en de geometrische LVH-patronen. Hartafwijkingen die door echocardiografie kunnen worden aangetoond hebben een aanvullende voorspellende waarde (Taylor, 2007; Muiesan, 2004). Omdat er geen overtuigend bewijs bestaat dat echocardiografie de reclassificatie van risico op hart- en vaatziekten verbetert, en vanwege de logistieke problemen die het met zich meebrengt, wordt dit beeldvormingsmiddel niet aangeraden om de risicoschatting op hart- en vaatziekten te verbeteren.

Aandoeningen met effect op het risico op hart- en vaatziekten
Diabetes mellitus
Bij de diagnose diabetes mellitus of bij degenen die nog maar kort bekend zijn met de ziekte, is het cardiovasculair risico van personen met diabetes mellitus niet vergelijkbaar met dat van patiënten met ischemische hartziekten (Evans, 2002; Wannamethee, 2011). Een aantal diabetespatiënten <50 jaar heeft zelfs een laag 10-jarig risico op hart- en vaatziekten omdat ze een normale bloeddruk en lipidenspiegels hebben en niet roken. Het risiconiveau begint het risicoprofiel van ischemische hartziekten te benaderen na ongeveer tien jaar diabetes mellitus of bij personen met eindorgaanschade, zoals proteïnurie of een afnemende eGFR (Constantino, 2013; Wannamethee, 2011; Tonelli, 2012). Ook diabetische retinopathie gaat gepaard met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten; bij diabetische neuropathie is minder bekend. Bij personen met diabetes mellitus met bestaande ischemische hartziekten is het vasculair risico ruim hoger dan voor patiënten met ischemische hartziekten zonder diabetes mellitus; zij hebben een aanzienlijk slechtere levensverwachting (Di Angelantonio, 2015).

Diabetes type 1 gaat, vooral bij slechte glycemische controle, eveneens gepaard met een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekte, vermoedelijk doordat de blootstelling aan hyperglycemie vaak al van jongs af aan aanwezig is (Lind, 2014). In de context van risicoschatting is besloten geen onderscheid te maken tussen beide vormen van diabetes mellitus.
Hoewel er diabetes-specifieke methodes zijn ontwikkeld om het risico te berekenen, zijn deze minder goed gevalideerd dan bijvoorbeeld SCORE. SCORE kan echter niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus omdat deze patiënten niet werden opgenomen in de database waar de SCORE-tabellen op zijn gebaseerd. Om die reden, en omdat deze richtlijn gebruiksvriendelijk tracht te zijn, worden de meeste patiënten met diabetes mellitus 'automatisch' geclassificeerd als hoog risico of zeer hoog risico, zoals aangegeven in tabel 1.1. Om het risico op hart- en vaatziekten te kunnen bespreken met patiënten met diabetes mellitus, zouden zorgprofessionals een diabetes-specifieke risicocalculator kunnen gebruiken zoals de ADVANCE risk engine (Woodward, 2016).
In de verschillende modules van deze richtlijn worden niet alle aspecten die van belang zijn bij het behandelen van patiënten met diabetes mellitus besproken. Onderwerpen die wel worden besproken, zijn het schatten van de risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes (in deze module) en het behandelen van belangrijke cardiovasculaire

risicofactoren (zoals bloeddruk en LDL-cholesterol) bij diabetes. De glucoseverlagende therapie bij diabetes wordt niet in deze richtlijn besproken. Daarvoor verwijzen we naar de NHG standaard diabetes mellitus en de richtlijn diabetes type 2 in de tweede lijn. Overigens zijn er verschillen tussen deze twee diabetesrichtlijnen, met name in de positie van nieuwe middelen zoals de SGLT2 (natriumglucose-cotransporter 2)-remmers empagliflozine en canagliflozine. Superioriteit van deze middelen ten aanzien van preventie van hart- en vaatziekten bij patiënten met een zeer verhoogd risico op hart- en vaatziekten (zoals na een doorgemaakt hartinfarct) wordt gesuggereerd door recent onderzoek (Zheng, 2018), maar is onder experts nog onderwerp van discussie.

Chronische nierschade

Hypertensie, dyslipidemie en diabetes mellitus komen veel voor bij patiënten met chronische nierschade (CNS). Ontstekingsmediatoren en verkalking bevorderende stoffen veroorzaken vaatschade en kunnen verklaren waarom CNS de kans op hart- en vaatziekten vergroot, ook na correctie voor klassieke risicofactoren (Schiffrin, 2007). Bovendien veroorzaken uremische toxines, inflammatoire mediatoren en promotors van calcificatie vasculaire schade (Schiffrin, 2007; Gansevoort, 2013). Een afnemende geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) is een belangrijk teken van een geleidelijk toenemend risico op hart- en vaatziekten gerelateerde mortaliteit, beginnend bij <60 ml/min/1,73 m2 en geleidelijk oplopend tot een ongeveer drievoudig risico bij patiënten met waarden van 15 ml/min/1,73 m2. Eindstadium nierziekte is geassocieerd met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Onafhankelijk van eGFR is verhoogde uitscheiding van albumine in de urine ook geassocieerd met het risico op hart- en vaatziekten mortaliteit; het RR is ≈2,5 bij personen met een ernstig verhoogde albuminurie (albumine/creatinine-verhouding > 30 mg/mmol) (Matsushita, 2010). Deze bevindingen zijn vergelijkbaar bij personen met diabetes mellitus (Fox, 2012) en bij patiënten met hypertensie (Mahmoodi, 2012). Een onderzoek dat beoordeelt of de nauwkeurigheid van risicostratificatie voor hart- en vaatziekten verbetert bij het gebruik van informatie over CNS naast klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten, toonde aan dat het onderscheidend vermogen significant verbeterde met de toevoeging van eGFR en albuminurie niveaus (Matsushita, 2015).De nieuwe internationale definitie en classificatie van CNS stratificeert patiënten met CNS volgens drie globale risicogroepen afhankelijk van eGFR en albuminuriestatus (KDIGO, 2013). Het gebruik van de nieuwe glomerulaire filtratiemarker cystatine C in plaats van creatinine om eGFR te schatten kan leiden tot een nog betere voorspelling van hart- en vaatziekten (Shlipak, 2013). De kosten in van het bepalen van cystatine C zijn echter nog te hoog om haalbaar te zijn in de klinische praktijk. Op basis van het beschikbare wetenschappelijk bewijs heeft de werkgroep besloten om CNS-patiënten in te delen in drie klassen op basis van het risico op hart- en vaatziekten (zie tabel 1.1).

Patiënten die zijn behandeld voor kanker

Overlevenden van kanker vormen een groeiende populatie; de meeste van deze patiënten hebben chemotherapie en/of radiotherapie ondergaan. Chemotherapie induceert een rechtstreeks ischemisch effect op de vaten. Het kan bovendien risicofactoren zoals hypertensie vergroten en atherosclerose versnellen, vooral bij oudere patiënten. Deze gevolgen kunnen jaren na de behandeling optreden en zijn afhankelijk van de gebruikte chemotherapie onomkeerbaar of deels omkeerbaar (Chen, 2012).

Cardiotoxiciteit als gevolg van radiotherapie van de borstkas kan leiden tot micro- en macrovasculaire schade. Het kan atherosclerose versnellen, maar dit kan vele jaren na de eerste blootstelling optreden (Darby, 2003; Smith, 2008; Fajardo, 1999; van der Pal, 2012; Hooning, 2007, Yeh, 2014; Jensen, 2002). Meerdere factoren beïnvloeden de latentie en ernst van cardiotoxiciteit door radiotherapie, zoals de dosis (totaal per fractie), het hartvolume dat bestraald werd, gelijktijdige toediening van andere cardiotoxische geneesmiddelen en patiëntfactoren (jongere leeftijd, klassieke risicofactoren, voorgeschiedenis hartziekten) (Darby, 2013).

De eerste stap bij het identificeren van een groter risico op cardiotoxiteit bestaat uit een zorgvuldige baseline-analyse van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Huisartsen, cardiologen en oncologen moeten samenwerken om optimale nazorg te bieden, ook met betrekking tot (risicofactoren voor) hart- en vaatziekten. Positief, op de gezondheid gericht gedrag, waaronder gezonde voeding, stoppen met roken, regelmatig bewegen en gezond gewicht, moet sterk worden benadrukt. Vooral aerobe training wordt gezien als een veelbelovende niet-farmacologische strategie om door chemotherapie veroorzaakte cardiotoxiciteit te voorkomen en/of te behandelen (Mishra, 2012).

Tekenen of symptomen van cardiale disfunctie moeten voorafgaand aan en periodiek gedurende de behandeling worden gecontroleerd zodat zelfs asymptomatische abnormaliteiten bij patiënten die mogelijk cardiotoxische chemotherapie ondergaan vroegtijdig worden opgemerkt en de aanbevelingen uit de richtlijnen voor hartfalen moeten waar nodig worden opgevolgd (McMurray, 2012). Een evaluatie van de LV-functie voorafgaande aan de behandeling is vereist (Plana, 2014).

Bij een daling van de LV-functie tijdens of na chemotherapie moet het gebruik van cardiotoxische middelen indien mogelijk worden vermeden of vertraagd tot na overleg met het oncologieteam. Om de cardiotoxiciteit door chemotherapie type I te verminderen is een groot aantal profylaxebehandelingen, waaronder β-blokkers, angiotensineconverterend enzymremmers (ACE-remmers), dexrazoxaan en statines, getest en dit is beschreven in een recente meta-analyse (Kalam, 2013). Hierbij werd benadrukt dat vroegtijdige preventieve behandeling vereist is voor een maximaal effect (Plana, 2014; Curigliano, 2012; Cardinale, 2010; Felker, 2000).

<u>Auto-immuunziekten</u>

Er is inmiddels duidelijk bewijs dat ernstige ontstekingen tot vaatziekten kunnen leiden (Sattar, 2003). Systemische inflammatie lijkt het risico op hart- en vaatziekten direct en indirect te versterken (Sattar, 2003). Eerdere, kleinere onderzoeken gaven al aanwijzingen dat RA het risico op hart- en vaatziekten meer verhoogt dan andere risicomarkers, maar de recente analyse van de nationale QRESEARCH-database met 2,3 miljoen personen vormt hiervoor het best beschikbare bewijs (Hippisley-Cox, 2008). Dit bewijs is nu opgenomen in enkele nationale risicoscores (Board JBS, 2014) en Europese richtlijnen (Peters, 2010).

Het bewijs voor psoriasis is minder sterk maar een recent artikel toont ruwweg vergelijkbare risico's op hart- en vaatziekten bij RA en bij vroege ernstige psoriasis aan (Ogdie, 2015). Robuuste gegevens voor onafhankelijk verhoogde risico's op hart- en vaatziekten bij andere auto-immuunziekten ontbreken meestal. Vandaar dat een klinisch oordeel van geval tot geval moet worden toegepast. Er zijn aanwijzingen uit post-hoc-

analyse van gerandomiseerde studies die een verlaging van het risico op hart- en vaatziekten bij auto-immuunziekten met statines ondersteunen (Semb, 2012). Tenslotte verdienen bij alle auto-immuunziekten geneesmiddeleninteracties van ontstekingsremmende en immunosuppressieve geneesmiddelen met, bijvoorbeeld, statines, plaatjesaggregatieremmers en antihypertensiva de aandacht.

Voor meer informatie over reumatoïde artritis en artritis psoriatica, ziekte van Bechterew (ankyloserende spondylitis) of IBD wordt naar de desbetreffende modules verwezen.

Obstructief slaapapneu

OSA wordt gekenmerkt door terugkerend gedeeltelijke of volledige afsluiting van de bovenste luchtweg tijdens de slaap. Ongeveer 9% van de volwassen vrouwen en 24% van de volwassen mannen wordt hierdoor getroffen; het wordt geassocieerd met een RR van 1,7 op morbiditeit en mortaliteit door hart- en vaatziekten (Gonzaga, 2015). Men vermoedt dat herhaaldelijke uitbarstingen van sympathische activiteit, verhoging van de bloeddruk en oxidatieve stress door pijn en episodische hypoxemie door verhoogde spiegels van ontstekingsmediatoren leiden tot endotheeldisfunctie en artherosclerose (Gonzaga, 2015). Er kan worden gescreend op OSA met behulp van verschillende vragenlijsten, zoals STOP-Bang, P-SAP, Berlijn en de ASA-checklist, en slaperigheid gedurende de dag kan worden geanalyseerd met de Epworth Sleepiness Scale en oximetrie gedurende de nacht (Johns, 1991). Een definitieve diagnose vereist een slaaponderzoek en beoordeling door slaapdeskundige.

Vrouwspecifieke aandoeningen

Specifieke aandoeningen die alleen voor kunnen komen bij vrouwen en die van invloed kunnen zijn op het risico op hart- en vaatziekten kunnen worden uitgesplitst in obstetrische en niet-obstetrische aandoeningen.

Obstetrische aandoeningen

Pre-eclampsie (gedefinieerd als zwangerschap gerelateerde hypertensie in combinatie met proteïnurie) komt voor bij 1 tot 2% van alle zwangerschappen. Onderzoeken wijzen uit dat pre-eclampsie gepaard gaat met een stijging van het risico op hart- en vaatziekten met een factor 1,5 tot 2,5 (Lykke, 2009; Skjaerven, 2012). Het risico is mogelijk nog beduidend hoger bij vroege pre-eclampsie (relatief risico 3 tot 9 (Wang, 2011; Skjaerven, 2012; Mongraw, 2010; Irgens, 2001)). Het relatieve risico op ontwikkeling van hoge bloeddruk is 3 tot 4 (Wilson, 2003; Drost, 2010) en het risico op diabetes mellitus is met ongeveer een factor 2 verhoogd (Lykke, 2009; Engeland, 2011). Omdat de meeste onderzoeken het verhoogde risico voor toekomstige hart- en vaatziekten niet corrigeerden voor het optreden van klassieke risicofactoren, kan niet met zekerheid worden vastgesteld of het verhoogde risico op hart- en vaatziekten na pre-eclampsie onafhankelijk van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten optreedt. Omdat de risicofactoren meer voorkomen in deze groep zijn er goede redenen om deze vrouwen te screenen op hypertensie en diabetes mellitus.

Zwangerschap gerelateerde hypertensie komt voor bij 10 tot 15% van alle zwangerschappen. Het geassocieerde risico op latere hart- en vaatziekten is lager dan bij pre-eclampsie, maar is nog altijd verhoogd (RR 1,9 tot 2,5) (Lykke, 2010). Het risico op blijvende of toekomstige hypertensie is eveneens verhoogd (RR variëren enorm, van 2,0 tot 7,2 of zelfs hoger) (Wilson, 2003; Marin, 2000). Ook hier was echter sprake van

onvoldoende correctie voor klassieke risicofactoren. Deze vrouwen hebben mogelijk ook een verhoogd risico op diabetes mellitus op latere leeftijd, maar exacte schattingen zijn niet beschikbaar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat herhaalde miskramen verband houden met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

Zwangerschapsdiabetes duidt op een sterk verhoogd risico op toekomstige diabetes mellitus, met een 10 keer verhoogd risico op het ontstaan van diabetes mellitus in de 5 jaar na de zwangerschap (Bellamy, 2009).

Niet-obstetrische aandoeningen

Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS) treft ~5% van alle vrouwen in hun vruchtbare jaren. PCOS wordt geassocieerd met een verhoogd risico op toekomstige hart- en vaatziekten, maar grotere onderzoeken hebben tegenstrijdige conclusies opgeleverd (Morgan, 2012; Shaw, 2008). Het risico op hypertensie is mogelijk iets verhoogd, maar ook hier spreken de gegevens elkaar tegen (Shaw, 2008). PCOS lijkt wel verband te houden met een hoger risico op het ontstaan van diabetes mellitus (RR 2 tot 4) (Morgan, 2012; Moran, 2010), wat erop wijst dat periodieke screening op diabetes mellitus aangewezen is.

Vroegtijdige menopauze, beter gedefinieerd als primaire ovariële insufficiëntie, treedt op bij ongeveer 1% van vrouwen ≤40 jaar Er zijn aanwijzingen dat het is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (RR ~1,5) (Hong, 2007), maar er zijn weinig onderzoeken beschikbaar. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over een mogelijk verhoogd risico op hypertensie of diabetes mellitus.

Aanbevelingen

Bepaal of er een belaste familieanamnese is voor premature hart- en vaatziekten als onderdeel van het risicoprofiel. Premature hart- en vaatziekten wordt gedefinieerd als een fatale of niet-fatale hart- en vaatziekte in een eerstegraads mannelijk familielid van 55 jaar of jonger of een vrouwelijk familielid van 65 jaar of jonger.

Overweeg het bepalen van psychosociale risicofactoren tijdens een consult bijvoorbeeld door middel van gestandaardiseerde vragenlijsten, om bij twijfel over het risico op hart- en vaatziekten het risico aan te. Zie module 2.1.2 voor meer informatie over de risicofactoren en vragenlijsten

Overweeg een risicoprofiel op te stellen bij patiënten die worden of zijn behandeld voor kanker.

Overweeg een risicoprofiel op te stellen bij patiënten met OSA.

Overweeg periodieke screening op hoge bloeddruk en diabetes bij vrouwen met in de voorgeschiedenis (pre)-eclampsie en/of zwangerschapshypertensie.

Overweeg periodieke screening op diabetes mellitus bij vrouwen met in de voorgeschiedenis polycysteus ovariumsyndroom of zwangerschapsdiabetes.

Zie af van genetische testen bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten.

Bepaal geen biomarkers in het bloed of urine om het risico op hart- en vaatziekten beter te kunnen schatten.

Verricht geen echografisch onderzoek van de halsslagader om het risico op hart- en vaatziekten beter te kunnen schatten.

Verricht geen echocardiografisch onderzoek om het risico op hart- en vaatziekten beter te kunnen schatten.

Literatuur

Albert MA, Glynn RJ, Buring J, et al. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. Circulation 2006;114:2619–2626.

Alter DA, Franklin B, Ko DT, et al. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. PLoS One. 2014;8:e65130.

Baccarelli A, Wright R, Bollati V, et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. Epidemiology. 2010;21:819–828.

Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, et al. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. Circulation 2012;125:3092–3098.

Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. Int J Clin Pract. 2012;66:536–543.

Barth J, Schneider S, von Kanel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Psychosom Med. 2010;72:229–238.

Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373: 1773–1779.

Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.

Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, et al. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. Circulation 2011;124:2839–2846.

Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol. 2010;55:213–220.

Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987 to 1993. Am J Epidemiol. 1997;146:483–494.

Chandola T, Britton A, Brunner E, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? Eur Heart J. 2008;29:640–648.

Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2504–2512.

Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. J Am Coll Cardiol. 2009;53:936–946.

Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in youngonset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36:3863–3869.

Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncology. 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166.

Darby S, McGale P, Peto R, et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. BMJ. 2003;326:256–257.

Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013;368:987–998.

Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. JAMA. 2012;308:796–803.

Di Angelantonio E, Kaptoge S,Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA. 2015;314:52–60.

Drost JT, Maas AH, van Eyck J, et al. Preeclampsia as a female-specific risk factor for chronic hypertension. Maturitas. 2010;67(4):321-6.
Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. Psychosom Med. 2007;69:509–513.
Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. Am Heart J. 2013;166:806–814.
Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. Eur J Epidemiol. 2011;26:157–163.
Evans JM,Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ. 2002;324:939–942.
Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small versus large blood vessels? Cardiovasc Radiat Med. 1999;1:108–110.
Fan Z, Wu Y, Shen J, et al. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. J Psychiatr Res. 2013;47: 1549–1556.
Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000;342:1077–1084.
Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2013;33:2267–2272.
Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382:339-52.
Gilstrap LG,Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. Clin Chem. 2012;58:72–82.
Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. J Hum Hypertens. 2015;29: 705–712.
Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Ann Behav Med. 2012;43:299–310.
Guay SP, Brisson D, Lamarche B, et al. DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability. Atherosclerosis. 2013;228: 413–420.
Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England andWales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ. 2008;336:1475–1482.
Hong JS, Yi SW, Kang HC, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. Maturitas. 2007;56:411–419.
Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Instit. 2007;99:365–375.
Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, et al. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. PLoS One. 2012;7:e40922.
Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. Circ Res. 2012;110:658–662.
Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, et al. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: Population based cohort study. BMJ. 2001;323:1213-1217.
Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. Ann Oncology. 2002;13:699–709.
Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness.
Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med. 2012;367:1310–1320.
KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.
Kivimaki M, Nyberg ST, Batty GD, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2012;380:1491–1497.
Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. Lancet. 2015;386:1739–1746.
Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, et al. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. Circulation 2011;124:741–745.
Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014;129: 1350–1369.
Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2014;371:1972–1982.
Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. Hypertension. 2009;53:944–51

Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, et al. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. BJOG. 2010;117:274–281.

Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T et al for the CKD Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. Lancet. 2012;380:1649-61.

Marin R, Gorostidi M, Portal CG, et al. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. Hypertens Pregnancy. 2000;19:199–209.

Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:514–525.

Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA. 2012;307:1941–51.

Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate albuminuria with all-cause cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375:2073–2081.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787–1847.

Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD008465.

Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: Prospective evidence from the child health and development studies cohort. Hypertension. 2010;56:166-171.

Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. Eur Urol. 2006;50:721–731.

Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16:347–363.

Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, et al. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97: 3251–3260.

Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35: 1404–1410.

Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension. 2004;43:731–738.

Nawrot TS, Perez L, Kunzli N, et al. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. Lancet. 2011;377: 732–740.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999;340:14–22.

Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74:326–332.

Orth-Gomer K,Wamala SP, Horsten M, et al. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. JAMA. 2000;284:3008–3014.

van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. J Clin Oncol. 2012;30:1429–1437.

Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69:325–331.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.

Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15:1063–1093.

Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:1290–1306.

Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010a;56:38–46.

Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. Psychosom Med. 2010b;72:563–569.
Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2003;108:2957–63.
Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation 2007;116:85–97.
Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, et al. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. Eur Heart J. 2015;36:1385–1393.
Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. Arthritis Rheum. 2012;64:2836–2846.
Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsoredWomen's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1276–1284.
Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. N Engl J Med 2013;369:932–943
Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: Prospective, population based cohort study. BMJ 2012;345:e7677.
Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:1153–1160.
Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. Heart. 2010;96:1985–1989.
Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. J Clin Oncol. 2008;26: 5119–5125.
Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). Circulation. 2008;118:1080–1111.
Spindler H, Pedersen SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. Psychosom Med. 2005;67:715–723.
Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:93–111; quiz 189–190.
Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. JAMA. 2010;303:1159–1166.
Taylor HA, Penman AD, Han H, et al. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study). Am J Cardiol. 2007;99:1413 – 1420.
Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:2261–2266.
Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet. 2012; 380:807–814.
Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, et. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. JAMA Intern Med. 2013;173:664–671.
Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, et al. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. Prev Med. 2014;64:75–80.
Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J. 2013a;34:2034–2046.
Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013b;6:99–109.
Wang X, Falkner B, Zhu H, et al. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males. PLoS One. 2013;8:e53938.
Wang IK, Chang SN, Liao CC, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in asian women: A retrospective cohort study. Stroke. 2011;42:716-721.
Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. Arch Intern Med. 2011;171:404–410.

Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ. 2003;326:845.

Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). Heart. 2007;93:172–176.

Woodward M, Hirakawa Y, Kengne AP, et al. ADVANCE Collaborative Group. Prediction of 10-year vascular risk in patients with diabetes: the AD-ON risk score. Diabetes Obes Metab. 2016;18(3):289-94.

Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. Circulation 2015;131:774–85.

Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012;308:788–795.

Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. Ann Intern Med. 2014;160:661–671.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:9

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 Apr 17;319(15):1580-1591.

1.3.1 Coronaire-arteriële-calcium score

Uitgangsvraag
Wat is de toegevoegde waarde van een coronaire arteriële calcium (CAC)-score bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
Hoewel de meeste gevallen van hart- en vaatziekten kunnen worden verklaard door de klassieke risicofactoren, is er aanzienlijke variatie in de mate van atherosclerose bij de aanwezigheid van dezelfde mate van risicofactoren. Er is dus blijvende belangstelling voor het gebruik van niet-invasieve beeldtechnieken ter verbetering van de risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten. Bij personen bij wie het berekend risico op hart- en vaatziekten op basis van de belangrijkste, klassieke risicofactoren op de grens van de grenswaarden ligt, kunnen beeldtechnieken zoals coronary-artery-calcium scoring door middel van elektronenbundels of multislice-CT, worden overwogen als aanvullende diagnostiek voor een betere risicovoorspelling en besluitvorming mogelijk te maken. Factoren die het risico beïnvloeden met een bekend herclassificatievermogen (bijvoorbeeld door de Net Reclassification Index) worden mogelijk geschikt geacht voor klinisch gebruik.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

> Leidt toevoeging van de uitslag van een coronary artery calcium bepaling (CAC-score) aan het predictiemodel op basis van alleen klassieke risicofactoren tot een betere risicoschatting bij personen zonder hart- en vaatziekten, afgemeten aan klinisch significante reclassificatie (Net Reclassification Index), voor wat betreft hun (10-jaars) mortaliteit- en morbiditeit aan hart- en vaatziekten?

P: personen zonder hart- en vaatziekten;
I: risicopredictie op basis van klassieke risicofactoren plus CAC-score;
C: risicopredictie op basis van alleen klassieke risicofactoren;
O: hart- en vaatziekten morbiditeit, hart- en vaatziekten mortaliteit, reclassificatie uitgedrukt in Net Reclassification Index (NRI).

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte zowel hart- en vaatziekten morbiditeit/mortaliteit als reclassificatie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde de genoemde uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde een NRI van 10% voor upward of downward reclassifcatie als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database Medline is met relevante zoektermen gezocht; de zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 257 treffers op met zoekfilter systematische reviews/meta-analyses (SR/MA). Studies werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geselecteerd op grond van de volgende

selectiecriterium: relevantie voor de uitgangsvraag. Conflicten werden via onderlinge discussie opgelost. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 57 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 55 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording, SR/MA), en 2 studies definitief geselecteerd. Vervolgens werd vanaf de zoekdatum van de laatste systematische review (31 december 2014) gezocht naar nieuw verschenen originele onderzoeken. Op basis van titel en abstract werden daarvan in eerste instantie 13 studies geselecteerd, waarvan na raadpleging van de volledige tekst er 2 werden geïncludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording, origineel onderzoek).

Twee onderzoeken (SR) zijn opgenomen in de literatuuranalyse; de 2 aanvullende cohortstudies worden daarnaast globaal besproken. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de SR zijn opgenomen in de evidence-tabel.

Samenvatting literatuur

Peters deed in 2012 een systematische review naar de toegevoegde waarde voor cardiovasculaire risicostratificatie van afbeeldingstechnieken van subklinische atherosclerose, waaronder ook de coronary artery calcium (CAC) score. Gelet op de uitgangsvraag worden hier alleen de relevante studies in deze SR besproken, dat wil zeggen degenen waarin een overall (dat wil zeggen over het gehele spectrum van gecalculeerde risico's op basis van alleen klassieke risicofactoren) NRI wordt gegeven. De 4 studies die een NRI berekenden betreffen 3 cohortstudies in respectievelijk de Verenigde Staten, Duitsland en Nederland. Uitkomstmaat in deze 3 cohorten was steeds fatale en niet-fatale coronaire hartziekten. De vierde studie is een sub studie in het Duitse cohort bij personen zonder indicatie voor statinebehandeling, dat wil zeggen laag-intermediair risico. Hier waren 'fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten' de primaire uitkomstmaat.

Paixao voegde in 2015 een vierde cohortstudie toe aan bovenstaande 3 cohorten: de Dallas Heart Study (DHZ). Tegelijk deden zij een SR en meta-analyse van de overall NRI's van deze 4 cohorten. Alleen de Dallas Heart Study is meegenomen in de beoordeling, de review is hetzelfde als deze van Peters.

In aanvulling op laatstgenoemde SR rapporteerde Baber (2015) de resultaten, inclusief coNRI, van The BioImage Study in n=5808 asymptomatische patiënten in de Verenigde Staten. Hoffmann (2016) deed hetzelfde in het Framingham Heart Study cohort van n=3486. Dit brengt het totale aantal cohortstudies die voldoen aan de zoekvraag op zes, met een totale populatie van n=22653.

Resultaten

Peters

De overall NRI in de Multi-Etnic Study of Atherosclerosis (MESA) was 25% (95% BI; 16 tot 34%), in de Heinz-Nixdorf-Recall (HNR) studie 20% (95% BI 7 tot 33%) (bij categoriegrens voor intermediair risico van 6 tot 20%) en in de Rotterdam studie 14% (95% BI; 4 tot 24%).

Paixao

De overall NRI in de Dallas Heart Study bedroeg 21% (95% BI; 4 tot 38%).

Baber
De coNRI in The BioImage Study door toevoeging van de CAC-score aan de Framingham Risk Score was 25% (95% BI; 12 tot 35%) voor het primaire gecombineerde eindpunt 'MACE' (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of ischemisch CVA). De categorische overall NRI kwam uit op 19% (95% BI; niet vermeld).

Hoffmann
De coNRI in de Framingham Heart Study door toevoeging van de CAC-score aan de Framingham Risk Score was 32% (95% BI; 11 tot 53%) voor het primaire gecombineerde eindpunt 'major CHD' (coronaire hartziekte-sterfte of myocardinfarct). De caNRI voor dit eindpunt kwam uit op 22% (95% BI; 1 tot 42%). Voor het eindpunt 'major CVD' (major CHD of ischemisch CVA) was de coNRI 25% (95% B;I 8 tot 41%) en de caNRI 20% (95% BI; 3 tot 37%).

Bewijskracht van de literatuur
Voor deze prognostische studies werd uitgegaan van in beginsel hoge kwaliteit van observationele studies. De bewijskracht voor de uitkomstmaat NRI is met 1 niveau verlaagd in verband met beperkingen in de onderzoeksopzet van de SR van Peters (AMSTAR 8/11). De resultaten van de SR en aanvullende cohortstudies zijn voldoende consistent, homogeen, extrapoleerbaar en precies.

Conclusie

Redelijk GRADE	Het toevoegen van een coronary artery calcium (CAC) score aan een risicopredictiemodel voor hart- en vaatziekten op basis van alleen klassieke risicofactoren leidt waarschijnlijk tot klinische significante reclassificatie van de populatie naar een hogere of lagere risicocategorie. *Bronnen (Paixao, 2015; Peters, 2012; Baber, 2015; Hoffmann, 2016)*

Overwegingen
Coronair-arterieel-calcium (CAC) wordt onderzocht met behulp van elektronenbundels of multislice CT. Calcificaties wijzen op subklinische coronaire atherosclerose in het late stadium (Tinana, 2002). Atherosclerotische kransslagaderen vertonen niet altijd calcificaties. De mate van calcificatie is gecorreleerd aan de totale coronaire plaquelast (Tinana, 2002). CAC is geen indicator voor de (in)stabiliteit van een atherosclerotische plaque (Burke, 2002). Bij patiënten met ACS, is de mate van CAC meer uitgesproken dan bij patiënten zonder ischemische hartklachten (Schmermund, 2001).

De kwantificatie van CAC-scoring is tamelijk consistent voor alle onderzoeken. De meeste onderzoeken gebruiken de Agatston-score (Silber, 2002). De waarde van de score kan verder worden vergroot wanneer rekening wordt gehouden met de distributie naar leeftijd en geslacht binnen de percentielen. Een CAC-score ≥300 Agatstoneenheden of ≥75e percentiel voor leeftijd, geslacht en etniciteit wordt beschouwd als een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

Van CAC is aangetoond dat het een zeer hoge negatieve voorspellende waarde voor ischemische hartziekten heeft, want een Agatstonscore van 0 heeft een negatieve voorspellende waarde van bijna 100% voor het uitsluiten van significante coronaire

vernauwing (Haberl, 2001). Door de CAC erbij te betrekken kan de risicoschatting voor hart- en vaatziekten worden verbeterd, in aanvulling op de klassieke risicofactoren (Hadamitzky, 2009). De CAC-score kan dus worden meegewogen bij personen met een berekend SCORE-risico rond een drempelwaarde van 5% of 10% (Van Werkhoven, 2009; Peters, 2012).

Bij een hoge CAC-score, een score die significant hoger is dan op basis van leeftijd en geslacht verwacht kan worden, wordt het risico op hart- en vaatziekten een categorie hoger dan volgens de SCORE-risicoschatting was bepaald. Bij een lage CAC-score, een score die significant lager is dan op basis van leeftijd en geslacht verwacht kan worden, wordt het risico een categorie lager dan volgens de SCORE-risicoschatting was bepaald. Bij een intermediare CAC-score is het onduidelijk of dit consequenties kent voor de schatting van het risico op hart- en vaatziekten. Hoewel recente onderzoeken hebben aangetoond dat CAC ook aanwezig kan zijn bij populaties met een laag risico, moet de toegevoegde voorspellende waarde op hart- en vaatziekten nog worden aangetoond (Gibson, 2014; Fernandez-Friera, 2015; Nasir, 2015).

Het niet beschikbaar zijn in de 1e lijn, kosten en blootstelling aan straling, zijn redenen tot terughoudendheid voor het gebruik bij elke risicoschatting. Voor de CAC-scoring bedraagt de stralingsblootstelling met correct gekozen technieken <1 mSv. Hoewel dit laag is, wordt bij voorkeur de blootstelling aan straling vermeden. Vrijwel elk ziekenhuis heeft de beschikking over een CT-scan voor het uitvoeren van een CAC-score, maar een huisarts kan deze niet zonder tussenkomst van een cardioloog aanvragen. De kosten voor een CT-scan zijn ongeveer 70 euro. Vanwege deze redenen adviseert de werkgroep om alleen de CAC-score te gebruiken bij de risicoschatting als deze al bekend is.

Aanbeveling

Indien een CAC-score bekend is, kan deze meegewogen worden met het doel de risicoschatting op hart- en vaatziekten te verbeteren bij personen zonder hart- en vaatziekten bij wie twijfel bestaat over het wel of niet starten van preventieve medicatie.

Literatuur

Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults. J Am Coll Cardiol. 2015;11:1065-1074.

Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. Circulation 2002;105:297–303.

Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. Circulation 2015;131:2104–2113.

Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK, et al. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort. The MESA Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:1108–1115.

Haberl R, Becker A, Leber A, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. J Am Coll Cardiol. 2001;37:451–457.

Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2:404–411.

Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. J Am Coll Cardiol. 2001; 37:1506–1511.

Hoffmann U, Massaro JM, D'Agostino RB, et al. Cardiovascular event prediction and risk reclassification by coronary, aortic and valvular calcification in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003144 doi 10.1161/JAHA. 115.003144.

Marwan M, Ropers D, Pflederer T, et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. Heart. 2009;95:1056–1060.

Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2015;66:1657–1668.

Paixao ARM, Ayers CR, el Sabbagh A, et al. Coronary artery calcium improves risk classification in younger populations. J Am Coll Cardiol. 2015;11: 1285-1293.

Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. Stat Med. 2008 Jan 30;27(2):157-72; discussion 207-12.

Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart. 2012;98:177–184.

Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, et al. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. Atherosclerosis. 2001;155:499–508.

Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. Int J Cardiol. 2002;82:297–298; author reply 299.

Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. Am J Cardiol. 2002;89:757–760.

van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijf JD, et al. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. Heart. 2009;95: 1607–1611.

Bijlagen bij submodule 1.3.1

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Peters 2011 PS. Individuele studiekarakteristieken en resultaten zijn geëxtraheerd uit de SR, tenzij anders aangegeven	SR van cohort studies *Literatuur search op 7 sept 2011* **A**: Polonsky, 2010 **B**: Erbel, 2010 **C**: Elias-Smale, 2010 **D:** Mohlenkamp, 2011 <u>Study design</u>: SR <u>Setting and Country</u>: Nederland (SR) **A**: USA **B**: Duitsland **C**: Nederland **D:** Duitsland <u>Source of funding:</u> Niet commercieel	Inclusiecriteria SR: - Studies naar de toegevoegde waarde van de CAC-score wanneer toegevoegd aan een model met traditionele risicofactoren - Uitkomstmaten: fatale and non-fatale CV-events - Domein: patiënten zonder symptomatische HVZ en zonder DM Exclusiecriteria SR: - Geen reclassificatie-maat	Interventie (toegevoegd aan risicopredictiemodel op basis van traditionele RF): **A**: mean CACS **B**: ln (CACS +1) **C**: ln (CACS+1) **D**: Sum CACS	Controle: risicopredictie op basis van traditionele RF. Definitie intermediair risico: **A**: 3-10% AR; 5-jaars **B**: 10 tot 20% en 6 to 20% AR; 5 jaars **C**: 10 tot 20% AR; 10-jaars **D**: 3-10% AR; 5-jaars	<u>Follow-up (Jaren)</u>: **A**: 6 jr **B:** 5 jr **C**: 9 jr **D**: 5 jr <u>Incomplete data</u> Niet gerapporteerd <u>Event-rate:</u> **A**: 3.6% **B: 2.3%** **C**: 6.7% **D**: 2.2%	<u>Uitkomstmaten</u> **A**: fatale en niet-fatale coronaire hartziekten **B**: fatale en niet-fatale coronaire hartziekten **C:** fatale en niet-fatale coronaire hartziekten **D:** fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten (CVD) <u>Effectmaten</u> **- Net Reclassification Index (BI) in %** **A**: -overall 25 (16 to 34) -intermediate 55 (41 to 69) **B***: intermediate risk 10-20%:* -overall 22 -intermediate 22 *intermediate risk 6-20%:* -overall 20 (6 to 33) -intermediate 31 **C**: -overall 14 (4 to 24) **D**: -overall 25 **- Δ C-statistic** **A**: 0.76 → 0.81 : 0.05	Author's conclusion: 'The evidence for added value for CAC is considerable'. 'Although current guidelines on the use of imaging for asymptomatic atherosclerosis contain conflicting recommendations, the majority of guidelines point towards the usefulness of CAC in risk prediction for the development of cardiovascular events, especially in individuals that are classified at intermediate risk.' 'The present SR also showed that intermediate risk individuals may benefit most from additional assessment using CAC.' Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially)

	(deze SR); niet gerapporteerd per studie	gerapporteerd (toevoeging WdR) <u>Belangrijkste baseline karakteristieken van individuele studies</u>: <u>N, leeftijd (gemiddeld in Jaren)</u> **A**: 5868; 42 **B**: 4129; 59 **C**: 2028; 70 **D:** 1934; 57 <u>*Geslacht*</u>*:* **A**: 46% man **B**: 47% man **C**: 43% man **D:** 31% man				**B:** 0.68 → 0.75: 0.07 **C**: 0.72 → 0.76: 0.04 **D**: 0.72 → 0.76: 0.04	relevant to the research question: - enige heterogeniteit van deze 4 studies met betrekking tot populatie, follow-up duur, definitie risico categorieën, CAC drempelwaarden, eindpunten en opgenomen risicofactoren in het traditionele model; AMSTAR 5/11 Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading. Uitkomst NRI: Laag, 1 level downgrading op basis van onderzoeksopzet en matig-lage AMSTAR score; 1 level downgrading o.b.v te weinig informatie over publicatiebias
Paixao 2015 PS. Individuele studiekar	Meta-analyse NRI *Literatuur search tot en met 31 december 2014.*	Inclusiecriteria SR: - Studies naar de toegevoegde waarde van de CAC-score wanneer	Interventie (toegevoegd aan risicopredictiemodel op basis van traditionele RF): **A**: mean CACS **B**: ln(CACS +1)	Controle: risicopredictie op basis van traditionele RF. Definitie intermediair risico: **A**: 3 tot 10% AR; 5-jaars	<u>Follow-up (Jaren)</u>: **A**: 6 jr **B:** 5 jr **C**: 9 jr **D**: 9 jr <u>Incomplete data</u>	<u>Uitkomstmaten</u> **A**: fatale en niet-fatale coronaire hartziekten **B**: fatale en niet-fatale coronaire hartziekten **C:** fatale en niet-fatale coronaire hartziekten	Author's conclusion: 'In a young multi-ethnic cohort, the addition of CAC to a model composed of traditional CHD risk factors significantly improved

akteristieken en resultaten zijn geëxtraheerd uit de SR, tenzij anders aangegeven	**A**: Polonsky, 2010 (MESA) **B**: Erbel, 2010 (HNR) **C**: Elias-Smale, 2010 (Rotterdam) **D:** Paixao, 2015 (DHS) <u>Study design</u>: Random-effects meta-analyse <u>Setting and Country</u>: Nederland (SR) **A**: USA **B**: Duitsland **C**: Nederland **D:** USA <u>Source of funding:</u> Niet commercieel (deze SR); niet gerapporteerd per studie	toegevoegd aan een model met traditionele risicofactoren - Studies die een NRI rapporteerden <u>Belangrijkste baseline karakteristieken van individuele studies</u>: <u>N, leeftijd (gemiddeld in Jaren)</u> **A**: 5868; 42 **B**: 4129; 59 **C**: 2028; 70 **D:** 2084; 44 *<u>Geslacht</u>:* **A**: 46% man **B**: 47% man **C**: 43% man **D:** 44% man	**C**: ln(CACS+1) **D**: ln(CACS+1)	**B**: 10 tot 20% en 6 tot-20% AR; 5 jaars **C**: 10 tot 20% AR; 10-jaars **D**: 6 tot 20% AR; 10-jaars	Niet gerapporteerd <u>Event-rate:</u> **A**: 3.6% **B: 2.3%** **C**: 6.7% **D**: 2.7% (57/2084)	**D:** fatale en niet-fatale coronaire hartziekten <u>Effectmaten</u> **- Net Reclassification Index (BI) in %** **A**: -overall 25 (16 to 34) -intermediate 55 (41 tot 69) **B:** intermediate risk 10 tot 20% -overall 22 -intermediate 22 intermediate risk 6 tot 20% -overall 20 (6 tot 33) -intermediate 31 **C**: -overall 14 (4 tot 24) **D**: -overall 21 (4 tot 38) - **Pooled $NRI_{overall}$ A-D** 20.2% (BI 14.6 – 25.8); (I^2 0%; p=0.451) **- Δ C-statistic** **A**: 0.76 → 0.81 : 0.05 **B:** 0.68 → 0.75 : 0.07 **C**: 0.72 → 0.76 : 0.04 **D**: 0.86 → 0.89 : 0.03	discrimination and risk classification' Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: - alleen coronaire hartziekten, iets verschillende definities uitkomstmaat; I^2 underpowered?, AMSTAR 2/11 score (= zeer laag) Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading. Uitkomst NRI: Laag, 1 level downgrading op basis van onderzoeksopzet en matig-lage AMSTAR score; 1 level downgrading o.b.v te weinig informatie over publicatiebias

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-feb 2017 Engels, Nederlands	(CAC(tiab) OR coronary calcium score(tiab) OR calcium score(tiab) OR coronary artery calcium(tiab) OR coronary arterial calcium(tiab) OR coronary artery calcification(tiab) OR coronary arterial calcification(tiab) OR coronary calcification(tiab) OR coronary computed tomographic angiography(tiab) OR CCTA(tiab)) AND (cardiovascular diseases/epidemiology(mj) OR cardiovascular diseases/mortality(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR reclassification(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR risk(ti) OR mortality(tiab)) AND (meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR random*(tiab) OR RCT(tiab) OR review(pt))	257

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Exclusie. Narrative review.	Sathiyakumar V, Blumenthal RS, Nasir K, Martin SS. Addressing Knowledge Gaps in the 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: a Review of Recent Coronary Artery Calcium Literature. Current atherosclerosis reports. 2017;19(2):7
Exclusie. Narrative review.	Osawa K, Nakanishi R, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcification scoring in primary prevention of cerebrovascular disease? Atherosclerosis. 2017;0
Exclusie. Narrative review.	Osawa K, Nakanishi R, Budoff M. Coronary Artery Calcification. Glob Heart. 2016;11(3):287-93
Exclusie. Narrative review.	Kianoush S, Rifai MA, Cainzos-Achirica M, Umapathi P, Graham G, Blumenthal RS, et al. An Update on the Utility of Coronary Artery Calcium Scoring for Coronary Heart Disease and Cardiovascular Disease Risk Prediction. Current atherosclerosis reports. 2016;18(3):13
Exclusie. Alleen laag risico vrouwen	Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Coronary Artery Calcification in Low-Risk Women: A Meta-analysis. Jama. 2016;316(20):2126-34
Exclusie. Narrative review, alleen MESA study.	Blaha MJ, Yeboah J, Rifai MA, Liu K, Kronmal R, Greenland P. Providing Evidence for Subclinical CVD in Risk Assessment. Glob Heart. 2016;11(3):275-85
Exclusie. Narrative review.	Bambrick P, Tan WS, Mulcahy R, Pope GA, Cooke J. Vascular risk assessment in older adults without a history of cardiovascular disease. Experimental gerontology. 2016;79:37-45
Exclusie. Narrative review.	Zeb I, Budoff M. Coronary artery calcium screening: does it perform better than other cardiovascular risk stratification tools? International journal of molecular sciences. 2015;16(3):6606-20
Exclusie. Vergelijking CAC met MPI (myocardial perfusion imaging).	Yuoness SA, Goha AM, Romsa JG, Akincioglu C, Warrington JC, Datta S, et al. Very high coronary artery calcium score with normal myocardial perfusion SPECT imaging is associated with a moderate incidence of severe coronary artery disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(10):1542-50
Exclusie. Narrative review.	Weber LA, Cheezum MK, Reese JM, Lane AB, Haley RD, Lutz MW, et al. Cardiovascular Imaging for the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2015;8(9):36
Exclusie. Narrative review.	Thomas DM, Divakaran S, Villines TC, Nasir K, Shah NR, Slim AM, et al. Management of Coronary Artery Calcium and Coronary CTA Findings. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2015;8(6):18
Exclusie. SR voor CRP en CAC met search tot Aug 2015. Alleen AUCs, geen reclassificatie.	Qureshi WT, Rana JS, Yeboah J, Nasir UB, Al-Mallah MH. Risk Stratification for Primary Prevention of Coronary Artery Disease: Roles of C-Reactive Protein and Coronary Artery Calcium. Current cardiology reports. 2015;17(12):110
Inclusie. Dallas Heart Study, met meta-analyse van	Paixao AR, Ayers CR, Sabbagh AE, Sanghavi M, Berry JD, Rohatgi A, et al. Coronary Artery Calcium Improves Risk Classification in Younger Populations. JACC Cardiovascular imaging. 2015;8(11):1285-93

NRI's, zoekdatum Dec 2014.	
Exclusie. Narrative review.	Manson JE, Bassuk SS. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. Metabolism: clinical and experimental. 2015;64(3):S33-9
Exclusie. Narrative review en study design Koreaanse studie.	Lee JH, B OH, Han D, Park HE, Choi SY, Sung J, et al. Reassessing the Usefulness of Coronary Artery Calcium Score among Varying Racial and Ethnic Groups by Geographic Locations: Relevance of the Korea Initiatives on Coronary Artery Calcification Registry. Journal of cardiovascular ultrasound. 2015;23(4):195-203
Exclusie. Narrative review.	Joshi PH, Nasir K. Discordance between Risk Factors and Coronary Artery Calcium: Implications for Guiding Treatment Strategies in Primary Prevention Settings. Progress in cardiovascular diseases. 2015;58(1):10-8
Exclusie. Narrative review.	Degrell P, Sorbets E, Feldman LJ, Steg PG, Ducrocq G. Screening for coronary artery disease in asymptomatic individuals: Why and how? Arch Cardiovasc Dis. 2015;108(12):675-82
Exclusie. Narrative review.	Wallace ML, Ricco JA, Barrett B. Screening strategies for cardiovascular disease in asymptomatic adults. Primary care. 2014;41(2):371-97
Exclusie. Narrative review.	Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease?: Clinical risk scores are not sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients. Circulation Cardiovascular imaging. 2014;7(2):398-408; discussion
Niet voltekst beoordeeld.	Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: noninvasive testing to detect coronary heart disease. FP Essent. 2014;421:21-7
Exclusie. Narrative review.	Akhabue E, Thiboutot J, Cheng JW, Vittorio TJ, Christodoulidis G, Grady KM, et al. New and emerging risk factors for coronary heart disease. The American journal of the medical sciences. 2014;347(2):151-8
Exclusie. Narrative review.	Wachira JK, Stys TP. Cardiovascular disease and bridging the diagnostic gap. South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association. 2013;66(9):366-9
Exclusie. Narrative review.	Wierzbicki AS. New directions in cardiovascular risk assessment: the role of secondary risk stratification markers. International journal of clinical practice. 2012;66(7):622-30
Exclusie. SR, alleen PubMed, geen zoek- en selectieverantwoording.	Vliegenthart R, Morris PB. Computed tomography coronary artery calcium scoring: review of evidence base and cost-effectiveness in cardiovascular risk prediction. Journal of thoracic imaging. 2012;27(5):296-303
Exclusie. Narrative review.	Shah NR, Coulter SA. An evidence-based guide for coronary calcium scoring in asymptomatic patients without coronary heart disease. Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital. 2012;39(2):240-2
Exclusie. Narrative review.	Sekikawa A, Curb JD, Edmundowicz D, Okamura T, Choo J, Fujiyoshi A, et al. Coronary artery calcification by computed tomography in epidemiologic research and cardiovascular disease prevention. Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association. 2012;22(3):188-98
Exclusie. Wel SR, maar composite intervention (div. 'atherosclerosis screening' methods)	Rodondi N, Auer R, Sulzer VdB, Ghali WA, Cornuz J. Atherosclerosis screening by noninvasive imaging for cardiovascular prevention: a systematic review. Journal of general internal medicine. 2012;27(2):220-31
Inclusie. SR tot 7-9-2011, golden hit (en recenter dan de andere Peters 2011)	Peters SA, Ruijter HMd, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart (British Cardiac Society). 2012;98(3):177-84
Exclusie. SR tot 1-2-2011, golden hit, maar andere Peters 2011 is recenter	Peters SA, Bakker M, Ruijter HMd, Bots ML. Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events: a systematic review. European journal of clinical investigation. 2012;42(1):110-6
Exclusie. Narrative review. Wel mooie summary Table 1 (tot en met 2010)	Nasir K, Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals. Radiology. 2012;264(3):637-49

Exclusie. Narrative review.	Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. European heart journal. 2012;33(10):1201-13
Exclusie. Narrative review.	Budoff MJ. Screening for Ischemic Heart Disease with Cardiac CT: Current Recommendations. Scientifica. 2012;2012:812046
Exclusie. Narrative review.	Wilson SR, Lin FY, Min JK. Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease. Current cardiology reports. 2011;13(4):271-9
Niet verkrijgbaar.	Mehra S, Movahed H, Movahed A. Coronary artery calcium scoring. Reviews in cardiovascular medicine. 2011;12(2):e94-e103
Exclusie. Narrative review.	Hecht HS. Coronary artery calcium: utilization for primary prevention of CHD. Current cardiology reports. 2011;13(6):465-74
Exclusie. Narrative review, verslag van guideline-revision.	Budoff MJ, Malpeso JM. Is coronary artery calcium the key to assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults? Journal of cardiovascular computed tomography. 2011;5(1):12-5
Exclusie. Narrative review.	Sharma RK, Sharma RK, Voelker DJ, Singh VN, Pahuja D, Nash T, et al. Cardiac risk stratification: role of the coronary calcium score. Vascular health and risk management. 2010;6:603-11
Exclusie. Narrative review.	Patel AA, Budoff MJ. Screening for heart disease: C-reactive protein versus coronary artery calcium. Expert review of cardiovascular therapy. 2010;8(1):125-31
Exclusie. Narrative review.	Orringer CE. The absence of coronary calcium: clinical and therapeutic implications for the clinical lipidologist. Journal of clinical lipidology. 2010;4(6):472-7
Exclusie; wel een SR; geen definitie van CAC + versus CAC -; geen reclassificatie	Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, Engelshoven JMv, Leeuw PWd, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. Vascular health and risk management. 2009;5(1):185-97
Niet voltekst beoordeeld.	Pessana F, Armentano R, Chironi G, Megnien JL, Mousseaux E, Simon A. Subclinical atherosclerosis modeling: Integration of coronary artery calcium score to Framingham equation. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2009;2009:5348-51
Exclusie; SR uit 2009, alleen MEDLINE. Recentere SR beschikbaar (Peters 2012)	Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2009;151(7):496-507
Exclusie. Clinical guideline	Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2009;151(7):474-82
Exclusie. Narrative review.	Raggi P, Shaw LJ. Epidemiologic guidance with coronary artery calcium scoring. Current cardiology reports. 2008;10(1):60-6
Exclusie. Narrative review.	Raggi P, Khan A, Arepali C, Stillman AE. Coronary artery calcium scoring in the age of CT angiography: what is its role? Current atherosclerosis reports. 2008;10(5):438-43
Exclusie. Narrative review.	Elkeles R. Computed tomography imaging, coronary calcium and atherosclerosis. Expert review of cardiovascular therapy. 2008;6(8):1083-93
	Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. Vascular health and risk management. 2008;4(2):315-24
Exclusie. Narrative review; wel poging SR, geen zoekverantwoording.	Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. European heart journal. 2007;28(24):2967-71
Exclusie. Wel SR, maar alleen over betekenis CAC-score zero.	Shareghi S, Ahmadi N, Young E, Gopal A, Liu ST, Budoff MJ. Prognostic significance of zero coronary calcium scores on cardiac computed tomography. Journal of cardiovascular computed tomography. 2007;1(3):155-9
Exclusie. Wel SR, maar over CAC-score bij mannen versus. vrouwen.	Bellasi A, Lacey C, Taylor AJ, Raggi P, Wilson PW, Budoff MJ, et al. Comparison of prognostic usefulness of coronary artery calcium in men versus women (results from a meta- and pooled analysis estimating all-cause mortality and coronary heart disease death or myocardial infarction). The American journal of cardiology. 2007;100(3):409-14

Exclusie. SR, geen reclassificatie.	Ardehali R, Nasir K, Kolandaivelu A, Budoff MJ, Blumenthal RS. Screening patients for subclinical atherosclerosis with non-contrast cardiac CT. Atherosclerosis. 2007;192(2):235-42
Exclusie. SR, geen reclassificatie.	Waugh N, Black C, Walker S, McIntyre L, Cummins E, Hillis G. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review. Health technology assessment (Winchester, England). 2006;10(39):iii-iv, ix-x, 1-41
Exclusie. Narrative review.	Thompson JB, Rivera JJ, Blumenthal RS, Danyi P. Primary prevention for patients with intermediate Framingham risk scores. Current cardiology reports. 2006;8(4):261-6
Exclusie. Narrative review.	Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. Hypertension. 2006;48(3):392-6
Exclusie. Narrative review.	Thompson BH, Stanford W. Update on using coronary calcium screening by computed tomography to measure risk for coronary heart disease. The international journal of cardiovascular imaging. 2005;21(1):39-53
Exclusie. Narrative review.	Raggi P, Ferramosca E, Bellasi A, Ratti C. Coronary artery calcium screening: implications for clinical practice. Future cardiology. 2005;1(2):215-23
Exclusie. Narrative review.	Raggi P, Berman DS. Computed tomography coronary calcium screening and myocardial perfusion imaging. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. 2005;12(1):96-103

1.3.2 Body Mass Index

Uitgangsvraag
Wat is de toegevoegde waarde van Body Mass Index (BMI) bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
De Europese richtlijn (Piepoli, 2016) beschrijft dat er naast de klassieke cardiovasculaire risicofactoren opgenomen in de risicotabel, ook andere factoren zijn die mogelijk relevant zijn om het totale risico op hart- en vaatziekten te bepalen. De Sixth Joint Task Force van de Europese richtlijn beveelt aan om additionele risicofactoren toe te voegen als ze risicoclassificatie verbeteren (berekend met de Net Reclassification Index, NRI) en als het bepalen ervan haalbaar is in de dagelijkse praktijk. Body Mass Index (BMI) wordt genoemd als een van de potentiële reclassificerende risicofactoren.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

> Leidt toevoeging van de Body Mass Index (BMI) aan het predictiemodel op basis van alleen klassieke risicofactoren tot een betere risicoschatting bij patiënten zonder hart- en vaatziekten, afgemeten aan klinisch significante reclassificatie (Net Reclassification Index), voor wat betreft hun (10-jaars) mortaliteit- en morbiditeit aan hart- en vaatziekten?

P: algemene populatie zonder hart- en vaatziekten;
I: risicoschatting op basis van klassieke risicofactoren plus BMI;
C: risicoschatting op basis van alleen klassieke risicofactoren;
O: hart- en vaatziekten morbiditeit, hart- en vaatziekten mortaliteit, reclassificatie uitgedrukt in Net Reclassification Index (NRI).

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte zowel hart- en vaatziekten morbiditeit/mortaliteit als reclassificatie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde de genoemde uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde een NRI van 10% voor upward of downward reclassifcatie als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database Medline (via OVID), is op 10 april 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 172 treffers op met zoekfilter systematische reviews/meta-analyses. Studies werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gedetailleerde zoekstrategie, Risk of Bias beoordeling, evidence-tabel) en relevantie voor de uitgangsvraag. Conflicten werden via onderlinge discussie opgelost. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 2

studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werd vervolgens 1 studie geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording, SR/MA), en 1 studie definitief geselecteerd. Vervolgens werd vanaf de publicatiedatum van de laatste meta-analyse (2011) gezocht naar nieuw verschenen originele onderzoeken. Deze literatuurzoekactie leverde 943 aanvullende treffers op. Op basis van titel en abstract werd er 1 additionele studie geïncludeerd.

Eén meta-analyse en 1 cohortstudie zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Wormser (2011) gebruikte data van 58 cohorten uit 17 landen om hazard ratios te berekenen voor 1 SD hogere baseline waarden (waaronder BMI) en berekende risico discriminatie en reclassificatie. Individuele records van 221.934 deelnemers, zonder bekende geschiedenis met hart en vaatziekten, werden gebruikt. De gemiddelde leeftijd op baseline was 58 jaar (SD9), 56% was vrouw. Het grootste gedeelte woonde in Europa (58%).

Van Dis (2012) gebruikte data van het MORGEN-project om te onderzoeken in hoeverre risicopredictie van hart- en vaatziekten verbeterde als obesitas (BMI ≥30 kg/m^2) werd toegevoegd aan het klassieke risicofactoren model. De data van 12.818 deelnemers in de leeftijd van 35 tot 65 jaar werd gebruikt. De gemiddelde leeftijd op baseline was 48,0 (SD 7,4) bij de mannen en 48,9 (SD 7,4) bij de vrouwen, 53% was vrouw. De uitkomst was fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten gedurende 10-jaar follow-up. De klassieke risicofactor vergelijking (verkregen met proportionele Cox regressieanalyse) werd uitgebreid met onder andere obesitas. De NRI werd berekend om de verbetering in risicopredictie te bepalen, voor zowel 5% als 10% absolute hart- en vaatziekten risico (morbiditeit en mortaliteit) afkappunten. De analyses werden gestratificeerd voor geslacht.

Resultaten

<u>Hart- en vaatziekten morbiditeit/mortaliteit</u>

In de studie van Wormser (2011) werd bij deelnemers met een BMI van minimaal 20 kg/m^2, de HR voor hart- en vaatziekten berekend. Wanneer gecorrigeerd werd voor baseline systolische bloeddruk, geschiedenis van diabetes mellitus, en totaal en HDL-cholesterol, was de HR voor hart- en vaatziekten met BMI 1,07 (95% BI 1,03 tot 1,11). Geconcludeerd kan worden dat BMI de voorspelling van het risico op hart- en vaatziekten onvoldoende verbetert wanneer informatie over systolische bloeddruk, geschiedenis van diabetes mellitus en lipiden beschikbaar is.

<u>NRI</u>

In de studie van Wormser (2011) gaf de toevoeging van BMI aan het Framingham risk score model geen significante verbetering van het voorspellen van 10-jaars risico categorieën voor hart- en vaatziekten. De NRI, -0,19% (95% BI -0,70 tot 0,32; P=0,461), behaalde niet het klinisch relevante verschil van 10%. Met andere woorden, de

toevoeging van BMI aan het Framingham risk model leidt niet tot een verschuiving van de geschatte risico op hart- en vaatziekten. De NRI was gebaseerd op de data van 43.944 deelnemers van 20 studies (4777 cases). De C-index verandering, een andere maat voor risicovoorspelling, was -0,0001 (95% BI -0,0005 tot 0,0002; P=0,430), dit was gebaseerd op de data van 144.795 deelnemers van 39 studies (8347 cases) (Wormser, 2011).

In de studie van Van Dis (2012) bleek risicovoorspelling niet te verbeteren als BMI ≥30 kg/m^2 werd toegevoegd aan het klassieke risicomodel, wanneer er werd gekeken naar reclassificatie bij risicocategorieën van 5% (mannen: NRI 2,2%; P=0,3; vrouwen: NRI 1,1%; P=0,7). Wanneer de risicocategorieën werden verdeeld in groepen van 10% verschil in absolute risico op hart- en vaatziekten, werd er een kleine maar significante verbetering van risicopredictie gevonden door het toevoegen van BMI≥30 kg/m^2 aan het klassieke risicomodel gevonden voor mannen, en niet voor vrouwen (mannen: NRI 3,8%; P=0,05; vrouwen: NRI 2,7%; P=0,2).

Bewijskracht van de literatuur
Hart- en vaatziekten morbiditeit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten morbiditeit is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias: verschil in start en looptijd cohorten (baseline tussen 1967 en 2006)); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: Framingham risk model in plaats van SCORE); en publicatiebias.

NRI Framingham predictie model: De bewijskracht voor de uitkomstmaat NRI voor het Framingham predictie model is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias: verschil in start en looptijd cohorten (baseline tussen 1967 en 2006)); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: Framingham risk model in plaats van SCORE); en publicatiebias.

NRI klassieke risicopredictie model: De bewijskracht voor de uitkomstmaat NRI voor het klassieke risicopredictie model is niet verlaagd.

Conclusies
Framingham predictiemodel

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of BMI van toegevoegde waarde is aan het Framingham risicoschattingsmodel bij het reclassificeren van personen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Wormser, 2011)*

Klassiek risicopredictiemodel

Hoog GRADE	Het toevoegen van BMI (≥30 kg/m^2) aan het klassieke risicoschattingsmodel voor hart- en vaatziekten leidt niet tot reclassificatie van personen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Van Dis, 2012)*

Overwegingen

Alleen bij mannen in de studie van Van Dis (2012) geeft de BMI een verbetering van NRI 3.8% bij afkappunt van 10%. Deze verandering was statistisch significant, maar wel lager dan 10% (afkappunt voor significantie gesuggereerd door de werkgroep). Andere onderzoekingen laten geen relevante reclassificatie zien. De kwaliteit van die laatste studies zijn lager dan die van Van Dis (2012).

Aanbeveling

Zie af van het meewegen van BMI/middelomtrek met het doel de risicoschatting op hart- en vaatziekten te verbeteren bij personen zonder hart- en vaatziekten.

Literatuur

Dis, van, et al. Do obesity and parental history of myocardial infarction improve cardiovascular risk prediction? European Journal of Preventive Cardiology 2012;20:793–799. DOI: 10.1177/2047487312444233.

Wormser, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet. 2011; 377(9784): 1085–1095. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0.

Bijlagen bij submodule 1.3.2

Evidence-tabellen

Evidence table for prognostic studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Wormser, 2011	Type of study: cohort study Setting: Emerging Risk Factors Collaboration using records from 58 prospective cohort studies Country: 17 countries Source of funding: Non-commercial (British Heart Foundation and UK Medical Research Council)	Inclusion criteria: • Concomitant information at baseline for weight, height, waist and hip circumference • Cause-specific mortality or vascular morbidity • ≥1 yr follow-up Exclusion criteria: - Having previous vascular disease N=221.934 individual records Mean age ± SD: 58 ± 9 Sex: 44% M / 56% F	BMI Also: waist circumference and waist-to-hip ratio	Endpoint of follow-up: 10 yr For how many participants were no complete outcome data available? All participants had ≥1 yr follow-up, as it was a selection criterium. 9355 participants excluded from analysis, with BMI≤20 kg/m^2	<u>Cardiovascular disease (10 yr)</u> HR (95% CI): 1.23 (1.17 to 1.29) Adjusted HR (95% CI)*: 1.07 (1.03 to 1.11) C-index change (95% CI): -0.0001 (-0.0005 to 0.0002), P=0.430 Net reclassification improvement (95% CI): -0.19% (-0.70 to 0.32), P=0.461	* Adjusted for age, sex, smoking, systolic blood pressure, history of diabetes and total and HDL cholesterol
Van Dis, 2012	Type of study: cohort study Setting: Monitoring Project on Chronic Disease Risk Factors (MORGEN), 1993-1997 Country: The Netherlands	Inclusion criteria: • Concomitant information at baseline for weight, height, waist and hip circumference • Cause-specific mortality or vascular morbidity • ≥1 yr follow-up Exclusion criteria: • <35 yr	Obesity = BMI ≥ 30 kg/m^2 Also: maternal myocardial infarction (MI) Classical risk factors (CRF) model	Endpoint of follow-up: 10 yr For how many participants were no complete outcome data available? 11 (0.09%)	<u>NRI</u> **Risk categories 0-5%, 5-10%, ≥10%** CRF + obesity - Men: 2.2%; P=0.3 - Women: 1.1%; P=0.7 **Risk categories 0-10%, 10-20%, ≥20%** CRF + obesity	NRI = Net Reclassification Index CRF = Classical risk factors

	Source of funding: Non-commercial (Netherlands Heart Foundation)	• Without informed consent • Without successful record linkage • Prevalent cases of MI, stroke or heart failure N=12.818 individual records Mean age ± SD: 48.0 ± 7.4 in men; 48.9 ± 7.4 in women Sex: 47% M / 53% F			- Men: 3.8%; P=0.05 - Women: 2.7%; P=0.2	

Table of quality assessment – prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Study reference (first author, year of publication)	**Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?** (yes/no/unclear)	**Was follow-up sufficiently long and complete?** (yes/no/unclear)	**Was the outcome of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?** (yes/no/unclear)	**Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?** (yes/no/unclear)	**Level of evidence**
Wormser, 2011	No (unequal start)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	A2
Van Dis, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	A2

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-apr 2017 Engels, Nederlands	(cardiovascular diseases/epidemiology(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (body mass index(mh) OR body mass index(ti) OR BMI(ti)) – LH/NHG Cohort-studies (cardiovascular diseases/epidemiology(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (cohort studies(mh) OR cohort study(tiab)) AND (body mass index(mh) OR body mass index(ti) OR BMI(ti)) – LH/NHG	172 SR 317 cohort

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Hernesniemi, 2015	reclassificerende waarde van interactie tussen risicofactoren (onder andere BMI), niet van BMI apart
Simmonds, 2015	O: obesitas op latere leeftijd
Chen, 2013	BMI als onafhankelijke variabele
Tsukinoki, 2012	BMI als onafhankelijke variabele
Friedemann, 2012	P: kinderen. O: CVD risico parameters
Yatsuya, 2010	BMI als onafhankelijke variabele
Cameron, 2009	BMI als onafhankelijke variabele
Ionnidis, 2009	Genetische markers associatie met CVD
Hernesniemin, 2015	Match met SR

1.3.3 Elektrocardiografie

Uitgangsvraag
Wat is de toegevoegde waarde van het ecg bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvraag:
- Wat is de toegevoegde waarde van elektrocardiografische linkerventrikelhypertrofie bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
Hoewel de meeste hart- en vaatziekten kunnen worden voorspeld met behulp van de klassieke risicofactoren, is er aanzienlijke variatie in de mate van atherosclerose. Er is dus blijvende belangstelling voor niet-invasieve diagnostiek ter verbetering van de risicoschatting op hart- en vaatziekten. Bij personen bij wie de risicoschatting op hart- en vaatziekten op basis van de klassieke risicofactoren op de grens van twee risicocategorieën ligt, zou aanvullende diagnostiek wellicht van waarde kunnen zijn voor een betere risicoschatting en besluitvorming.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

> Leidt toevoeging van de uitslag van een ecg aan het predictiemodel op basis van alleen klassieke risicofactoren tot een betere risicoschatting bij personen zonder hart- en vaatziekten, afgemeten aan klinisch significante reclassificatie (Net Reclassification Improvement), voor wat betreft hun (10-jaars) mortaliteit- en morbiditeit aan hart- en vaatziekten?

P: personen zonder hart- en vaatziekten;
I: risicopredictie op basis van klassieke risicofactoren plus ecg;
C: risicopredictie op basis van alleen klassieke risicofactoren;
O: hart- en vaatziekten morbiditeit, hart- en vaatziekten mortaliteit, reclassificatie uitgedrukt in Net Reclassification Index (NRI).

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte zowel hart- en vaatziekten morbiditeit/mortaliteit als reclassificatie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde de genoemde uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde een NRI van 10% voor upward of downward reclassifcatie als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database Pubmed is in april 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews of meta-analyses vanaf 2005. De literatuurzoekactie leverde 1 systematische review van goede kwaliteit (Amstar 11/11), maar geen van de geïncludeerde onderzoeken in deze review had een NRI berekend (Chou, 2011). In

augustus 2017 werd er een aanvullend literatuuronderzoek verricht naar RCT's of longitudinaal onderzoek in juli 2017 vanaf begin 2011. Onderzoeken werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: prospectief onderzoek (RCT of observationeel). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 9 onderzoeken voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 4 onderzoeken geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 5 onderzoeken definitief geselecteerd.

In totaal zijn 5 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen (zie bijlage). De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen (zie bijlage).

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In het onderzoek van Shah (2016) werd een nieuw risicopredictiemodel voor cardiovasculaire mortaliteit ontwikkeld en gevalideerd (Shah, 2016). Er werden voor dit onderzoek 2 Amerikaanse cohorten (NHANES-I en III) met 9969 burgers (inclusief diabeten) zonder hart- en vaatziekten gebruikt. De primaire uitkomstmaat was cardiovasculair overlijden, de secundaire uitkomstmaten waren major acute coronary events (MACE) en totaal overlijden. Het NHANES-III cohort werd gebruikt om een nieuw risicoschatting model (NHANES ECG risk equation) te valideren. Er werd gebruik gemaakt van de Framingham risico score. De mediane follow-up was 18,8 jaar. Ras (negroïde), rookstatus, bloeddruk, aantal diabeten, totaalcholesterol en meerdere ecg-afwijkingen waren significant verschillend tussen beide cohorten.

Het onderzoek van Auer (2012) werd verricht in het Health, Aging and Body Composition (Health ABC) cohort onder 2192 blanken en negroïde volwassenen van 70 tot 79 jaar zonder hart- en vaatziekten (Auer, 2012). Data waren verzameld van 1997 tot 1998 en van 2006 tot 2007, de gemiddelde follow-up duur was 8 jaar. De primaire uitkomstmaat was coronaire hartziekte, gedefinieerd als acuut myocardinfarct, coronaire mortaliteit of ziekenhuisopname voor angina pectoris of coronaire revascularisatie. Er werd gebruik gemaakt van de Framingham risicoscore.

Jörgensen (2014) beschrijft een prospectief cohortonderzoek met deelnemers van de Copenhagen City Heart study (Jörgensen, 2014). Personen van 65 jaar en ouder zonder hart- en vaatziekten werden benaderd voor deelname. De mediane duur van follow-up was 11,9 jaar voor cardiovasculaire morbiditeit en 9,8 jaar voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Er werd gebruik gemaakt van de Framingham risico score of European Heart score. Deelnemers met een follow-up van minder dan 10 jaar werden geëxcludeerd. Gebruikte uitkomstmaten waren cardiovasculaire mortaliteit en gecombineerde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Graversen (2016) deed een onderzoek naar verbetering van de SCORE onder 8476 deelnemers uit de Copenhagen City Heart study (Gravesen, 2016). Deelnemers van 80 jaar en ouder of deelnemers met hart- en vaatziekten of diabetes werden geëxcludeerd. De gebruikte uitkomstmaat was cardiovasculaire mortaliteit. De prognostische factor was

major of minor ecg-afwijking. Er werd gebruik gemaakt van het Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) algoritme.

In The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) werd het reclassificerende vermogen van ecg-afwijkingen en de CAC-score berekend voor het risico op coronaire hartziekten Desai, (2014). De mediane follow-up duur was 10 jaar. Er werd een nieuwe risicopredictie model gemaakt met gebruik van klassieke risicofactoren met of zonder ecg.

Resultaten

I gecombineerde ecg-afwijkingen als prognostische factor

a) Totale NRI

Morbiditeit van hart- en vaatziekten

In het Health ABC-cohort was de NRI voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit 7,4% (95% BI 3,1 tot19,05) (Auer, 2012). In het onderzoek van Jörgensen (2014) was de NRI 4,2% (95% BI 3,5 tot 5,6%) voor de gecombineerde uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (Jörgensen, 2014). De NRI voor de uitkomstmaat coronaire morbiditeit was 2% (BI niet gegeven) en 5% (BI niet gegeven) voor de gecombineerde uitkomstmaat coronaire morbiditeit en mortaliteit in het onderzoek van Desai (Desai, 2014).

Mortaliteit van hart- en vaatziekten

In het onderzoek van Shah was de NRI 11% (95% BI 7-4%) (Shah, 2016). In het onderzoek van Jörgensen was de NRI 7,1% (95% BI 6,7 tot 9%) (Jörgensen, 2014). In het onderzoek van Graversen was de NRI 1,9% (BI niet gegeven, p=0,540) in de populatie van 40 tot 70 jaar (Graversen, 2016). In de totale populatie was de NRI 1,9% (95% BI niet gegeven, p=0,423). De NRI was 9% (BI niet gegeven) voor coronaire mortaliteit in het onderzoek van Desai (Desai, 2014).

b) Intermediaire NRI

Morbiditeit van hart- en vaatziekten

De gecorrigeerde NRI voor de intermediaire groep was 6,7% (95%BI 1,2 tot 19,3%) in het Health ABC-cohort (Auer, 2012). Het grootste deel van de reclassificatie was naar de lagere risicogroep.

Mortaliteit van hart- en vaatziekten

De NRI voor de intermediaire risicogroep voor major ecg-afwijkingen was 6,7% (BI niet gegeven, p=0,370) (Graversen, 2016). De NRI was niet gecorrigeerd voor subgroepanalyse zoals eerder beschreven (Cook, 2011).

II elektrocardiografische LVH als prognostische factor

Morbiditeit van hart- en vaatziekten

In het onderzoek van Jörgensen werd een NRI van -1,1% (95% BI -2.3 tot 0.1) gevonden voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (Jörgensen, 2014).

Mortaliteit van hart- en vaatziekten

De NRI was 2,7% (95% BI 1.0 tot 4.4) in het onderzoek van Jörgensen (Jörgensen, 2014).

Bewijskracht van de literatuur
Voor deze prognostische onderzoeken werd uitgegaan van in beginsel hoge kwaliteit van observationeel onderzoek.

I ecg-afwijkingen als prognostische factor
De bewijskracht voor de uitkomstmaat NRI (totaal en intermediair) is met 2 niveau's verlaagd in verband met het gebruik van een andere risicoscore (overwegend Framingham in plaats van SCORE) en publicatiebias.

II elektrocardiografische LVH als prognostische factor
De bewijskracht voor de uitkomstmaat NRI is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (alleen leeftijd ≥65 jaar), het gebruik van een andere risicoscore (overwegend Framingham in plaats van SCORE) en publicatiebias.

Conclusies

Laag GRADE	Mogelijk leidt het toevoegen van een ecg aan een risicopredictiemodel voor hart- en vaatziekten op basis van klassieke risicofactoren, niet tot klinisch significante reclassificatie van de populatie naar een hogere of lagere risicocategorie. *Bronnen (Shah 2016; Auer 2012; Jörgensen 2014; Graversen 2016; Desai 2014)*

Laag GRADE	Mogelijk leidt het toevoegen van een ecg aan de intermediaire risicogroep op basis van een risicopredictiemodel voor hart- en vaatziekten met klassieke risicofactoren, niet tot klinisch significante reclassificatie van de populatie naar een hogere of lagere risicocategorie. *Bronnen (Auer 2012; Graversen 2016)*

Zeer laag GRADE	We zijn te onzeker of het toevoegen van een elektrocardiografische LVH aan een risicopredictiemodel voor hart- en vaatziekten op basis van klassieke risicofactoren, leidt tot klinisch significante reclassificatie van de populatie naar een hogere of lagere risicocategorie. *Bronnen (Jörgensen, 2014)*

Overwegingen
Hoewel elektrocardiografische afwijkingen bij patiënten zonder hart- en vaatziekten een voorspellende waarde hebben op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, leidt het toevoegen van de ecg aan de traditionele risicoschattingen (Framingham en SCORE) niet tot een betere cardiovasculaire risicoschatting. Daarnaast zijn er ook nadelen van het verrichten van een ecg zoals fout-positieve afwijkingen bij asymptomatische patiënten, die beperkt zijn onderzocht. In een Amerikaans retrospectief onderzoek in de huisartsenpraktijk kregen patiënten zonder hart- en vaatziekten na een ecg (in het kader van een jaarlijkse screening) 5,1 keer vaker aanvullende onderzoeken, visites en ingrepen ten opzichte van patiënten zonder ecg. Er waren iets meer cardiaalgerelateerde opnames

(0,46% versus 0,12%), coronaire revascularisaties (0,20% versus 0,04%) en overlijden (0,19% versus 0,16%) in de groep van patiënten zonder hart- en vaatziekten die een screenend ecg hadden gekregen ten opzichte van de patiënten zonder ecg. Het totale risico op hart- en vaatziekten was in beide groepen zeer laag (Bhatia, 2017). Er zijn wel veel andere indicaties voor het maken van een ecg.

Er is onvoldoende bewijs dat een elektrocardiografisch vastgestelde LVH leidt tot een betere risicoschatting ten opzichte van de traditionele risicoschattingen alleen. In een onderzoek van Tocci (2017) was elektrocardiografische LVH niet voorspellend voor een hoog risicoprofiel (≥ 5 met SCORE): bij LVH vastgesteld met Sokolow-Lyon criteria was de OR 0,81 (95% BI 0,18 tot 3,64) en bij LHV vastgesteld met Cornell Voltage OR 1,44 (95% BI 0,37 tot 6,21) (Tocci, 2017).

Aanbeveling

Zie af van een ecg met het doel de risicoschatting te verbeteren bij personen zonder hart- en vaatziekten.

Literatuur

Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, et al. Health ABC Study. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. JAMA. 2012;307(14):1497-505. doi: 10.1001/jama.2012.434. PubMed PMID: 22496264; PubMed Central PMCID: PMC4006989.

Chou R, Arora B, Dana T, et al. Screening Asymptomatic Adults for Coronary Heart Disease With Resting or Exercise Electrocardiography: Systematic Review to Update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation (Internet). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63671/PubMed PMID: 21977523.

Cook NR, Paynter NP. Performance of reclassification statistics in comparing risk prediction models. Biom J. 2011;53:(2):237-58. doi:10.1002/bimj.201000078. Epub 2011 Feb 3. PubMed PMID: 21294152; PubMed Central PMCID: PMC3395053.

Desai CS, Ning H, Soliman EZ, et al. Electrocardiographic abnormalities and coronary artery calcium for coronary heart disease prediction and reclassification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am Heart J. 2014;168(3):391-7. doi:10.1016/j.ahj.2014.06.009. Epub 2014 Jun 9. PubMed PMID: 25173552.

Graversen P, Abildstrøm SZ, Jespersen L, et al. Cardiovascular risk prediction: Can Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) be improved by adding simple risk markers? Results from the Copenhagen City Heart Study. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(14):1546-56. doi:10.1177/2047487316638201. Epub 2016 Mar 14. PubMed PMID: 26976846.

Jørgensen PG, Jensen JS, Marott JL, et al. Electrocardiographic changes improve risk prediction in asymptomatic persons age 65 years or above without cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2014;2:64(9):898-906. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.050. PubMed PMID: 25169175.

Shah AJ, Vaccarino V, Janssens AC, et al. An Electrocardiogram-Based Risk Equation for Incident Cardiovascular Disease From the National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA Cardiol. 2016 Oct 1;1(7):779-786. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2173. PubMed PMID:27487404.

Bijlagen bij submodule 1.3.3

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Shah, 2016	Type of study: NHANES–I (derivation cohort) NHANES–III (validation cohort) Setting and Country: US civilian non-institutionalised Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: -leeftijd 40 tot 74 jaar -blanco cardiale voorgeschiedenis Exclusion criteria: N= individual records N=9969 (NHANES I: N=4192; NHANES-III: N=6418) Mean age: 55,3 jaar (SD 10,1) Sex: M 47,3%	ECG afwijking Definitie CV events Op basis van ICD codering. MACE= incident nonfatal or fatal CVD outcomes. Beoordeling ECG: 12-lead ECG, gecodeerd met NOVACODE ECG programma Definitie ECG afwijking: Op basis van Minnesota codes, Cardiac Infaction injury Score en ECG simple score.	Follow-up median 18,8 (IQR 12,4-20,1) Missende data 6% Aantal CV events: 2,8%	**Cardiovasculaire mortaliteit** c-statistics 0.82 (95%BI, 0.80 tot 0.85); Δ 0,01 verbetering NRI 11% (95% BI 7 tot 4%)*	*Berekend in nieuwe risicopredictiemodel met Framingham risicoscore en ECG variabelen Methodologische tekortkomingen: • Doodsoorzaken op basis van overlijdensaktes • Medische voorgeschiedenis en rookstatus mogelijk onbetrouwbaar • ECG's niet in alle centra beschikbaar • Beoordeling ECG's alleen door programma
Auer, 2012	Type of study: Population based cohort (Health ABC) Setting and Country: US	Inclusion criteria: Leeftijd 70 tot 79 jaar Exclusion criteria: N= individual records N=2168	ECG afwijking Definitie CV events acuut MI, coronaire mortaliteit, opname voor angina of revascularisatie (op basis van anamnese, patientendossiers, beoordeling door geblindeerde clinici)	Mediane follow-up 8,2 jaar (range 9-10,2) Missende data 1%	**Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit** HR 1,63 (95% BI 1,31 tot 2,02)* NRI 7,4% (95% BI 3,1 tot 19,0%) NRI (intermediaire risicogroep) 6,7% (95% BI 1,2 tot 19,3%) (gecorrigeerd voor vertekening)	*Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, totaal cholesterol, HDL, syst RR, roken, DM, ras, opleiding, omgeving, LDL, kreatinine, alcohol, lichamelijke activiteit, statine gebruik, ACE-remmers, oestrogeen gebruik. Methodologische tekortkomingen:

	Source of funding: non-commercial	Mean age: 73,5 jaar (SD 7,8) Sex: M 45% Race: 41% black	Beoordeling ECG: 12-lead ECG, gecodeerd volgens de Minnesota Code Classification system, beoordeeld door 2 reviewers (bij verschil van inzicht een senior) Definitie ECG afwijking: Major: • -Q-QS • -LVH • -WPW syndroom • complete bundeltak- of intraventriculaire block • -boezemfibrilleren, of –flutter • -grote ST-T veranderingen Minor: -geringe ST-T veranderingen Definitie intermediaire groep: 10 jaars risico van 10-20 %	Aantal CV events: 16% Totale sterfte: 27%	Nb geen verschil tussen major en minor ECG afwijkingen	• Relatief korte follow-up (median <10 jaar) • Hoge leeftijd van deelnemers
Jörgensen, 2014#	Type of study: Copenhagen City Heart Study, prospectief cohort Setting and Country: Denemarken Source of funding: non-commercial	Inclusie criteria: Leeftijd ≥ 65 jaar Exclusie criteria: Niet gegeven N= individual records N=6991 Gemiddelde leeftijd: Zonder ECG afw 69,5 ± 3,5	ECG afwijking Definitie CV events Op basis van ICD codering Beoordeling ECG: 12-lead ECG, gecodeerd volgens de Minnesota Code Classification system, beoordeeld door 2 reviewers (bij verschil van inzicht een 3e) Definitie ECG afwijking: • Q golf • ST depressive	Mediane follow-up 9,8-11,9 jaar For how many participants were no complete outcome data available? geen Aantal CV events (fataal en niet-fataal): 55%	**Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit** **I. ECG** HR 1,35 (95% BI 1,24 tot 1,47)* NRI 4,2% (95% BI 3,5 tot 5,6) C-statistics 0,66 (Δ 0,009) **II.Linkerventrikelhypertrofie** HR 1.32 (95% BI 1.21 tot 1.45) NRI	*Gecorrigeerd voor Framingham Global Risk score # gecorrigeerd voor European Heart Score

		Met ECG afw 70,2 ± 4,1 Geslacht: Zonder ECG afw 39% M Met ECG afw 46% M	• T golfafwijking • Linker ventrikel geleidingsdefect (major) • LVH (major)	Aantal ECG afwijkingen: 30,6%	**Cardiovasculaire mortaliteit** **I. ECG** HR 1,51 (95% BI 1,38 tot 1,65)# NRI 7,1% (95% BI 6,7 tot 9%) C-statistics 0,72 (Δ 0,014) **II. Linkerventrikelhypertrofie** HR 1.47(95% BI 1.31 tot 1.65) NRI 2.7% (95% BI 1.0 tot 4.4)	
Graversen, 2016#	Type of study: Copenhagen City Heart Study Setting and Country: Denemarken Source of funding: non-commercial	Inclusie criteria: Leeftijd 21 tot 79 jaar Exclusie criteria: DM N= individual records N=8476 Mediane leeftijd: 55 jaar Sex: 42% M	ECG afwijkingen Definitie CV events Op basis van ICD codering Beoordeling ECG: 12-lead ECG, gecodeerd volgens de Minnesota Code Classification system, beoordeeld door 2 reviewers (bij verschil van inzicht een senior) Definitie ECG afwijking: Major: • -Q-QS • -LVH • -WPW syndroom • complete bundeltak- of intraventriculaire block • -boezemfibrilleren, of –flutter • -grote ST-T veranderingen Minor: -geringe ST-T veranderingen	Mediane follow-up 18 jaar CV events 7,8% Missende data 7,7%	**Cardiovasculaire mortaliteit** Major ECG afwijkingen HR 1,47 (95% BI 1,22 tot 1,78)* NRI 1,9% (BI niet gegeven, p=0,540) ΔAUC 0,004 (-0,001-0,009) (p=0,086) Minor ECG afwijkingen HR 1,01 (95% BI 0,72 tot 1,43)* Subgroep intermediair risico en leeftijd 40 tot 70 jaar Major ECG afwijkingen NRI 6,7% (BI niet gegeven, p=0,370)	*Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, syst RR, rookstatus, taotal cholesterol; risicopredictiemodel: SCORE.

Desai, 2014	Multi-Ethnic study of Aterosclerosis (MESA) cohort Setting and Country: US Source of funding: non-commercial	Inclusie criteria: Leeftijd 45 tot 84 jaar Exclusie criteria: N= individual records N=6406 Mediane leeftijd Zonder ECG afw 61 ± 10 Met ECG afw 65 ± 10 Geslacht: Zonder ECG afw 46% M Met ECG afw 43% M Ras: Zonder ECG afw 39% blank 26% negroide 13% chinees 22% spaans Met ECG afw 32% blank 33% negroide 10% chinees 25% spaans	ECG afwijkingen Definitie CV events CHD included nonfatal myocardial infarction, death due to CHD, and hospitalized angina Beoordeling ECG: 12-lead ECG, gecodeerd volgens de Minnesota Code Classification system, beoordeeld op kwaliteit en fouten. Definitie ECG afwijking: Major: • -Q-QS • -LVH • -WPW syndroom • complete bundeltak- of intraventriculaire block • -boezemfibrilleren, of –flutter • -grote ST-T veranderingen Minor: -geringe ST-T veranderingen	Mediane follow-up 10 jaar CV events 6,3% Missende data 5,2%	**Coronaire morbiditeit** Major ECG afwijkingen HR 1,83 (95% BI 1,30 tot 2,58)* Minor ECG afwijkingen HR 1,38 (95% BI 1,04 tot 1,83)* NRI 2% (BI niet gegeven) **Coronaire morbiditeit en mortaliteit** NRI 5% (p=0,02) C-statistics 0,736 (Δ 0,009; p=0,02) **Coronaire mortaliteit** Major ECG afwijkingen HR 1,55 (95% BI 0,72 tot 3,37)* Minor ECG afwijkingen HR 2,42 (95% BI 1,44 tot 4,09)* NRI 9% (BI niet gegeven)	*Gecorrigeerd voor leeftijd, ras, geslacht, systolische RR, total cholesterol, HDL, DM, roken en antihypertensiva

 # Graversen (2016) en Jorgensen (2014) maken gebruik van hetzelfde cohort maar hanteerden verschillende inclusiecriteria voor leeftijd.

Table of quality assessment – prognostic studies

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Shah, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	A2
Auer, 2012	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	B
Jorgensen, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	A2
Graversen, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	A2
Desai, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	A2

Zoekverantwoording

Systematische reviews/meta-analyse

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-april 2017 Engels, Nederlands	(cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalenceti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (electrocardiography(mh) OR electrocardiograph*(tiab) OR ECG(tiab))	484

Observationeel onderzoek

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2011-juli 2017 Engels, Nederlands	(((cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR risk stratification(tiab) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti) OR screening(ti)) AND (reclassification(all fields) OR NRI(tiab) OR prediction model(tiab)) AND (electrocardiography(mh) OR electrocardiograph*(tiab) OR ECG(tiab)) AND (hasabstract(text) AND ("2011/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) NOT ((cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (electrocardiography(mh) OR electrocardiograph*(tiab) OR ECG(tiab)) AND (hasabstract(text) AND ("2005/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) AND (hasabstract(text) AND ("2011/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) OR ((((CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR cardiovascular event*(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event*(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR risk stratification(tiab) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti) OR screening(ti)) AND (cohort studies(mh) OR follow-up stud*(tiab) OR longitudinal stud*(tiab) OR cohort stud*(tiab)) AND (electrocardiography(mh) OR electrocardiograph*(tiab) OR ECG(tiab) OR electrocardiogram(tiab)) AND (hasabstract(text) AND ("2011/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) NOT ((cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (electrocardiography(mh) OR electrocardiograph*(tiab) OR ECG(tiab)) AND (hasabstract(text) AND ("2005/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) AND (hasabstract(text) AND ("2011/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) NOT (((cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR risk stratification(tiab) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti) OR screening(ti)) AND (randomized controlled trial(pt) OR random*(tiab) OR RCT(tiab)) AND (electrocardiography(mh) OR electrocardiograph*(tiab) OR ECG(tiab)) AND (hasabstract(text) AND ("2011/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) NOT ((cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (electrocardiography(mh) OR electrocardiograph*(tiab) OR ECG(tiab)) AND	544

	(hasabstract(text) AND ("2005/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) AND (hasabstract(text) AND ("2011/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) AND (hasabstract(text) AND ("2011/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) AND (hasabstract(text) AND ("2011/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Chou, 2011	systematische review, geen van de onderzoeken berekende de NRI
Hadaegh, 2012	alleen inclusie van vrouwen
Badheka, 2013	eerdere versie van het onderzoek van Shah et al. (Shah, 2016)
de Groot, 2015	geen NRI voor gecombineerde ECG afwijkingen
Waks, 2016	andere uitkomstmaat (plotselinge hartdood)

1.3.4 Enkel-armindex

Uitgangsvraag
Wat is de toegevoegde waarde van de enkel-armindex bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
De enkel-armindex (EAI) is een makkelijk uit te voeren en reproduceerbare test om asymptomatische atherosclerotische aandoeningen te herkennen. Een EAI <0,9 geeft een ≥50% verhoogde kans op een stenose tussen de aorta en de distale beenslagaderen. Vanwege de acceptabele sensitiviteit (79%) en specificiteit (90%) wordt een EAI <0,9gezien als een betrouwbare marker voor perifeer arterieel vaatlijden (PAV) (Hiatt, 2011; Ankle Brachial Index collaboration, 2008). Een EAI-waarde die wijst op significant PAV heeft een toegevoegde waarde voor de medische voorgeschiedenis, want 50 tot 89% van de patiënten met een EAI <0,9 heeft geen typische claudicatio klachten, terwijlPAV aanwezig is bij 12 tot 27% van de asymptomatische personen >55 jaar (McDermott, 2002).

De EAI is omgekeerd evenredig met het risico op hart- en vaatziekten, maar er bestaat discussie over de mogelijkheid de EAI te gebruiken om patiënten te reclassificeren in verschillende risicocategorieën voor hart- en vaatziekten (Ankle Brachial Index collaboration, 2008; Fowkes, 2010; U.S. Preventive Task Force, 2009).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

> Leidt toevoeging van de uitslag van een enkel-armindex aan het predictiemodel op basis van alleen klassieke risicofactoren tot een betere risicoschatting bij personen zonder hart- en vaatziekten, afgemeten aan klinisch significante reclassificatie (Net Reclassification Improvement), voor wat betreft hun (10-jaars) mortaliteit- en morbiditeit aan hart- en vaatziekten?

P: personen zonder hart- en vaatziekten;
I: risicopredictie op basis van klassieke risicofactoren plus enkel-armindex;
C: risicopredictie op basis van alleen klassieke risicofactoren;
O: hart- en vaatziekten morbiditeit, hart- en vaatziekten mortaliteit, reclassificatie uitgedrukt in Net Reclassification Index (NRI).

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte zowel hart- en vaatziekten morbiditeit/mortaliteit als reclassificatie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde de genoemde uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde een NRI van 10% voor upward of downward reclassifcatie als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
Er werd een systematisch literatuuronderzoek verricht met bovenstaande uitgangsvraag, die in eerste instantie beperkt werd tot meta-analyses en systematische reviews. (zie Verantwoording) Op basis van titel en abstract werden er van de 96 reviews 8 geselecteerd. Eén van de 8 reviews was van goede kwaliteit en bruikbaar voor beantwoording van de uitgangsvraag (Lin, 2013). De gebruikte publicatie is een onderdeel van een grotere systematische review met zes zoekvragen. Alleen onderzoeken uit de systematische review waarin een NRI was berekend zijn meegenomen in de resultaten. Er werd een aanvullend literatuuronderzoek verricht naar RCT's en cohortonderzoeken vanaf de zoekdatum van de laatste systematische review (september 2012). Van de 459 gevonden artikelen voldeden er 3 onderzoeken aan de uitgangsvraag (Yeboah, 2016; Velescu, 2015; Ferket, 2014). Daarnaast werd 1 onderzoek gevonden via de referenties van andere studies (Fowkes, 2014).

In totaal zijn er 5 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de systematische review en cohorten zijn opgenomen in de evidence-tabellen (zie bijlage). De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen (zie bijlage).

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
De systematische review is uitgevoerd door de United States Preventive Services Task Force (USPSTF) (Lin, 2013). In deze systematische review werden 14 onderzoeken van matige tot goede kwaliteit en 1 meta-analyse van de ABI collaboration cohorten van matige kwaliteit geïncludeerd (Ankle Brachial Index collaboration, 2008). Van de 14 onderzoeken in deze review werd in 4 onderzoeken de uitkomstmaat NRI berekend. Twee van deze onderzoeken, de Rotterdam study en de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study zijn later gaan deelnemen aan de ABI collaboration cohorten en maken deel uit van de heranalyse (Fowkes, 2014). Eén van de vier onderzoeken, de Multi-Etnic Study of Atherosclerosis (MESA), is na publicatie van de systematische review van Lin (2013) nogmaals geanalyseerd (Yeboah, 2016). Het laatste onderzoek is de Health, Aging and Body Composition (Health ABC) study (Lin, 2013) De ABI collaboration bestond in 2014 uit 18 cohorten. In de analyse van Fowkes werd een nieuw predictiemodel met de EAI ontwikkeld en gevalideerd in een intern en extern validatie dataset van patiënten uit de ABI collaboration cohorten (n= 44 752) (Fowkes, 2014). Dit model werd ontwikkeld voor mannen en vrouwen afzonderlijk.

In de Rotterdam study werden 5933 personen zonder hart- en vaatziekten geïncludeerd (Lin, 2013). De gemiddelde leeftijd was 69 jaar en 59% was vrouw. In de Health ABC study werden 2191 personen zonder hart- en vaatziekten geïncludeerd (Lin, 2013). De gemiddelde leeftijd was 74 jaar en 55% was vrouw. In de ARIC study werden 11594 personen zonder hart- en vaatziekten geïncludeerd (Lin, 2013). De gemiddelde leeftijd was 54 jaar en 56% was vrouw. In de MESA werden 1330 personen zonder hart- en vaatziekten geïncludeerd (Lin, 2013). De gemiddelde leeftijd was 64 jaar en 33% was vrouw. Een latere analyse van het MESA-cohort wordt hieronder beschreven (Yeboah, 2016).

In de Multi-Etnic Study of Atherosclerosis (MESA) werden 5185 personen zonder hart- en vaatziekten geïncludeerd (Yeboah, 2016). De gemiddelde leeftijd in het cohort was 61 jaar, 53% was vrouw en het aantal hart- en vaatziekten was 6,2% na 10 jaar.

In het Framingham-REGIGOR-cohort werden 5248 personen zonder hart- en vaatziekten geïncludeerd (Velescu, 2015). De gemiddelde leeftijd in het cohort was 54 jaar, 54% was vrouw en het aantal hart- en vaatziekten was 3,8% na 10 jaar.

In het onderzoek van Ferket (2014) werden personen zonder hart- en vaatziekten uit het National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) cohort (n=3736) en een subset van de Rotterdam study (n=1915) geïncludeerd (Ferket, 2014). De gemiddelde leeftijd in het NHANES-cohort was 53 jaar, 52% was vrouw. In mediane leeftijd in de Rotterdam study was 70 jaar, 45% was man.

Resultaten

a) NRI totale groep

Morbiditeit van hart- en vaatziekten

In de Health ABC study was de NRI 3,0% (95% BI 0,04 tot 6,5%) voor de gecombineerde uitkomstmaat coronaire morbiditeit en mortaliteit (Lin, 2013). In de ARIC study was de NRI 0,8% (BI niet gegeven, p=0,05) voor de gecombineerde uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (Lin, 2013). In de ABI collaboration cohorten was de NRI 4,3% (95% BI 0,0 tot 7,6%) voor mannen en 9,6% (95% BI 6,1 tot 16,4%) voor vrouwen voor de gecombineerde uitkomstmaat coronaire morbiditeit en mortaliteit (Fowkes, 2014). In de MESA was de NRI 3,9% (95% BI -1,1 tot 10,9%) voor de gecombineerde uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (Yeboah, 2016). In het Framingham-REGIGOR-cohort (n= 5248) was de NRI 2,9% (95% BI 1,4 tot 4,5%) voor de gecombineerde uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (Velescu, 2015).

Mortaliteit van hart- en vaatziekten

In de Rotterdam study was de NRI 0,6% (95% BI -1,8 tot 2,9%) (coronaire mortaliteit) (Lin, 2013). In de Health ABC study was de NRI 7,9% (95% BI niet gegeven) (coronaire mortaliteit) (Lin, 2013). In de ABI collaboration cohorten was de NRI 5,7% voor mannen en 15,7% voor vrouwen (Fowkes, 2014). Het grotere effect bij vrouwen werd mogelijk veroorzaakt door een lage voorspellende waarde van de Framingham Risico Score in de externe validatie set. In een model waarin alle waarden van de Framingham Risico Score en de ABI afzonderlijk werden toegevoegd was de NRI bij mannen 2,0% (95% BI -2,3 tot 4,2%) en bij vrouwen 1,1% (95% BI -1,9 tot 4,0%) voor coronaire mortaliteit. In het NHANES/Rotterdam study cohort was de NRI 0,0% (95% BI -3,0 tot 3,0%) (Ferket, 2014)

b) NRI intermediaire groep

De definities voor intermediaire groep verschillen per onderzoek. NRI-berekeningen voor intermediaire risicosubgroepen zonder correctie voor vertekening zijn altijd hoger dan de gecorrigeerde NRI's en zijn waarschijnlijk overschattingen (Cook, 2011).

Morbiditeit van hart- en vaatziekten

In het Rotterdam cohort was de gecorrigeerde NRI 3,8% (95% BI -2,9 tot 10,5) (ernstige coronaire morbiditeit) voor de intermediaire groep (10 tot 20% 10-jaars risico) (Lin, 2013). In het Health ABC-cohort was de niet gecorrigeerde NRI 19,3% (95% BI niet berekend) (ernstige coronaire morbiditeit) voor de intermediaire groep (10 tot 20% 7,5-jaars risico)

(Lin, 2013). In het MESA-cohort was de gecorrigeerde NRI 3,6% (95% BI niet berekend) (ernstige coronaire morbiditeit) voor de intermediaire groep (6 tot 19% 10-jaars risico) (Lin, 2013). In de ABI collaboration cohorten was de niet gecorrigeerde NRI 15,9% (95% BI 6,1 tot 20,6%) voor mannen en 23,3% (95% BI 13,8 tot 62,5%) voor vrouwen (ernstige coronaire morbiditeit) voor de intermediaire groep (10 tot 19% 10-jaars risico) (Fowkes, 2014). In het Framingham-REGIGOR-cohort was de niet gecorrigeerde NRI 5,1% (95% BI 1,5 tot 10,6%) voor de gecombineerde uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit voor de intermediaire groep (5 tot 10% 10-jaars risico) (Velescu, 2015).

Mortaliteit van hart- en vaatziekten

In het MESA-cohort was de niet gecorrigeerde NRI 6,8% (95% BI niet berekend) voor de intermediaire groep (6 tot 19% 10-jaars risico) (Lin, 2013). In de ABI collaboration cohorten was de niet gecorrigeerde NRI was 20,2% (95% BI 11,6 tot 22,5%) voor mannen en 18,0% (95% BI 13,1 tot 18,0%) voor vrouwen (Fowkes, 2014).

Bewijskracht van de literatuur

Voor deze prognostische onderzoeken werd uitgegaan van in beginsel hoge kwaliteit van observationeel onderzoek.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat NRI (totale en intermediaire) is met drie niveau's verlaagd door kans op vertekening in verband met het gebruik van verschillende uitkomstmaten en verschillende referentiegroepen van de enkelarm index, indirect bewijs door gebruik van een andere risicoscore (Framingham in plaats van SCORE) en publicatiebias.

Conclusies

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker of het toevoegen van een enkel-armindex aan een risicopredictiemodel voor hart- en vaatziekte op basis van traditionele risicofactoren, leidt tot klinisch significante reclassificatie van de populatie naar een hogere of lagere risicocategorie. *Bronnen (Lin, 2013; Fowkes, 2014; Yehboah, 2016; Velescu, 2015; Ferket, 2014)*

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker of het toevoegen van een enkel-armindex aan een intermediaire risicogroep op basis van een risicopredictiemodel voor hart- en vaatziekten met traditionele risicofactoren, leidt tot klinisch significante reclassificatie van de populatie naar een hogere of lagere risicocategorie. *Bronnen (Lin, 2013; Fowkes, 2014; Velescu, 2015)*

Overwegingen

De additieve waarde van de enkel-armindex (EAI) aan een risicopredictiemodel op basis van bovenstaande literatuur is beperkt. Daarbij is in het belangrijkste cohort (ABI collaborations) van deze literatuur de Framingham risicoschatting gebruikt en niet de in Nederland gebruikelijke SCORE. De Framingham risicoschatting is een slecht predictiemodel voor hart- en vaatziekten in andere populaties dan de Amerikaanse.

Tevens is de EAI in verschillende cohorten op verschillende manieren gemeten en zijn er ook verschillende uitkomstmaten gebruikt, waarbij alleen de blanke populatie is onderzocht. In sommige cohorten zijn alleen patiënten geëxcludeerd met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten, maar niet met andere hart- en vaatziekten. Dit kan voor een vertekening gezorgd hebben.

De ESC-richtlijn 2016 stelt dat zowel de coronaire calciumscore, als atherosclerotische plaque detectie door middel van scannen van de arteria carotis, als de EAI overwogen kunnen worden als een risico modificator in de beoordeling van het cardiovasculaire risico (tabel pagina 234). Deze aanbeveling komt overeen met de aanbeveling van de American College of Cardiology Foundation/AHA-richtlijn 2013.

Vanuit patiënten perspectief is er het belang om meer zekerheid te geven over de hoogte van het cardiovasculaire risico en het al dan niet starten met behandeling. Daarvoor moet een onderzoek echter wel een genoeg toegevoegde waarde hebben.

Organisatorische aspecten: de EAI is in de Nederlandse zorg goed beschikbaar, zowel in het ziekenhuis als in de 1e lijn. Dat is echter in het kader van onderzoek naar perifeer arterieel vaatlijden, waarbij bij uitvoering van het doppleronderzoek in de 1e lijn voldoende scholing en het onderhouden van ervaring door het regelmatig uitvoeren van deze meting randvoorwaarden zijn (zie NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden). Uitbreiden van de indicatie voor een EAI naar een factor in het bepalen van het cardiovasculaire risico, zou een grote toename van het aantal onderzoeken betekenen, waarbij er geen onderzoek is gedaan naar de kosteneffectiviteit.

Gezien de beperkte toegevoegde waarde van de EAI aan de beschikbare risicomodellen en het niet voldoen aan de door de werkgroep gestelde waarde van NRI als klinisch relevant verschil adviseert de werkgroep om niet actief een EAI uit te voeren ter ondersteuning van het bepalen van het cardiovasculaire risico. Als toevallig al een EAI gedaan is, en het risico is in de buurt van de behandeldrempel in het kader van het cardiovasculaire risico, dan kan de EAI wel meegewogen worden in de beoordeling.

Aanbeveling

Zie af van een enkel-armindex met het doel de risicoschatting te verbeteren bij personen zonder hart- en vaatziekten.

Literatuur

Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008;9:300(2):197-208. doi: 10.1001/jama.300.2.197. Review. PubMed PMID: 18612117; PubMed Central PMCID: PMC2932628.

Cook NR, Paynter NP. Performance of reclassification statistics in comparing risk prediction models. Biom J. 2011;53:237-58. (PMID: 21294152).

Ferket BS, van Kempen BJ, Hunink MG, et al. Predictive value of updating Framingham risk scores with novel risk markers in the U.S. general population. PLoS One. 2014;18:9(2):e88312. doi: 10.1371/journal.pone.0088312. eCollection 2014. PubMed PMID: 24558385; PubMed Central PMCID: PMC3928195.

Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;3:303(9):841-8.doi: 10.1001/jama.2010.221. PubMed PMID: 20197530.

Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(3):310-20. doi: 10.1177/2047487313516564. Epub 2013 Dec 23. PubMed PMID: 24367001; PubMed Central PMCID: PMC4685459.

Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med. 2001;24:344(21):1608-21. Review. PubMed PMID: 11372014.

Lin JS, Olson CM, Johnson ES, et al. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2013;3:159(5):333-41. doi:10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00007. Review. PubMed PMID: 24026319.

Lin JS, Olson CM, Johnson ES, et al. The Ankle Brachial Index for Peripheral Artery Disease Screening and Cardiovascular Disease Prediction in Asymptomatic Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force (Internet). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Sep. vailable from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164524/PubMed PMID: 24156115.

McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. Ann Intern Med. 2002 Jun 18;136(12):873-83. Erratum in: Ann Intern Med. 2003;139(4):306. PubMed PMID: 12069561.

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral arterial disease: recommendation statement. Am Fam Physician. 2006;73(3):497-500. PubMed PMID: 16477898.

Velescu A, Clara A, Peñafiel J, et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. Atherosclerosis. 2015;241(2):357-63. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.017. Epub 2015 May 28. PubMed PMID: 26071658.

Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. J Am Coll Cardiol. 2016;19:67(2):139-47. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.058. PubMed PMID: 26791059; PubMedCentral PMCID: PMC4724058.

Bijlagen bij submodule 1.3.4

Evidence-tabellen

A: Evidence-tabel voor systematische reviews van RCTs en observationele onderzoeken (prognose onderzoeken)

Referentie onderzoek	Onderzoeks-karakteristieken	Patient karakteristieken	Prognostische factor	Follow-up	Uitkomstmaten en mate van effect	opmerkingen
Lin 2013	Systematische review van cohorten *Literatuur search van 1996 tot september 2012* Cohorten (alleen met NRI als uitkomstmaat) **A**: Rotterdam study (Kavousi, 2012) **B**: Health ABC (Rodondi, 2010) **C**:ARIC study (Murphy, 2012) **D**: MESA cohort (Yeboah, 2012) Setting and Country: USA (SR) **A**: Europa **B**: USA **C:** USA **D:** USA Source of funding:	Inclusiecriteria: -prospectieve cohortonderzoeken -alle Framingham Risico Score (FRS) voorspellers (ATP-III): leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL -uitkomstmaten: cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit -min. follow-up 3 mnd -engelstalig -domein: patiënten zonder HVZ, DM of ernstige chronische nierziekten Belangrijkste baseline karakteristieken: N, leeftijd (gemiddeld in Jaren) **A**: 5933; 69 **B**: 2191;74 **C:**11594; 54	Interventie (toegevoegd aan risicopredictiemodel op basis van traditionele RF): **A**: EAI **B**: EAI **C:** EAI **D**: EAI Risicopredictiemodel: A tot en met B: Framingham Risk Score Referentiegroep ABI: **A:** 0,91- 1,40 **B:** 1,01-1,30 **C:** 1 SD **D:** 1 SD Definitie intermediair risico: **A**: 10 tot 20% AR: 10 jaar **B**: 10 tot 20% AR; 7,5 jaar	Follow-up (Jaren): **A**:7 **B:**10 **C:**14 **D:**8 Incomplete data: Niet gerapporteerd Event-rate: **A:**5,8% **B**:16% **C:**5,6% **D:**NR	Uitkomstmaten **A**: coronaire morbiditeit en mortaliteit **B:** coronaire morbiditeit en mortaliteit **C:** cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit **D:** cardiovasculaire morbiditeit **NRI in totale groep** **A:** 0,6% (95% BI -1,8 to 2,9%) **B***: coronaire* morbiditeit en mortaliteit*:* 3% (95% BI 0,04 to 6,5) coronaire mortaliteit: 7,9% (95% BI NR) **C:** 0,8% (95% BI NR, p=0,5) **D:** niet beschreven **NRI in intermediaire groep**	Conclusies auteurs: "Despite the accrual of new evidence, we found limited evidence to support the added value of the ABI in current CAD or CVD risk prediction, as well as limited trial evidence for treatment of CVD in persons with asymptomatic or minimally symptomatic PAD." Persoonlijke kanttekeningen onder de kwaliteit van het onderzoek, conclusies en andere problemen relevanti voor de onderzoeksvraag: Goede vergelijking van NRI tussen de cohorten wordt belemmerd door gebruik van verschillende uitkomstenmaten (coronaire versus cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) en verschillende definitiesvan risico- categorieën. De kwaliteit van de SR was goed (AMSTAR 9/11). Niveau van bewijs: GRADE (per vergelijking en uitkomstmaat inclusief reden voor verlaging of verhoging)

	Agency for Healthcare Research and Quality; niet gerapporteerd per studie	**D:** 1330; 64 *Geslacht:* **A**: 59% vrouw **B**: 55% vrouw **C:** 56% vrouw **D:** 33% vrouw	**C:** 6 tot 19%; 10 jaar **D:** 3 tot 21% AR; 7,5 jaar		**A:** ***3***,8% (95% BI -2,9 to 10,5%) (gecorrigeerd) **B:** coronaire morbiditeit en mortaliteit: 19,3% (95% BI NR) (niet gecorrigeerd)* **C:** niet beschreven **D**: 6,8% (95% BI NR) (niet gecorrigeerd)*	Bij de uitkomstmaten NRI (totale en intermediaire groep) zijn de aanvullende onderzoeken meegenomen in het bepalen van het niveau van bewijs (zie hoofdtekst). * NRI berekeningen voor intermediaire risicosubgroepen zonder correctie voor vertekening zijn altijd hoger dan de gecorrigeerde NRI's en zijn waarschijnlijk overschattingen. (Cook, 2011)
Fowkes, 2014	Meta-analyse ABI Collaboration, 18 cohorten Setting and Country: USA, Europa, Australie Source of funding: Niet commercieel; niet gerapporteerd per studie	Inclusiecriteria: - Framingham Risico Score (FRS) voorspellers (ATP-III): leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk, totaal cholesterol en HDL - diabetes indicator - etniciteit (alleen blank) - onderzoek locatie - EAI	Interventie (toegevoegd aan risicopredictiemodel op basis van traditionele RF): -EAI Risicopredictiemodel: Framingham Risk Score Referentiegroep ABI: 1,11-1,40 Definitie intermediair risico: Coronaire morbiditeit en mortaliteit: 10 tot 19% AR; 10-jaars	Follow-up (Jaren): 5-20 jr Incomplete data 7,4% van de data van mannen en 2,9% van vrouwen Event-rate: 12,6%	Uitkomstmaten: Coronaire morbiditeit en mortaliteit: **NRI totale groep** 4,3% (95% BI 0,0 to 7,6%) bij mannen en 9,6% (95% BI 6,1 to 16,4%) bij vrouwen **NRI in nieuw predictiemodel (met ABI):** 2,0% (95% BI 2,3 tot 4,2%) bij mannen en 1,1% (95% BI 1,9 tot ,1%) bij vrouwen **Δ C-statistics** Mannen: 0,672 -> 0,685: 0,013	Conclusies auteurs: "The results of our study provide some support for the use of an ABI risk model especially in individuals at intermediate risk and when performance of the base risk factor model is modest. Furthermore, if physicians are uncertain about how well the FRS performs in their practice, using the ABI model is likely to compensate for any deficiencies in the FRS." Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: Het effect van de ABI is waarschijnlijk geen onafhankelijke risicofactor maar afhankelijk van de prestatie van de risicoscore.

		Exclusiecriteria: -niet- blanke populatie -niet-valide EAI -coronaire hartziekten Belangrijkste baseline karakteristieken: N, leeftijd (gemiddeld in Jaren): 44752; NR (62 uit Fowkes, 2008) *Geslacht:* *46% vrouw*	Cardiovasulaire mortaliteit: 2 tot 4% AR; 10-jaars		Vrouwen: 0,578-> 0,690:0,112 **NRI intermediaire groep** Mannen: 15,9% (95% BI 6,1 tot 20,6%) (niet gecorrigeerd) Vrouwen: 23,3% (95% BI 13,8 tot 62,5%) (niet gecorrigeerd) Cardiovasulaire mortaliteit: **NRI totale groep** 5,7% (95% BI 2,7 tot 7,9%) bij mannen en 15,7% (95% BI 11,3 tot 20,2%) bij vrouwen **Δ C-statistics** Mannen: 0,684 ->0,710: 0,026 Vrouwen: 0,449->0,652: 0,203 **NRI intermediaire groep** Mannen: 20,2% (95% BI 11,6 tot 22,5%) (niet gecorrigeerd)* Vrouwen: 18,0% (95% BI 13,1 tot 18,0%) (niet gecorrigeerd)*	Niveau van bewijs: GRADE (per vergelijking en uitkomstmaat inclusief reden voor verlaging of verhoging) Bij de uitkomstmaten NRI (totale en intermediaire groep) zijn de aanvullende onderzoeken meegenomen in het bepalen van het niveau van bewijs (zie hoofdtekst). * NRI berekeningen voor intermediaire risicosubgroepen zonder correctie voor vertekening zijn altijd hoger dan de gecorrigeerde NRI's en zijn waarschijnlijk overschattingen. (Cook, 2011)

B: Evidence-tabel voor RCTs en observationele onderzoeken (prognose onderzoeken) na publicaties van de SR

Referentie onderzoek	Onderzoekskarakteristieken	Patient karakteristieken	Prognostische factor	Follow-up	Uitkomstmaten en mate van effect	Comments
Yeboah, 2016	Soort onderzoek: prospectief cohort onderzoek (MESA cohort) Setting: population-based Countries: USA Source of funding: non-commercial	Inclusie criteria: -personen zonder HVZ -leeftijd 40 tot 75 jaar Exclusie: EAI ≥1,4 Belangrijkste baseline karakteristieken: N= 6,814 Gemiddelde leeftijd: 61,2 jaar Geslacht: 53% vrouw	Interventie (toegevoegd aan risicopredictiemodel op basis van traditionele RF): EAI Risicopredictiemodel: Framingham Risk Score Referentiegroep ABI: Per 0,11 SD Definitie intermediair risico: 10 tot 20% AR; 10-jaars	Gemiddelde follow-up: 10 jaar Incomplete data 23,9 % incomplete data, statine gebruik of EAI ≥ 1,4 Event-rate: 194 (3,7%)	Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit **NRI totale groep** 3,9% (95% BI -1,1 to 10,9) AUC 0,78 (Δ 0,04)	Het MESA cohort (vroeger en kleiner cohort) maakte ook deel uit van de systematische review van Lin et al. (2013).
Velescu, 2015	Soort onderzoek: cohort onderzoek Setting: population-based Countries: Spanje Source of funding: Non-commercial	Inclusie criteria: • -leeftijd 35-74 jaar • -valide ABI • -zonder HVZ Exclusie criteria: • -Korter dan 6 mnd woonachtig in onderzoeksgebied • wonen binnen instelling • -terminale ziekte • -EAI > 1,39 N=5248	Interventie (toegevoegd aan risicopredictiemodel op basis van traditionele RF): EAI Risicopredictiemodel: Framingham-REGIGOR score (Framingham Risk Score geupdate met Spaanse data) Referentiegroep ABI: ABI ≤ 0,9 Definitie intermediair risico: 5-10% AR; 10-jaars	Gemiddelde follow-up: 10 jaar Incomplete data 24 (0,4%) incomplete data Event-rate: 590	Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit **NRI totale groep** 2,9% (95% BI 1,4 to 4,5%) Δ C-statistics 0.787 ->0.795 (0.008) **NRI intermediaire groep** 5,1% (95% BI 1,5 to 10,6%) (niet gecorrigeerd)	

		Gemiddelde leeftijd:53,7 jaar Geslacht: 46% man				
Ferket, 2014	Soort onderzoek: twee cohorten (NHANES en subset van Rotterdam study) Setting: population-based Countries: USA, Nederland Source of funding: Non-commercial (Netherlands Organisation for Health Research and Development)	Karakteristieken per cohort: NHANES/Rotterdam Inclusie criteria: 40 jaar en ouder/55 jaar en ouder Exclusie criteria: - N= 3736/1915 Gemiddelde leeftijd: 53/70 Geslacht: 48%/45% man	Interventie (toegevoegd aan risicopredictiemodel op basis van traditionele RF): EAI <u>Risicopredictiemodel:</u> Framingham Risk Score <u>Referentiegroep ABI:</u> ABI ≤ 0,9 <u>Definitie intermediair risico</u>: 10-20% AR; 10-jaars Definitie cardiovasulaire ziekten: hartinfarct, coronaire dood en ischemisch herseninfarct	Gemiddelde follow-up: NHANES 30 jaar Rotterdam study 7 jaar <u>Incomplete data</u> Niet beschreven <u>Event-rate</u>: NR	<u>Cardiovasulaire morbiditeit</u> **<u>NRI totale groep</u>** 0,0% (95% BI -3,0–3,0%) Δ c-statistics tov FRS 0,00 (95% BI 0,00-0,00)	De Rotterdam study maakte deel uit van de systematische review van Lin et al. (2013).

Table of quality assessment – prognostic studies

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Yeboah, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	No (not acceptable)	Yes	B
Velescu, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	A2
Ferket, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	B

Zoekverantwoording

Systematische reviews/meta-analyse

Database	Zoektermen	Totaal
Pubmed	(cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (ankle brachial index(mh) OR ankle brachial index(tiab)) AND (hasabstract(tekst) AND ("2005/01/01"(PDat): "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))	96

Observationeel onderzoek vanaf augustus 2012

Database	Zoektermen	Totaal
Pubmed	((cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (randomized controlled trial(pt) OR random*(tiab) OR RCT(tiab) OR cohort studies(mh) OR cohort study(tiab)) AND (ankle brachial index(mh) OR ankle brachial index(tiab)) AND (hasabstract(tekst) AND ("2012/08/01"(PDat): "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) NOT ((cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (ankle brachial index(mh) OR ankle brachial index(tiab)) AND (hasabstract(tekst) AND ("2005/01/01"(PDat): "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))) AND (hasabstract(text) AND ("2012/08/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND (English(lang) OR Dutch(lang)))	459

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
U.S. Preventive Services Task Force, 2009	oudere systematische review van de US Preventive Task Force naar het gebruik van niet-klassieke risicofactoren bij asymptomatische personen
Helfand, 2009	oudere systematische review van de US Preventive Task Force naar het gebruik van niet-klassieke risicofactoren in de intermediaire risicogroep op hart- en vaatziekten
Van Kempen, 2016	kosteneffectiviteitsanalyse
Moyer, 2013	beschrijving van de systematische review van Lin (2013)
Fowkes, 2008	samenwerkingsverband van cohorten die waren geïncludeerd in de systematische review van Lin (2013)
Heald, 2006	systematische review naar associatie van ABI

1.3.5 Etniciteit

Uitgangsvraag
Wat is de toegevoegde waarde van etniciteit bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
In Nederland wonen veel personen met een migratieachtergrond. Er is veel literatuur die suggereert dat etniciteit van invloed is op het cardiovasculaire risico, onafhankelijk van overige risicofactoren. Voor risicoschatting is het vooral van belang of toevoegen van etniciteit aan de standaard risico-informatie een betere risicoschatting oplevert. Dit kan worden beoordeeld door reclassificatie te analyseren.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

> Leidt toevoeging van etniciteit aan het predictiemodel op basis van alleen klassieke risicofactoren tot een betere risicoschatting bij patiënten zonder hart- en vaatziekten, afgemeten aan klinisch significante (>10%) reclassificatie (Net Reclassification Index), voor wat betreft hun (10-jaars) mortaliteit- en morbiditeit aan hart- en vaatziekten?

P: personen zonder hart- en vaatziekten;
I: risicopredictie op basis van klassieke risicofactoren plus etnische groepen (Surinamers, Turken, Marokkanen, Aziaten, Oost-Europeanen en Afrikanen);
C: risicopredictie op basis van alleen klassieke risicofactoren;
O: hart- en vaatziekten morbiditeit, hart- en vaatziekten mortaliteit, reclassificatie uitgedrukt in Net Reclassification Index (NRI).

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte zowel hart- en vaatziekten morbiditeit/mortaliteit als reclassificatie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde de genoemde uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde een NRI van 10% voor upward of downward reclassifcatie als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database Medline (via OVID) is tot 25 september 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 156 treffers op met zoekfilter systematische reviews/meta-analyses. Studies werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gedetailleerde zoekstrategie, Risk of Bias beoordeling, evidence-tabel) en relevantie voor de uitgangsvraag. Conflicten werden via onderlinge discussie opgelost. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 2

studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens geen studies geëxcludeerd en 2 studies definitief geselecteerd.

Eén meta-analyse (Gijsberts, 2015) en één cohortstudie (Drawz, 2012) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Gijsberts (2015) gebruikt data van een meta-analyse op patiëntniveau, waarin 17 cohortstudies wereldwijd zijn geïncludeerd. De data van 15 cohorten met individuele records van 60.211 deelnemers, zonder bekende voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten werden gebruikt voor de analyse. In de totale populatie was de gemiddelde leeftijd op baseline 59 jaar, 51% was man. In de totale populatie was 78% blank, 12% zwart, 6% Aziatisch en 2% Spanjaard. De gemiddelde follow-up duur was 9,1 jaar. De uitkomst cardiovasculair event werd gedefinieerd als eerste keer beroerte of myocardinfarct. De invloed van etniciteit op de associatie tussen Framingham-risico factoren en hart- en vaatziekten werd berekend door een interactieterm voor etniciteit met elke risicofactor toe te voegen aan regressie-analyses.

Drawz (2012) onderzochten in hoeverre het toevoegen van chronische nierziekte en etniciteit aan het Framingham- predictiemodel de risicostratificatie verbeterde bij patiënten met hypertensie. De primaire uitkomst was coronaire hartziekte, dit was een samengestelde maat voor fatale coronaire hartziekten, niet-fatale myocard-infarcten, coronaire revascularisatie, en angina. De data van in totaal 19811 deelnemers, zonder bekende geschiedenis van hart- en vaatziekten werden gebruikt voor de analyse. Deze deelnemers werden gerandomiseerd naar een ontwikkel sample (N=13207) en een validatie sample. In de ontwikkel sample was 61% blank, en 39% zwart. De gemiddelde leeftijd op baseline was in beide groepen 64 jaar. De reclassificatie van deelnemers in hogere of lagere categorieën tussen het basismodel en het model met chronische nierziekte gestratificeerd naar etniciteit werd geëvalueerd met de Net Reclassification Index (NRI).

Resultaten

<u>Hart- en vaatziekten morbiditeit</u>

In de meta-analyse van Gijsberts was de 10-jaars event rate van hart- en vaatziekten 6,7% voor Aziaten; 7,8% voor Spanjaarden; 8,1% voor blanken en 9,2% voor zwarten (Gijsberts, 2015). De regressie-analyses waaraan etniciteit was toegevoegd, hadden een betere 'model fit' dan zonder etniciteit (likelihood ratio test p<0.001). Leeftijd en totaal-cholesterol hadden een significante interactie met etniciteit. De HR voor cardiovasculair event (eerste keer beroerte of myocardinfarct) per 10 jaar toename in leeftijd was 20% lager bij zwarten (HR 1,52; 95% BI 1,44 tot 1,60) dan bij blanken (1,89; 95% BI 1,86 tot 1,93). De HR voor cardiovasculair event per 1 mmol/L toename in totaal-cholesterol was 10% hoger bij zwarten (HR 1,20; 95% BI 1,13 tot 1,26) dan bij blanken (1,09; 95% BI 1,07 tot 1,12). De overige interactietermen waren niet statistisch significant.

Geconcludeerd werd dat de associatie tussen Framingham risicofactoren met hart- en vaatziekten dezelfde richting opgaat voor verschillende etnische groepen, maar dat de

grootte van de associatie voor leeftijd en totaal-cholesterol verschilt voor zwarten ten opzichte van blanken. Voor de andere risicofactoren en etnische groepen was de associatie niet statistisch significant verschillend. Gijsberts hebben de Net Reclassification Index, noch andere parameters van predictie-accuratesse (bijvoorbeeld kalibratie) onderzocht.

Net Reclassification index (NRI)
De NRI voor het 5-jaarsrisico op hart- en vaatziekten werd berekend door Drawz (2012) en geeft aan in hoeverre het model inclusief chronische nierziekte en etniciteit (zwarten en niet-zwarten) in staat is om deelnemers te classificeren vergeleken met het model zonder deze variabelen. Er was geen verbetering van risicoclassificatie door toevoeging van chronische nierziekte en etniciteit, want geen van de berekende NRI's was statistisch significant (niet-zwarte mannen NRI 1,3%, P=0,54; niet-zwarte vrouwen NRI -5,5%, P=0,11; zwarte mannen NRI -4,1%, P=0,46; zwarte vrouwen NRI 4,4%, P=0,31). Het effect van enkel toevoeging van etniciteit (zonder chronisch nierziekte) werd niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur
Hart- en vaatziekten morbiditeit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten morbiditeit is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias: verschil in looptijd cohorten en verschillende definiëring etnische groepen); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: andere definitie uitkomstmaat, Framingham risk model in plaats van SCORE; andere etnische groepen dan in PICO; vijf-jaars-risico in plaats van tien-jaars-risico); publicatiebias.

Conclusie

Zeer laag GRADE	Het is onzeker dat toevoegen van etniciteit aan een risicopredictiemodel leidt tot reclassificatie van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Gijsberts, 2015; Drawz, 2012)*

Overwegingen
Vermeldenswaardig is ook de Britse QRISK2-risicoscore (Hippisley-Cox, 2008). Deze score vertoonde betere predictiekarakteristieken dan de voorganger QRISK1, maar verschilde van QRISK1 op meerdere punten dan alleen de toevoeging van etniciteit. Bovendien waren de etnische groepen heel verschillend van de etnische groeperingen die in Nederland woonachtig zijn. Om die reden is de analyse die aantoont dat QRISK2 beter was dan QRISK1 niet meegenomen in het literatuuronderzoek.

Eerste-generatiemigranten hebben meestal een lagere mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten dan de oorspronkelijke bewoners van het gastland (Patel, 2006), maar in de loop van de tijd naderen migranten meestal het risico op hart- en vaatziekten van hun gastland (Patel, 2006; Rafnsson, 2013). In vergelijking met de oorspronkelijke bewoners van het gastland varieert het mortaliteitsrisico op hart- en vaatziekten, evenals de prevalentie en het beleid ten aanzien van risicofactoren voor hart- en vaatziekten onder migranten afhankelijk van het land van oorsprong en het gastland (Rafnsson, 2013; van Oeffelen, 2013; Harding, 2008). Gelet op de aanzienlijke variabiliteit in risicofactoren voor

hart- en vaatziekten tussen immigrantengroepen is er geen specifieke risicoscore voor hart- en vaatziekten die voldoet voor alle groepen, en het gebruik van etnisch-specifieke scores moet worden overwogen (Tillin, 2014).

Immigranten uit Turkije hebben een hoger geschat risico op hart- en vaatziekte en hogere mortaliteitscijfers voor hart- en vaatziekten (van Oeffelen, 2013) dan de oorspronkelijke bewoners van het gastland. Dit lijkt vooral te komen door een hogere incidentie van roken, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypertensie en obesitas (Glenday, 2006; Agyemang, 2006; El Fakiri, 2008).

Immigranten uit Marokko hebben een lagere incidentie van hart- en vaatziekten dan oorspronkelijke bewoners van het gastland (van Oeffelen, 2013). Mogelijke verklaringen zijn een lagere bloeddruk en cholesterolwaarden en een lager aantal rokers (Agyemang, 2006; El Fakiri, 2008), hoewel er ook een hogere incidentie is gevonden van diabetes mellitus en obesitas (El Fakiri, 2008; Snijder, 2017). Er werden geen verschillen gevonden tussen Marokkaanse immigranten en oorspronkelijk Nederlandse inwoners wat betreft het onder controle houden van hypertensie (Agyemang, 2006).

Immigranten uit Afrikaanse landen ten zuiden van de Sahara en uit het Caraïbisch gebied hebben in sommige onderzoeken (Harding, 2008; Bhopal, 2012; Regidor, 2009) een hogere incidentie van hart- en vaatziekten dan oorspronkelijke bewoners van het gastland, maar niet in alle (Bhopal, 2012a). Afrikaanse immigranten hebben een hogere incidentie van diabetes mellitus (Agyemang, 2011) maar roken minder (Agyemang, 2010) dan de oorspronkelijke bewoners van het gastland. Management van risicofactoren voor hart- en vaatziekten was in een onderzoek (Mathur, 2011) minder goed dan onder oorspronkelijke bewoners, maar niet in een ander onderzoek (Schofield, 2011).

Met betrekking tot overige categorieën laten enkele Nederlandse cohortonderzoeken een wisselend beeld zien van verhoogde prevalenties, op relatief jongere leeftijd, van diabetes mellitus, (slecht gereguleerde) hypertensie en hart- en vaatziekten in onder andere Hindoestaanse, Aziatisch-Surinaamse en Creoolse personen (Agyemang, 2005; Agyemang, 2015; Bindraban, 2008; Raza, 2017; Snijder, 2017). Het risico op hart- en vaatziekten bij hen is vermoedelijk tenminste gedeeltelijk onafhankelijk van de klassieke risicofactoren is, maar dit is nog onvoldoende onderzocht om hier precieze uitspraken over te doen.

Uiteindelijk is de belangrijkste vraag of toevoeging van etniciteit aan het risicoprofiel een reden is om de risicoschatting aan te passen. Daartoe ontbreekt vooralsnog het bewijs, vooral voor de in Nederland voornamelijk aanwezige etnische groeperingen. Wel zijn er voldoende aanwijzingen dat bepaalde etnische groepen een ongunstiger risicoprofiel hebben (vooral ten aanzien van diabetes mellitus en hypertensie) en is alertheid daarop aan te bevelen.

Aanbevelingen

Overweeg laagdrempelig opstellen van een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten bij in Nederland frequent voorkomende etnische minderheden.

Zie af van het meewegen van etniciteit met het doel de risicoschatting op hart- en vaatziekten te verbeteren bij personen zonder hart- en vaatziekten.

Literatuur

Agyemang C, Kieft S, Snijder MB, et al. Hypertension control in a large multi-ethnic cohort in Amsterdam, The Netherlands: the HELIUS study. Int J Cardiol. 2015;183:180-9.

Agyemang C, Kunst AE, Bhopal R, et al. Diabetes prevalence in populations of South Asian Indian and African origins: a comparison of England and the Netherlands. Epidemiology. 2011;22:563–567.

Agyemang C, Stronks K, Tromp N, et al. A cross-national comparative study of smoking prevalence and cessation between English and Dutch South Asian and African origin populations: the role of national context. Nicotine Tob Res. 2010;12:557–566.

Agyemang C, Ujcic-Voortman J, Uitenbroek D, et al. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: the Amsterdam Health Monitor Survey. J Hypertens. 2006;24:2169–2176.

Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, et al; SUNSET (Surinamese in The Netherlands: Study on Ethnicity and Health) Study Group. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. J Hypertens. 2005;23(11):1971-7.

Bansal N, Fischbacher CM, Bhopal RS, et al. Myocardial infarction incidence and survival by ethnic group: Scottish Health and Ethnicity Linkage retrospective cohort study. BMJ Open. 2013;3:e003415.

Bhopal RS, Bansal N, Fischbacher CM, et al. Ethnic variations in the incidence and mortality of stroke in the Scottish Health and Ethnicity Linkage Study of 4.65 million people. Eur J Prev Cardiol. 2012;19:1503–1508.

Bhopal RS, HumphryRW, Fischbacher CM. Changes in cardiovascular risk factors in relation to increasing ethnic inequalities in cardiovascular mortality: comparison of cross-sectional data in the Health Surveys for England 1999 and 2004. BMJ Open. 2013;3:e003485.

Bhopal R, Fischbacher C, Vartiainen E, et al. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. J Public Health. 2005;27:93–100.

Bindraban NR, van Valkengoed IG, Mairuhu G, et al. Prevalence of diabetes mellitus and the performance of a risk score among Hindustani Surinamese, African Surinamese and ethnic Dutch: a cross-sectional population-based study. BMC Public Health. 2008 1;8:271.

Drawz PE, Baraniuk S, Davis BR, et al. Cardiovascular risk assessment: addition of CKD and race to the Framingham equation. Am Heart J. 2012;164(6):925-31.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2012.09.003. Epub 2012 Oct 29. PubMed PMID: 23194494; PubMed Central PMCID: PMC3511773.

El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Foets MM, et al. Different distribution of cardiovascular risk factors according to ethnicity: a study in a high risk population. J Immigrant Minority Health. 2008;10:559–65.

Gijsberts CM, Groenewegen KA, Hoefer IE, et al. Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. PLoS One. 2015 2;10(7):e0132321. doi: 10.1371/journal.pone.0132321. eCollection 2015.

Glenday K, Kumar BN, Tverdal A, et al. Cardiovascular disease risk factors among five major ethnic groups in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13:348–355.

Harding S, Rosato M, Teyhan A. Trends for coronary heart disease and stroke mortality among migrants in England and Wales, 1979–2003: slow declines notable for some groups. Heart 2008;94:463–470.

Hempler NF, Diderichsen F, Larsen FB, et al. Do immigrants from Turkey, Pakistan and Yugoslavia receive adequate medical treatment with beta-blockers and statins after acute myocardial infarction compared with Danishborn residents? A register-based follow-up study. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66: 735–742.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ. 2008;28:336(7659):1475-82.

Patel JV, Vyas A, Cruickshank JK, et al. Impact of migration on coronary heart disease risk factors: comparison of Gujaratis in Britain and their contemporaries in villages of origin in India. Atherosclerosis. 2006;185:297–306.

Rafnsson SB, Bhopal RS, Agyemang C, et al. Sizable variations in circulatory disease mortality by region and country of birth in six European countries. Eur J Public Health. 2013;23: 594–605.

Mathur R, Hull SA, Badrick E, et al. Cardiovascular multimorbidity: the effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. Br J Gen Pract. 2011;61: e262–e270.

Raza Q, Snijder MB, Seidell JC, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and dietary intakes among Javanese Surinamese and South-Asian Surinamese in the Netherlands. The HELIUS study. BMC Res Notes. 2017;6:10(1):23.

Regidor E, de La Fuente L, Martinez D, et al. Heterogeneity in cause-specific mortality according to birthplace in immigrant men residing in Madrid, Spain. Ann Epidemiol. 2008;18:605–13.

Schofield P, Saka O, Ashworth M. Ethnic differences in blood pressure monitoring and control in south east London. Br J Gen Pract. 2011;61:190–196.

Snijder MB, Agyemang C, Peters RJ, et al. Case Finding and Medical Treatment of Type 2 Diabetes among Different Ethnic Minority Groups: The HELIUS Study. J Diabetes Res. 2017:9896849.

Tillin T, Hughes AD, Whincup P, et al. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE–Southall And Brent REvisited). Heart 2014;100:60–67.

Tran AT, Straand J, Diep LM, et al. Cardiovascular disease by diabetes status in five ethnic minority groups compared to ethnic Norwegians. BMC Public Health. 2011;11:554.

Van Oeffelen AA, Vaartjes I, Stronks K, et al. Incidence of acute myocardial infarction in first and second generation minority groups: does the second generation converge towards the majority population? Int J Cardiol. 2013;168: 5422–5429.

Bijlagen bij submodule 1.3.5

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Gijsberts, 2015	Type of study: participant meta-analysis Setting: 15 population based cohorts worldwide Countries: USA, Germany, Japan, UK, Canada, NLD, Finland, Sweden, Norway Source of funding: Non-commercial (Netherlands Organisation for Health Research and Development)	Inclusion criteria: • Cohorts with available baseline data on age, sex, blood pressure, cholesterol fractions, smoking status, use of antihypertensive medication, diabetes mellitus and CIMT-measurements, follow-up information on occurrence of cardiovascular events • individuals to whom the Framingham criteria are applicable Exclusion criteria: • Cohorts without information about ethnicity if it was reasonable to assume that >95% of the participants belonged to one race/ethnic group N=60.211 individual records Mean age: 59 yr Sex: 51% M / 49% F 46,788 Whites (78%) 7,200 Blacks (12%) 3,816 Asians (6%) 2,407 Hispanics (4%)	Ethnicity: • White as reference group • Black • Asian • Hispanic	Mean follow-up: 9.1 yr (range 3.8 to 13.1 yr) For how many participants were no complete outcome data available? Incomplete data on mean common CIMT, cardiovascular risk factors, and (time to) CV events, approximately 12% of total values, were imputed	<u>Cardiovascular events</u> 10-yr event rate • White: 8.1% • Black: 9.2% • Asian: 6.7% • Hispanic: 7.8% • Total: 8.2% HR (95% CI) **Age** • White 1.89 (1.86 to 1.93) reference • Black: 1.52 (1.44 to 1.60), P<0.05 • Asian: 1.75 (1.49 to 2.01) • Hispanic: 1.69 (1.48 to 1.90) **Total cholesterol**	

					• White 1.09 (1.07 to 1.12) reference • Black: 1.20 (1.13 to 1.26), P<0.05 • Asian: 0.95 (0.78 to 1.13) • Hispanic: 1.15 (0.96 to 1.34)	
Drawz, 2012	Type of study: cohort study Setting: 19.811 subjects of ALLHAT cohort Countries: USA Source of funding: Non-commercial funding. ALLHAT investigators received financial support by industry.	Inclusion criteria: • Age ≥55 yr • Hypertension with ≥1 additional risk factor for CHD Exclusion criteria: • Age > 74 • Missing baseline data for HDL, or both cLDL and total cholesterol • History of CHD (assessed with questionnaire) N=19.811 Mean age: 64 yr Sex: 51% M / 49% F 8108 Whites (61%) 5099 Blacks (39%)	Ethnicity: • White • Black	5-yr follow-up For how many participants were no complete outcome data available? Not reported	<u>Coronary heart disease (CHD), 5-yr*</u> *Net Reclassification Improvement* Non-black, men: 1.3% (P=0.54) Non-black, women: -5.5% (P=0.11) Black, men: -4.1% (P=0.46) Black, women: 4.4% (P=0.31)	*NRI of model included CKD and race compared to basic model without these variables

Table of quality assessment – prognostic studies

Study reference (first author, year of publication)	**Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?** (yes/no/unclear)	**Was follow-up sufficiently long and complete?** (yes/no/unclear)	**Was the outcome of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?** (yes/no/unclear)	**Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?** (yes/no/unclear)	**Level of evidence**
Gijsberts, 2015	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	A2
Drawz, 2012	Yes	No (5 yr follow-up)	Yes	No (self-reported and Hispanic eligible in both black or non-black)	No (not described)	Yes	B

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-april 2017 Engels, Nederlands	(cardiovascular diseases/epidemiology(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (minority health(mh) OR ethnic groups(tiab) OR ethnic population*(tiab) OR minority groups(tiab) AND minority population*(tiab) OR ethnicity(tiab) OR multi-ethnic(tiab) OR moroccan(ti) OR Turkish(ti) OR Surinamese(ti) OR Antillean(ti) OR asian*(ti) OR african*(ti))	222
Medline (PubMed) 2005-sep 2017 Engels, Nederlands	((cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event*(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (reclassification(tiab) OR predict*(tiab) OR stratification(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR risk characteristics(tiab) OR risk estimation(tiab) OR risk evaluation(tiab) OR increased risk(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (randomized controlled trial(pt) OR random*(tiab) OR RCT(tiab) OR cohort studies(mh) OR cohort study(tiab)) AND (minority health(mh) OR ethnic*(tiab) OR race(ti) OR minority groups(tiab) OR minority population*(tiab) OR ethnicity(tiab) OR multi-ethnic(tiab) OR moroccan(ti) OR Turkish(ti) OR Surinamese(ti) OR Antillean(ti) OR asian*(ti) OR african*(ti))) AND (Framingham(tiab) OR QRISK*(tiab) OR risk estimation(tiab) OR coronary risk(tiab) OR risk evaluation(tiab))	156

Exclusietabel

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 2 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens geen studies geëxcludeerd. Daarom wordt geen exclusietabel weergegeven.

1.3.6 Urinezuur

Uitgangsvraag
Wat is de toegevoegde waarde van urinezuur bij het reclassificeren van het risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
Onder de vele biochemische variabelen waarvan wordt gerapporteerd dat ze het risico op hartvaatziekte kunnen voorspellen bevindt zich het urinezuurgehalte (Li, 2016). Het is evenwel onduidelijk of het urinezuurgehalte de risicoschatting daadwerkelijk verbetert.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Is urinezuur een onafhankelijke voorspeller voor het risico op hart- en vaatziekten?

P: algemene populatie zonder hart- en vaatziekten;
I: risicoschatting op basis van klassieke risicofactoren plus urinezuur;
C: risicoschatting op basis van klassieke risicofactoren;
O: hart- en vaatziekten morbiditeit, hart- en vaatziekten mortaliteit, uitgedrukt in Net Reclassification Index (NRI).

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte zowel hart- en vaatziekten morbiditeit/mortaliteit als reclassificatie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde de genoemde uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde een NRI van 10% voor upward of downward reclassifcatie als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database Medline (via OVID) is tot februari 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews of observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 512 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Systematische reviews (gedetailleerde zoekstrategie, Risk of Bias beoordeling, evidence-tabel).
- Observationele studies (op basis van de bovengenoemde PICO).

De voorkeur gaat uit naar studies die als risicoschattingsmodel SCORE hebben gebruikt. Het is echter geen exclusiecriterium. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 3 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 2 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en een studie definitief geselecteerd.

Een onderzoek is in de literatuuranalyse opgenomen. Dit betrof een cohortstudie die het reclassificatiepotentie van urinezuur bij een schatting van het risico op hart- en vaatziekten op basis van de Framingham Risk score heeft geëvalueerd. De belangrijkste

studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Kavousi (2012) evalueerde of het toevoegen van nieuwe risicomarkers voor coronaire hartziekten aan de Framingham Risk Score de schatting van het risico op hart- en vaatziekten verbeterde. Daartoe werden gegevens van de Rotterdam Studie gebruik gemaakt. Deelnemers met een geschiedenis van coronaire hartziekten werden geëxcludeerd. In totaal werden 5933 deelnemers in de analyse meegenomen. De gemiddelde leeftijd was 69 jaar en 31% was man. Meerdere nieuwe markers werden aan de schatting op basis van de Framingham Risk Score toegevoegd en geëvalueerd. Voor de uitwerking van deze uitgangsvraag werd gefocust op de toevoeging van urinezuur aan het model.

Resultaten

Coronaire hartziekten (morbiditeit en mortaliteit)

De mediaan van urinezuur in de populatie was 300 µmol/l met een 25st percentiel van 260,0 µmol/l en een 75st percentiel van 360,0 µmol/l. Het effect van urinezuur aan het schatten van het risico op coronaire hartziekten werd in de gehele populatie geëvalueerd als ook in een groep met een intermediair risico op coronaire hartziekten. De resultaten zijn hieronder in tabel 1 weergegeven. In zowel de gehele populatie als de populatie met een intermediair risico was de NRI niet hoger dan 10%, het benoemde klinisch relevant verschil.

Tabel 1.7 Resultaten NRI op basis van Framingham Risk Score (overgenomen uit Kavousi, 2012)

	NRI (95% BI)
Total populatie, %	0,8 (-0,5 tot 2,1)
Intermediair risico, %	2,6 (1,0 tot 4,2)

Bewijskracht van de literatuur

NRI: De bewijskracht voor de uitkomstmaat NRI is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; minder dan 10 jaar follow-up voor het schatten van het 10-jaarsrisico) en indirectheid (het gebruikte risicoschattingsmodel is de Framingham Risk Score in plaats van het gewenste model SCORE).

Conclusie

Laag GRADE	Het toevoegen van urinezuur aan een risicoschattingsmodel voor hart- en vaatziekten leidt mogelijk niet tot reclassificatie van personen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Kavousi, 2012)*

Overwegingen

De ESC-richtlijn cardiovasculaire preventie (Piepoli, 2016) gaat niet in op de mogelijke toegevoegde waarde van urinezuur voor cardiovasculaire risicovoorspelling. De literatuursearch leverde 1 studie op, die geen toegevoegde waarde van urinezuur voor cardiovasculaire risicovoorspelling suggereert. Bepaling van het urinezuurgehalte voor risicovoorspelling is derhalve niet aan te raden. Evenmin is er reden om eventueel al bekende urinezuurgehaltes in de risicovoorspelling te verdisconteren.

Aanbeveling

Gebruik urinezuur niet met het doel de risicoschatting op hart- en vaatziekten te verbeteren bij personen zonder hart- en vaatziekten.

Literatuur

Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;156(6):438-44. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00006. PubMed PMID: 22431676.

Li M, Hu X, Fan Y, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:19520. doi: 10.1038/srep19520. Review. PubMed PMID: 26814153; PubMed Central PMCID: PMC4728388.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.

Bijlagen bij submodule 1.3.6

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
CVD morbidity and mortality							
Kavousi, 2012	Type of study: cohort study Setting: Persons aged 55 years or older living in Rotterdam (The Rotterdam Study) Country: The Netherlands Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria: • Aged 55 and above • Living in or migrating to the research area Exclusion criteria: • Participants with a history of CHD (defined as clinically manifest myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, or percutaneous transluminal coronary angioplasty) N total at baseline: 5933 Important prognostic factors[2]: Age, mean (SD): 69 (9) Sex: 31% M Uric acid levels, median (25th, 75th percentile): 300.0 µmol/l (260.0, 360.0)	Uric acid levels Risk model: Framingham Risk score	Risk model: Framingham Risk score	Length of follow-up: Median follow-up of 6.8 years Incomplete outcome data: 20 (0.3%) participants were lost to follow-up.	Outcome measure-1 Defined as morbidity and mortality due to CVD NRI (95%CI) for total population, % Uric acid: 0.8 (-0.5 to 2.1) NRI (95%CI) for Framingham Intermediate-Risk group, % Uric acid: 2.6 (1.0 to 4.2)	NRI specifies the amount of correct reclassification of estimated (not actual) events and non-events to 10 years. The NRI estimates were based on the reclassification tables classifying participants in 10-year CHD risk categories of low (<10%), intermediate (10% to 20%), and high (>20%). Although not specifically stated, uric acid levels were most likely add continuously to the model to calculate the NRI.

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
CHD morbidity and mortality				
Kavousi, 2012	Unlikely	Likely, median follow-up was 6.8 years	Unclear. Information was obtained on study outcomes from general practitioners and from letters and discharge reports from medical specialists. Events were classified by study physicians. However, it was unclear whether these results were validated.	Unlikely. Important risk factors were adequately used in the analyse.

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The Risk of Bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-feb 2017	((uric acid(mj) OR serum uric acid(tiab) OR uric acid level*(tiab) OR uric acid value*(tiab) OR increased uric acid(tiab) OR hyperuricemia(tiab) OR elevated uric acid(tiab)) AND (cardiovascular diseases/epidemiology(mj) OR cardiovascular diseases/etiology(mj) OR cardiovascular diseases/mortality(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR prognostic(tiab) OR marker(tiab)) AND (meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR review(pt) OR random*(tiab) OR RCT(tiab) OR cohort studies(mh) OR cohort study(tiab) OR research support, non-U.S. Gov't(pt)) AND (hasabstract(text) AND ("2005/01/01"(PDat) : "3000/12/31"(PDat)) AND English(lang))) (minus eerste search) > 501	512

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Liu, 2016	Populatie betreft hypertensieve patiënten die een algemene operatie ondergaan; risico op acuut nierfalen
van Lueder, 2015	Populatie: patiënten met MI; geen NCI berekend
Berezin, 2016	Associatie tussen comorbiditeiten en micropartikels
Bjornstad, 2014	Populatie: patiënten met diabetes type 1
Dutta, 2013	Betreft een populatie van 70 jaar of ouder
Kim, 2013	Populatie: patiënten met hartfalen en dyspneu
Ky, 2012	Populatie: patiënten met chronisch systolisch hartfalen
Levantesi, 2013	Toevoeging van urinezuurmetingen aan een niet reeds bestaande risicomodel
Abbasi, 2012	Predictie van type 2 diabetes; externe validatie van een model
Chien, 2011	Predictiemodel voor hypertensie

1.3.7 Artritis psoriatica

Uitgangsvraag
Wat is de rol van de ziekte artritis psoriatica bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder hart- en vaatziekten?

Inleiding
De bewijzen voor psoriasis zijn minder duidelijk, maar een recent artikel wijst uit dat er een grofweg vergelijkbaar risico op hart- en vaatziekten bestaat voor RA en vroege ernstige psoriasis Ogdie, (2015). Over het algemeen ontbreken robuuste gegevens voor onafhankelijk verhoogde risico's op hart- en vaatziekten bij andere auto-immuunaandoeningen. Ieder geval moet daarom apart klinisch worden beoordeeld. Er zijn aanwijzingen uit post hoc analyse van gerandomiseerde onderzoeken dat statines het risico op hart- en vaatziekten bij auto-immuunaandoeningen kunnen verminderen (Semb, 2012).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Is het hebben van artritis psoriatica een onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten?

P: algemene populatie (personen zonder hart- en vaatziekten);
I: artritis psoriatica;
C: geen artritis psoriatica;
O: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database Medline (via OVID) is op 15 augustus 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 211 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Systematische reviews (gedetailleerde zoekstrategie, Risk of Bias beoordeling, evidence-tabel).
- Observationele studies (op basis van de bovengenoemde PICO).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 26 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.
Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Ogdie (2015) ondernam een studie om het risico op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen onder patiënten met artritis psoriatica te kwantificeren. Voor het uitvoeren van een cohortstudie werd van een populatie gebaseerde database van huisartspraktijken gebruik gemaakt. Patiënten in leeftijd van 18 tot 89 jaar met artritis psoriatica werden geïncludeerd. Tot 10 controles zonder artritis psoriatica werden aan een patiënt gekoppeld. Deze controles waren ook vrij van psoriasis en RA. In totaal werden 8706 patiënten met artritis psoriatica en 81573 controles beschreven. Een van de uitkomsten was MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), gedefinieerd als het eerste gedocumenteerd event van myocardinfarct, beroerte of dood ten gevolge van hart- en vaatziekten.

Li (2012) onderzocht onder geregistreerde verpleegkundigen de associatie tussen psoriasis en ook artritis psoriatica en het risico op niet-fatale hart- en vaatziekten. 96008 vrouwen die deelnamen aan de Nurses' Health Study, werden voor 18 jaar gevolgd. Er werden geen getallen of kenmerken van vrouwen met artritis psoriatica gerapporteerd.

Resultaten

<u>Hart- en vaatziekten morbiditeit</u>

Ogdie (2015) rapporteerden geen data over hart- en vaatziekten morbiditeit.

Li (2012) rapporteerde over het risico op hart- en vaatziekten bij artritis psoriatica. Het is echter niet bekend wat als hart- en vaatziekten werd gedefinieerd. In totaal kregen 10 vrouwen met artritis psoriatica een hart- en vaatziekten event vergeleken met 688 vrouwen zonder psoriasis. Het risico op een niet-fatale hart- en vaatziekte gedurende follow-up was 247% hoger onder vrouwen met artritis psoriatica dan onder vrouwen zonder psoriasis (HR 3,47 95%BI: 1,85 tot 6,51).

<u>MACE</u>

Ogdie (2015): In totaal kregen 249 (3%) patiënten met artritis psoriatica een MACE-event en onder controles 2055 (3%) een event. Patiënten met artritis psoriatica werden in twee groepen gedeeld, een die anti-reumatische medicatie (zogenaamde DMARD) kregen en een die geen medicatie (DMARD) kregen. 148 patiënten met artritis psoriatica die DMARD gebruikte, kregen een MACE-event en 101 patiënten kregen een event die geen DMARD gebruikte. Het risico om gedurende follow-up een MACE-event te krijgen was 17% verhoogd onder patiënten met artritis psoriatica en DMARD gebruikte vergeleken met controles zonder artritis psoriatica (HR 1,17 95%BI: 0,95 tot 1,46). Dit resultaat was voor leeftijd, geslacht, diabetes mellitus, hyperlipidemie, roken en start jaar in cohort gecorrigeerd. Het risico was 24% verhoogd onder patiënten die geen DMARD gebruikte (HR 1,24 95%BI: 1,03 tot 1,49).

Li (2012) rapporteerden geen uitkomst over een MACE-event.

<u>Hart- en vaatziekten mortaliteit</u>

Ogdie (2015): In totaal overleden 86 (1%) patiënten met artritis psoriatica aan hart- en vaatziekten en 902 (1%) controles. 57 patiënten met artritis psoriatica die DMARD gebruikte, overleden aan hart- en vaatziekte event en 29 patiënten die geen DMARD gebruikte.

Het risico om gedurende follow-up te overlijden ten gevolge van een hart- en vaatziekten event onder patiënten met artritis psoriatica en DMARD-gebruik was vergelijkbaar met het risico onder controles vergeleken met controles zonder artritis psoriatica (HR 0,96 95%BI: 0,64 tot 1,43). Dit resultaat was voor leeftijd, geslacht, diabetes mellitus, hyperlipidemie, roken en start jaar in cohort gecorrigeerd. Het risico was ook vergelijkbaar onder patiënten die geen DMARD gebruikte (HR 1,07 95%BI: 0,79 tot 1,44).

Li (2012) rapporteerde geen gegevens over het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten onder geregistreerde verpleegkundigen.

Bewijskracht van de literatuur
Vanwege het domein etiologie van de zoekvraag start de bewijskracht op hoog.
Hart- en vaatziekten morbiditeit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten morbiditeit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; geselecteerde populatie); publicatiebias.

MACE: De bewijskracht voor de uitkomstmaat MACE is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; niet gevalideerde uitkomst); publicatiebias.

Hart- en vaatziekten mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten mortaliteit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; niet gevalideerde uitkomst); publicatiebias.

Conclusies
Hart- en vaatziekten morbiditeit

Zeer laag GRADE	We zijn te onzeker over de associatie tussen artritis psoriatica en risico op hart- en vaatziekten. *Bronnen (Li, 2012)*

MACE

Zeer laag GRADE	We zijn te onzeker over de associatie tussen artritis psoriatica en het risico op een MACE-event. *Bronnen (Ogdie, 2015)*

Hart- en vaatziekten mortaliteit

Zeer laag GRADE	We zijn te onzeker over de associatie tussen artritis psoriatica en het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten. *Bronnen (Ogdie, 2015)*

Overwegingen
De gevonden literatuur is van dergelijke kwaliteit dat het niet mogelijk is een conclusie te trekken over de associatie tussen artritis psoriatica en het risico op hart- en vaatziekten. Echter, de onderliggende ontsteking bij artritis psoriatica kan gelijk aan die bij reumatoïde

artritis worden gesteld (Gladman, 1993). Het blijkt dat reumatoïde artritis geassocieerd is met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten onafhankelijk van de klassieke risicofactoren (zie module 1.2). Het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met reumatoïde artritis wordt derhalve onderschat. Daarom is afgesproken om bij reumatoïde artritis de risicoschatting op basis van SCORE met 1,5 te vermenigvuldigen. Gezien de gelijkende onderliggende pathologie, maar tevens de zeer lage bewijskracht, wordt daarom bij patiënten met artritis psoriatica wel geadviseerd te overwegen een risicoprofiel op te stellen.

Aanbevelingen

Overweeg een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten op te stellen bij patiënten met artritis psoriatica.

Overweeg bij twijfel over de behandelindicatie (eerder) over te gaan tot behandeling van het risico op hart- en vaatziekten indien iemand artritis psoriatica heeft.

Literatuur

Gladman DD. Toward unraveling the mystery of psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 1993;36(7):881-4. PubMed PMID: 8318035.

Li WQ, Han JL, Manson JE, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. Br J Dermatol. 2012;166(4):811-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10774.x. PubMed PMID: 22175820; PubMed Central PMCID: PMC3884804.

Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675. Epub 2014 Oct 28. PubMed PMID: 25351522; PubMed Central PMCID: PMC4341911.

Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. Arthritis Rheum. 2012;64:2836–2846.

Bijlagen bij submodule 1.3.7

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Exposure (E)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Ogdie, 2015	Type of study: Cohort study Setting: Primary care medical record database (The Health Improvement Network (THIN)) Country: UK Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria: • Patiënt with PsA, psoriasis or RA • Aged between 18 to 89 years • Obervation time in database after specific software implementation Exclusion criteria: • Died or transferred out of the practice before specific software implementation N total at baseline: Exposure: 8706 Control: 81573 Important prognostic factors[2]: Characteristics for PsA patients were reported by use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD).	PsA PsA were defined by the presence of at least one READ code consistent with these diseases (READ codes are standard medical diagnosis codes used in the UK general practice system)	Unexposed controls Up to 10 unexposed controls from the general population without PsA, psoriasis, RA, or disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) prescriptions were randomly selected for each patient with PsA and were matched on practice and index date within the practice (defined as latest of registration with the practice and diagnosis date).	Length of follow-up: Not reported Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	1. CVD morbidity Defined by READ codes, HR (95%CI) DMARD+: 1.17 (0.95 to 1.46) DMARD-: 1.24 (1.03 to 1.49) Adjusted for age, sex, hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, smoking status (never, past, current) and start year in the cohort. 2. CVD mortality Defined by RAD codes based on UK ICD9 codes. Text comments in the database reporting the patient's death as CV were also used to classify CV death DMARD+: 0.96 (0.64 to 1.43) DMARD-: 1.07 (0.79 to 1.44) Adjusted for age, sex, hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, smoking status (never, past, current) and start year in the cohort.	

		age ± SD: I: DMARD+: 49 (14) DMARD-: 51 (18) C: 49 (18) Sex: I: DMARD+: 51% M DMARD-: 51% M C: 45% M					
Li, 2012	Type of study: Cohort study Setting: Registered nurses Country: USA Source of funding: Non-commercial	N total at baseline: Unclear Important prognostic factors[2]: Not reported for patiënten with PsA	PsA	No PsA	Length of follow-up: Total of 1709069 person-years Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	1. Nonfatal CVD Not clearly stated what was defined as CVD, cases (PYs) E: 10 (4213) C: 688 (1677052) HR 3,47 (95%CI: 1,85 to 6,51) Adjusted for age, BMI, Smoking status, alcohol intake physical activity, race, family history of stroke/myocardial infarction, hypertension, hypercholesterolaemia, current aspirin use, multivitamin use, postmenopausal hormone use, oral contraceptives use. 2. CVD mortality Not reported	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?[1] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?[4] (unlikely/likely/unclear)
Ogdie, 2015	Unlikely	Unclear, not reported	Likely. Text comments reporting patient's death as CVD were classified as CV death. This was not validated.	Unlikely. Most important confounders were considered.
Li, 2012	Likely, population consists of registered nurses	Unclear, not reported	Unclear, not reported	Unlikely. Most important confounders were considered.

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The Risk of Bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-aug. 2017 Nederlands, Engels	(cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event*(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk assessment(tiab) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(tiab) OR prevalence(tiab)) AND (meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR review(pt) OR cohort studies(mh) OR cohort study(tiab) OR case control(tiab) OR research support, non-U.S. Gov't(pt) OR relative risk(tiab) OR odds ratio(tiab)) AND (arthritis, psoriatic(mh) OR psoriatic arthritis(tiab)) (LH, NHG)	211

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Atzeni, 2011	Narratieve review
Castaneda, 2015	Onduidelijk of ook de incidentie van HVZ is onderzocht
Edson-Heredia, 2015	Niet vergeleken met de algemene populatie (vergeleken met milde/ernstige psoriatica)
Jamnitski, 2013	Systematische review (gezocht tot april 2011); geen Risk of Bias beoordeling; aantal studies geïncludeerd die in deze zoekactie zijn geëxcludeerd
Roifman, 2011	Recentere review beschikbaar; geen gedetailleerde zoekstrategie
Agca, 2016	Narratieve review
Han, 2006	Incidentie van HVZ niet onderzocht (vanwege te korte follow-up spreekt men van prevalentie)
Khraishi, 2014	Incidentie van HVZ niet gemeten
Ogdie, 2017	Check overlap met studie uit 2015; zelfde getallen, vanwege doel studie van 2015 meegenomen
Wibetoe, 2017	Verdeling van het risico op HVZ, niet zozeer de associatie tussen PA en incident HVZ
Polachek, 2017	Niet alleen cohortstudies geïncludeerd
Oh, 2017	Niet vergeleken met de algemene populatie
Gulati, 2016	Alleen het risico op HVZ berekend met SCORE; maar niet incidentie onderzocht
Eder, 2016	Niet vergeleken met de algemene populatie; voorspeller van HVZ binnen PSA-populatie
Vanaclocha, 2015	Incidentie van HVZ niet gemeten
Ernste, 2015	Uitkomst van interest niet gerapporteerd
Li, 2015	Niet gecorrigeerd voor confounding
Vanaclocha, 2014	Incidentie van HVZ niet gemeten
Favarato, 2014	Incidentie van HVZ niet gemeten
Miller, 2013	Associatie tussen psoriasis en HVZ; subgroep naar artritis gekeken, maar onduidelijk wat de vergelijking is; Risk of Bias beoordeling
Horreau, 2013	Associatie tussen psoriasis en HVZ; niet naar artritis gekeken
Arumugam, 2012	Narratieve review
Ahlehoff, 2011	Alleen psoriasispatiënten geïncludeerd, niet naar artritis gekeken
Tobin, 2010	Recentere review beschikbaar; geen gedetailleerde zoekstrategie
Buckley, 2010	Geen uitkomst van interesse
Gladman, 2009	Incidentie van HVZ niet gemeten
Kondratiouk, 2008	Incidentie van HVZ niet gemeten

1.3.8 COPD

Uitgangsvraag
Wat is de rol van COPD bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder hart- en vaatziekten?

Inleiding
COPD en hart- en vaatziekten delen veel dezelfde risicofactoren (onder meer roken), waardoor ze veelvuldig samen voorkomen (Cebron, 2016). COPD is echter ook mogelijk een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een hart- en vaatziekte (Mullerova, 2013). Deze zoekvraag onderzocht in welke mate COPD een voorspeller is voor het krijgen van hart- en vaatziekten.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

> Is het hebben van COPD een onafhankelijke voorspeller voor het krijgen van een hart- en vaatziekte?

P: algemene populatie (personen zonder hart- en vaatziekten);
I: COPD;
C: geen COPD;
O: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is 8 mei 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 138 treffers op. Onderzoeken werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie voor de uitgangsvraag. Conflicten werden via onderlinge discussie opgelost. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 5 onderzoeken voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 4 onderzoeken geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 onderzoek definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de kwaliteit van bewijs tabel.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Chen verrichte in 2015 een meta-analyse naar de mate van risico op het krijgen van hart- en vaatziekten door COPD (Chen, 2015). Chen vond 27 onderzoeken die deze vraag beantwoordden. De uitkomstmaten worden weergeven in odds ratios. De meta-analyse onderzocht niet de uitkomstmaat mortaliteit.

Resultaten

Incidentie hart- en vaatziekte

In de evidence-tabel tabel staan het risico op verschillende hart- en vaatziektes bij COPD. Het risico op hart- en vaatziekten bij COPD is OR 2,46 95% BI: 2,02 tot 3,00.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie hart- en vaatziekten is met 1 niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias). Er is niet afgewaardeerd voor tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) ondanks de heterogeniteit van 84%. Bij nadere analyse naar de oorzaak van de heterogeniteit (Jack Knife analyse) blijkt namelijk de effectgrootte niet te significant te veranderen.

Conclusie

Redelijk GRADE	COPD is waarschijnlijk geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, onafhankelijk van klassieke risicofactoren. *Bronnen (Chen, 2015)*

Overwegingen

De aanwezigheid van COPD lijkt een onafhankelijke voorspeller te zijn voor het krijgen van een hart- en vaatziekte. Het risico op hart- en vaatziekten is bijna 2,5 keer zo hoog. Dan is het noodzakelijk om rekening te houden met de aan- of afwezigheid van COPD. Bij de aanwezigheid is het risico op hart- en vaatziekten duidelijk verhoogd ongeacht mogelijke andere risicofactoren. Gezien het risico ligt het voor de hand om bij alle COPD-patiënten een risicoschatting voor hart- en vaatziekten te doen. Bij de meeste COPD-patiënten patiënten zijn de klassieke risicofactoren aanwezig en is de leeftijd boven de 50 jaar. Hierdoor is regelmatig het risico op hart- en vaatziekten al dusdanig verhoogd dat er een indicatie bestaat voor behandeling. Bij twijfel over de behandelindicatie is vanwege het verhoogde relatieve risico door COPD van circa 2,5 te overwegen om over te gaan tot behandeling.

Aanbevelingen

Stel bij personen met COPD een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten op.

Overweeg bij twijfel over behandelindicatie eerder over te gaan tot behandeling van het risico op hart – en vaatziekten bij personen met COPD.

Literatuur

Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. Copd. 2016;13(3):399-406. PubMed PMID: 26914392.

Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6. Epub 2015 Jul 22.

Müllerova H, Agusti A, Erqou S, et al. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. Chest. 2013;144(4):1163-1178. doi: 10.1378/chest.12-2847.

Bijlagen bij submodule 1.3.8

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Chen 2015	Type of study: systemic review and meta-analysis Aim of the study is to quantify the magnitude of the association between overall and specific types of cardiovascular disease, major cardiovascular risk and COPD. Setting: 27 population based cohorts in America and Europe Source of funding: Non-commercial (Canadian Institutes of Health Research) Literature search until April 30, 2015	Inclusion criteria: Statistics available (prevalence of CVD and/or cardiovascular risk factors in COPD population plus or minus prevalence in matched control population)	COPD	Inclusion period 1 – 26 years The review is unclear about incomplete data.	All outcomes are in OR (95% CI) Cardiovascular events N = (COPD/controls) 122646/449027 2.46 (2.02 to 3.00) ischaemic heart disease 2.28 (1.76 to 2·96) coronary heart disease 1.86 (1.51 to 2.30) myocardial infarction 2.71 (1.69 to 4.35) angina pectoris 8.16 (3.08 to 21.59) cardiac dysrhythmia 1.94 (1.55 to 2.43) p cerebrovascular disease	Amstar 8 uit 11

		Stratified Study published in English Study located in a developed nation Study type indicated: prospective/retrospective, cohort, case-control, cross-sectional, longitudinal, ect. Data source indicated: administrative, clinical, etc. QAT points were assigned for quality and transparency of data and collection methods Enrollment period indicated: year(s) of study commencement and termination: Setting centres indicated: number of sites for subject recruitment Inclusion criteria listed QAT points assigned for quality of inclusion criteria in N (COPD/Controls) = 255882/2326240			1.32 (0.99 to 1.76) <u>heart failure</u> 2.57 (1.90 to 3.47) <u>diseases of pulmonary circulation</u> 5.14 (4.07 to 6.50)	

		N=60.211 individual records Mean age: 59 yr Sex: 51% M / 49% F 46,788 Whites (78%) 7,200 Blacks (12%) 3,816 Asians (6%) 2,407 Hispanics (4%)				

3. 16 van de 27 onderzoeken in de meta-analyse zijn van lage kwaliteit (QUADAS score <11).

4. De heterogeniteit is 84%, dit wijst op inconsistentie. In de Jack-Knife analyse (uitsluiten van steeds een ander onderzoek) blijft de OR en de betrouwbaarheidsinterval boven de 1,5, dit wijst erop dat de associatie sterk is. Daardoor is dan ook niet afgewaardeerd voor inconsistentie.

Kwaliteit van meta-analyse

Onderzoek	Risico op bias	Inconsistentie	Indirectheid	Onprecies	Publicatie bias	Oordeel
Chen 2015	Hoog[1]	Nee[2]	Nee	Nee	Nee	Matige kwaliteit

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-april 2017 Engels, Nederlands	(cardiovascular diseases(mh) OR CVD(tiab) OR cardiovascular(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event*(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (pulmonary disease, chronic obstructive(mh) OR chronic obstructive pulmonary desease(tiab) OR COPD(tiab))	135

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Lusardi 2008	Narratieve review
Morgan 2010	Gepubliceerd voor meta-analyse
Mullerova 2013	Narrative review
Rothnie 2015	Onderzocht alleen de uitkomstaat het risico op een myocardinfarct

1.3.9 Jicht

Uitgangsvraag
Wat is de rol van jicht bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder hart- en vaatziekten?

Inleiding
Onder de vele klinische variabelen die genoemd worden als mogelijk bijdragend aan verbeterde voorspelling van het risico op hart- en vaatziekten bevindt zich het urinezuurgehalte in het bloed, alsmede het hebben van een voorgeschiedenis van jicht. De rol van het urinezuurgehalte wordt elders besproken (zie module 1.3.5).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Is het hebben van jicht een onafhankelijke voorspeller voor het risico op hart- en vaatziekten?

P: algemene populatie zonder hart- en vaatziekten;
I: jicht;
C: geen jicht;
O: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database Medline (via OVID) is tot februari 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews of observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 153 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews (gedetailleerde zoekstrategie, Risk of Bias beoordeling, evidence tabel);
- observationele studies (op basis van de bovengenoemde PICO).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 96 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 92 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 4 studies definitief geselecteerd.

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan 1 systematische review over mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten, 1 cohortstudie waarmee de systematische review geüpdatet kon worden (gepubliceerd na de literatuurzoekactie) en twee cohortstudies over hart- en vaatziekten morbiditeit. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Janssens (2017) onderzocht het risico op een eerste hart- en vaatziekten event onder huisartspatiënten met een diagnose van jicht. De studie maakte gebruik van een General Practitioner Database (GP-database). Deze database bevat algemene gegevens over de patiënt als ook diagnoses van de huisarts en managementinformatie van elektronische dossiers van het oosten van Nederland. Gemiddeld genomen waren de deelnemers 58 jaar en het merendeel was man. Deelnemers met jicht hadden ook vaker hypertensie, diabetes mellitus of hyperlipidemie dan deelnemers zonder jicht. In totaal werden 1859 deelnemers met jicht geïncludeerd en 6334 gematchte controles.

Clarson (2015a) onderzocht de associatie tussen jicht en incident coronaire hartziekte, hart- en vaatziekten en perifeer vaatlijden. Alleen personen ouder dan 50 jaar kwamen in aanmerking als ook personen zonder een geschiedenis van hart- en vaatziekten. In totaal werden 8386 patiënten met jicht geïncludeerd met 39766 controles. De deelnemers waren gemiddeld 66 jaar oud (SD 10,8) en 69% was man. Patiënten met jicht had een hogere prevalentie van alle risicofactoren voor hart- en vaatziekten, met uitzondering van diabetes mellitus, dan de controles.

Clarson (2015b) heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd naar studies die de relatie tussen jicht en mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten onderzochten. Medline, EMBASE, CINAHL en The Cochrane Library zijn tot november 2012 doorzocht. Case-controlestudies werden vanwege sampling en recall bias geëxcludeerd. In totaal voldeden zes studies aan de selectiecriteria. Van deze zes studies rapporteerden vier studies de uitkomst mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten. Alleen deze studies werden verder meegenomen. Na de datum van de zoekactie werd nog een relevante cohortstudies gepubliceerd (Kok, 2012). Ook deze studie werd geïncludeerd en beschreven.

Kok (2012) bestudeerde de associatie tussen jicht en mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten in niet-diabetes personen in de leeftijd van 50 jaar en ouder met of zonder chronische nierziekte. De Taiwan National Health Insurance database werd voor deze studies gebruikt. Gedurende follow-up hadden totaal 164463 personen jicht en 3694377 personen geen jicht. Ook in deze studie was de prevalentie van risicofactoren hoger onder personen met jicht vergeleken met controles.

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten morbiditeit

Janssens (2017) observeerde dat onder deelnemers met jicht 154 (8%) hart- en vaatziekte kregen vergeleken met 318 (3%) zonder jicht. Het risico om hart- en vaatziekten te krijgen onder deelnemers met jicht gedurende follow-up was 44% hoger vergeleken met deelnemers zonder jicht (HR 1,44 95%BI: 1,18 tot 1,76). Deze hazard ratio was voor de volgende confounders gecorrigeerd: leeftijd, geslacht en de aanwezigheid van comorbiditeiten (hypertensie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie).

Clarson (2015a) rapporteerde de resultaten gestratificeerd voor geslacht vanwege een statistisch significante interactie tussen jicht en geslacht. In totaal werden 11266 vasculaire events tijdens follow-up geobserveerd. In tabel 1 worden de absolute risico per geslacht weergegeven.

Tabel 1.8 Absolute risico's op hart- en vaatziekten per geslacht

	Absolute risico per 1000 persoonsjaren (95%BI)			
	Man		Vrouw	
Uitkomst	Case (jicht)	Controle	Case (jicht)	Controle
Hart- en vaatziekten	43,63 (41,55 tot 45,77)	33,70 (32,86 tot 34,55)	51,89 (48,32 tot 55,64)	33,41 (32,15 tot 34,71)

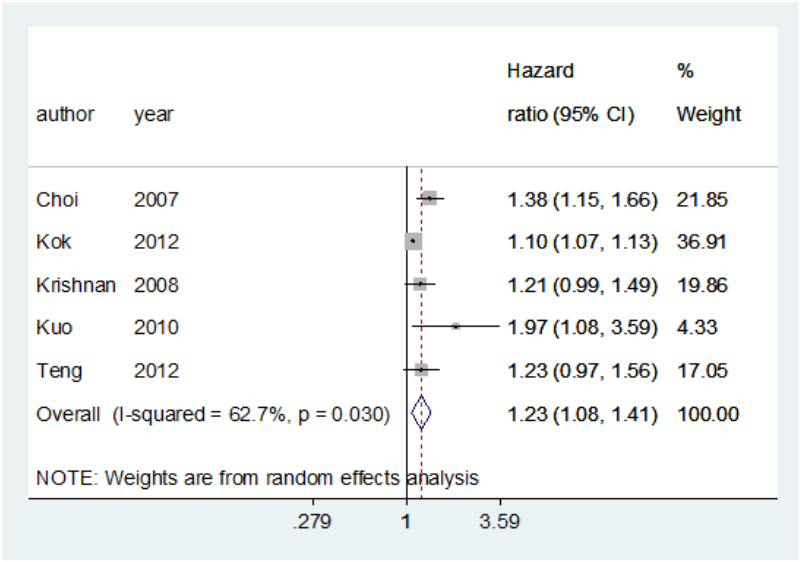
Het risico op een hart- en vaatziekte event gedurende follow-up is 6% en 25% verhoogd voor mannen en vrouwen, respectievelijk. De corresponderende hazard ratio's waren 1,06 (95%BI: 1,01 tot 1,12) en 1,25 (95%BI: 1,15 tot 1,35). Deze effectschatters waren voor de volgende variabelen gecorrigeerd: geslacht, interactie tussen jicht en geslacht, leeftijd, BMI >25 kg/m^2, roken, alcoholconsumptie, Charlson Comorbidity Score, hypertensie, hyperlipidemie en chronische nierziekte, en statine- en aspirine-gebruik.

Aangezien resultaten van Clarson (2015a) per geslacht zijn weergegeven, is het lastig deze resultaten met die van Janssens (2017) te combineren. Echter, de resultaten wijzen in dezelfde richting. Het risico op hart- en vaatziekten is verhoogd bij het hebben van jicht. Het is echter niet duidelijk hoe sterk het risico verhoogd is en in hoeverre dit verklaard kan worden door (subtiele) verschillen in overige risicofactoren.

2. Hart- en vaatziekten mortaliteit

Het individuele studieresultaat van Kok (2012) is aan de meta-analyse van Clarson (2015b) toegevoegd. Het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten bij het hebben van jicht was 23% hoger gedurende follow-up vergeleken met geen jicht hebben (HR 1,23 95%BI: 1,08 tot 1,41; figuur 1.1). Alle effectschattingen waren voor bekende risicofactoren gecorrigeerd.

Figuur 1.1 Meta-analyse jicht en mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten



Bewijskracht van de literatuur
Vanwege het domein etiologie van de zoekvraag start de bewijskracht op hoog:
Morbiditeit hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met een niveau verlaagd gezien publicatiebias.

Mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten is met twee niveaus verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en publicatiebias.

Conclusies
Hart- en vaatziekten

Redelijk GRADE	Het hebben van jicht is waarschijnlijk geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, onafhankelijk van klassieke cardiovasculaire risicofactoren. *Bronnen (Janssens, 2017; Clarson, 2015a)*

Mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten

Laag GRADE	Het hebben van jicht is mogelijk geassocieerd met een verhoogd risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten, onafhankelijk van klassieke risicofactoren. *Bronnen (Clarson, 2015b; Kok, 2012)*

Overwegingen
Alhoewel er dus aanwijzingen zijn dat het cardiovasculaire risico verhoogd is bij patiënten met jicht, blijft het onduidelijk in welke mate dit verhoogde risico verklaard wordt door (al dan niet subtiele) verschillen in het profiel van de meer bekende risicofactoren. Bovendien is er risico op bias van de bestaande literatuur. Deze richtlijn wil terughoudendheid propageren als het gaat om het laten meewegen van additionele risicofactoren/aandoeningen bij de cardiovasculaire risicoschattingen. Veel patiënten met jicht zullen om andere redenen (leeftijd, bekende risicofactoren; zie module 1.2) in aanmerking komen voor een zorgvuldige risico-inventarisatie.

Aanbevelingen

Overweeg bij personen met jicht een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen.

Overweeg bij twijfel over de behandelindicatie (eerder) over te gaan tot behandeling van het risico op hart- en vaatziekten indien iemand jicht heeft.

Literatuur
Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. Ann Rheum Dis. 2015a;74(4):642-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205252. Epub 2014 Aug 27. PubMed PMID: 25165032; PubMed Central PMCID: PMC4392302.

Clarson LE, Chandratre P, Hider SL, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2015b;22(3):335-43. doi: 10.1177/2047487313514895. Epub 2013 Nov 26. Review. PubMed PMID: 24281251; PubMed Central PMCID: PMC4361356.

Janssens HJ, Arts PG, Schalk BW, et al. Gout and rheumatoid arthritis, both to keep in mind in cardiovascular risk management: A primary care retrospective cohort study. Joint Bone Spine. 2017;84(1):59-64. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.12.003. Epub 2016 May 25. PubMed PMID: 27236260.

Kok VC, Horng JT, Lin HL, et al. Gout and subsequent increased risk of cardiovascular mortality in non-diabetics aged 50 and above: a population-based cohort study in Taiwan. BMC Cardiovasc Disord. 2012;12:108. doi: 10.1186/1471-2261-12-108. PubMed PMID: 23170782; PubMed Central PMCID: PMC3556493.

Liu SC, Xia L, Zhang J, et al. Gout and Risk of Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. PLoS One. 2015;10(7):e0134088. doi: 10.1371/journal.pone.0134088. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26230580; PubMed Central PMCID: PMC4521845.

Bijlagen bij submodule 1.3.9

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Clarson, 2015b (individual study characteristics deduced from Clarson, 2015) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of cohort studies *Literature search up to November 2012* **A**: Choi, 2007 **B**: Krishnan, 2008 **C**: Kuo, 2010 **D**: Teng, 2012 <u>Study design</u>: Not reported <u>Setting and Country</u>: Not reported <u>Source of funding:</u> Non-commercial (this review); not reported per included study	Inclusion criteria SR: • Trial or epidemiological design (cohort, cross-sectional) • Included adults aged 18 and over • Examined the association of interest in a cohort of patients free from vascular disease at diagnosis of gout. Exclusion criteria SR: • Case-control studies due to the likelihood of sampling	Gout definition: **A**: Self report of physician diagnosis **B**: Self report or physician diagnosis + documented Sustained hyperuricaemia OR use of gout medication in the preceding 5y OR self report of gout without urate level **C**: Physican recorded (either crystals present in joint aspirate or ICD-9 gout code) OR self-report **D**: Self-report of physician diagnosis + self-report of elevated serum urate self-report of dietary advice for gout	Without gout	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 12 years **B**: 17 years **C**: 4.7 years **D**: 8.1 years <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported	<u>Outcome measure-1</u> Defined as mortality due to CVD Definitions per study (N deaths) (ICD-9 codes 390 to 459; ICD-10 codes I00 to I99) : A: All cardiovascular deaths (2132) B: Death from any cardiovascular end-point (1241) C: Cardiovascular mortality (198) D: All cardiovascular deaths (1526) Effect measure, adjusted for vascular risk factors: HR (95% CI): **A**: 1.38 (1.15 to 1.66) **B**: 1.21 (0.99 to 1.49) **C:** 1.97 (1.08 to 3.59) **D:** 1.23 (0.97 to 1.56)	<u>Facultative</u>: Author's conclusion: "Whilst observational studies cannot demonstrate causation, this meta-analysis of large, high-quality cohort studies strongly supports gout as an independent risk factor for mortality from CVD. The clinical implications of this review are the need to promote identification and management of cardiovascular risk factors in patients with gout, but also to identify and optimally manage gout in patients at risk of CVD." Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: • Risk of Bias was assessed with the

		and recall bias associated with this design *Six studies included of which four studies reported outcomes on mortality due to CVD* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age (SD)</u> **A**: 47,258 patients; I: 59, C: 54 yrs **B**: 9105 patients; I: 52.9 (5.8), C: 52.1 (5.9) yrs **C**: 49,332 patients; I: 52 (11), C: 50 (11) yrs **D:** 47,035 patients; I: 61.5 (7.7), C: 61.6 (8.0) yrs				Pooled effect (random effects model): 1.29 (95% CI 1.13 to 1.44) Heterogeneity (I^2): 0.0% (p=0.541) <u>Outcome measure-2</u> Defined as morbidity due to CVD Not reported	Newcastle-Ottawa scale (bias due to unclear definition of exposure was not considered) • Three of the four studies appropriately adjusted for the predefined confounding variables, although all failed to adjust for kidney function. Level of evidence: As this review could be updated with one study, the level of evidence was graded with addition of this RCT.

		Sex: **A**: 100% Male **B**: 100% Male **C**: 53% Male **D:** 41% Male					

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Clarson, 2015b	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, only for the review

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, Risk of Bias table et cetera).**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I^2)?.**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
CVD mortality							
Kok, 2012	Type of study: cohort study Setting: Taiwan National Health Insurance Research Database Country: Taiwan Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria: • Aged 50 and above • Sought medical services from the Taiwan National Health Insurance system Exclusion criteria: • Subjects with incomplete data or null value • Subjects suffering from a severe form of CVD or diseases during the preceding year • Subjects with either type 1 or type 2 diabetes N total at baseline: Intervention: 164,463 Control: 3,694,377 Important prognostic factors[2]: Age (I/C): 50 to 59: 33%/46%	Gout-related diagnoses The following codes under ICD-9-CM were included: • 274.0 gouty arthropathy • 274.1 gouty nephropathy • 274.89 gouty iritis • 274.8 gouty tophi • 274.11 uric acid nephrolithiasis Validation of these physician-diagnosed gout was ensured by verification that there were at least three separate outpatient visits by the same individual.	Without a gout-related diagnosis Same validation process as with gout-related diagnoses	Length of follow-up: >90% follow-up for 4 years Incomplete outcome data: Complete data was a selection criteria. 5.6% of enrolees had not complete data.	Outcome measure-1 Defined as mortality due to CVD Number of CVD deaths (%) I: 5650 (3) C: 74367 (2) Adjusted HR: 1.10 (1.07 to 1.13) Outcome measure-2 Defined as morbidity due to CVD Not reported	The National Death Registry was used to confirm survival of included participants. Covariates in Cox regression models: gender, age, smoking-related diagnosis as a surrogate for cigarette smoking history and alcoholism-related diagnoses as a surrogate for chronic alcoholism history, hypertension, hyperlipidemia, atrial fibrillation and Charlson's co-morbidity index (CCI) score.

		60 to 69: 31%/28% 70 to 79: 27%/19% ≥80: 9%/7% Sex: I: 76% M C: 47% M Comorbidities (I/C) Hypertension: 28%/10% Hyperlipidemia: 6%/1%					
CVD morbidity							
Janssens, 2017	Type of study: Cohort study Setting: Primary care patients Country: The Netherlands Source of funding: None received	Inclusion criteria: • ICPC code for gout (T92) • Free of prior CVD at baseline • Follow-up data available between 1st January 2008 till 28 February 2014 N total at baseline: Intervention: 1859 Control: 6334 Important prognostic factors[2]: Age ± SD: I: 58 (14) C: 58 (14) Sex: I: 72% M	Gout (based on ICPC code T92)	Non-gout	Length of follow-up: Gout: Mean 29.8 months (SD 20.2) Non-gout: mean 26.8 months (SD 19.9) Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measure-1 Defined as mortality due to CVD Not reported Outcome measure-2 Defined as morbidity due to CVD Number of CVD (%) I: 154 (8) C: 318 (3) Adjusted HR: 1.44 (1.18 to 1.76)	Adjusted for age, sex and comorbidities (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia).

		C: 65% M Comorbidities (I/C) Hypertension: 39%/22% Diabetes mellitus: 15%/9% Hyperlipidemia: 10%/7%					
Clarson, 2015a	Type of study: Cohort study Setting: Primary care patients Country: UK Source of funding: non-commercial	<u>Inclusion criteria</u>: • Aged over 50 at baseline • Incident diagnosis of gout • Consulting primary care between 1987 and 1999 <u>Exclusion criteria</u>: • Previous history of vascular disease <u>N total at baseline</u>: Intervention: 8386 Control: 39766 <u>Important prognostic factors[2]</u>: Age ± SD: I: 66 (11) C: 66 (11) Sex: I: 69% M C: 69% M	Gout (based on diagnostic code for gout in CPRD)	Non-gout	<u>Length of follow-up</u>: Not reported <u>Loss-to-follow-up</u>: Not reported <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported	<u>Outcome measure-1</u> Defined as mortality due to CVD Not reported <u>Outcome measure-2</u> Defined as morbidity due to CVD Number of CVD (%) Not reported Men: Adjusted HR: 0.95 (0.83 to 1.09) Women: Adjusted HR: 1.17	

		Comorbidities (I/C) Hypertension: 36%/17% Hyperlipidemia: 6%/3% Diabetes: 4%/4%				(0.99 to 1.38)	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
CVD mortality				
Kok, 2012	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely; risk factor-related diagnosis was used instead of adjustment for the risk factor
CVD morbidity				
Janssens, 2017	Unlikely	Unclear	Unlikely	Likely, analyses not adjusted for smoking or alcohol use or kidney function
Clarson, 2015a	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The Risk of Bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-feb 2017	(gout(mj) OR gout(tiab)) AND (cardiovascular diseases/epidemiology(mj) OR cardiovascular diseases/etiology(mj) OR cardiovascular diseases/mortality(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab)) AND (meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR review(pt) OR random*(tiab) OR RC(tiab) OR cohort studie((mh) OR cohort study(tiab) OR research support, non-U.S. Gov't(pt))	153

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Schieir, 2017	Uitkomst alleen MI
Kuo, 2016	HVZ niet als een composiet eindpunt genomen
Wiseman, 2016	Systematische review met 1 studie over jicht geïncludeerd: Seminog (ea) 2013 (reeds gevonden)
Abeles, 2015	Narratieve review
Liu, 2015	Uitkomst alleen MI
Van der Burg, 2015	Cohortstudie met 50% lost-to-follow-up en werkende patiënten
Bhole, 2014	Narratieve review
Karis, 2014	Narratieve review
Meek, 2014	Controls bestonden uit patiënten met andere reumatoïde aandoeningen i.p.v. jicht
Van Durme, 2014	Systematische review: breed ingestoken. Vanwege heterogeniteit geen meta-analyse; studies met een high Risk of Bias waren geëxcludeerd; geen evidence-tabellen beschikbaar
Perez-Ruiz, 2014	Review over mortaliteit ten gevolge van HVZ reeds geïncludeerd
Seminog, 2013	Uitkomst MI en stroke apart
Stack, 2013	Niet iedereen was HVZ-vrij op baseline
Lottmann, 2012	Recentere review beschikbaar
Teng, 2012	Recentere review beschikbaar
Kuo, 2011	Zelfde populatie als Kuo, 2010; reeds geïncludeerd door Clarson, 2015b
Shah, 2010	Narratieve review (mogelijk gebruiken voor overwegingen)
De Vera, 2010	Geïncludeerd door Clarson, 2015b
Kuo, 2010	Geïncludeerd door Clarson, 2015b
Keenan, 2009	Narratieve review
Krishnan, 2008	Narratieve review
Krishnan, 2008	Reeds geïncludeerd door Clarson, 2015b
Kim, 2008	Recentere review beschikbaar
Choi, 2007	Geëxcludeerd door Clarson, 2015b (onzeker over geen CVD op baseline)
Baker, 2007	Associatie tussen urinezuur en PAD
Krishnan, 2006	Zelfde studie als Krishnan, 2008
Saag, 2005	Narratieve review
Luk, 2005	Narratieve review

1.3.10 Reumatoïde artritis

Uitgangsvraag
Wat is de rol van reumatoïde artritis bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder hart- en vaatziekten?

Inleiding
Reumatoïde artritis is een chronische systemische gewrichtsontsteking die geassocieerd is met een verhoogd risico op sterfte, waarschijnlijk grotendeels ten gevolge van cardiovasculaire morbiditeit. Er is inmiddels duidelijk bewijs dat ernstige ontstekingen een opstap kunnen vormen naar versneld optreden van vasculaire aandoeningen (Sattar, 2003). Systemische ontstekingen lijken het risico op hart- en vaatziekten (in)direct te beïnvloeden doordat ze bestaande risicofactoren versterken (Sattar, 2003). Terwijl eerdere kleine onderzoeken er al op wezen dat RA het risico op hart- en vaatziekten sterker verhoogt dan andere risicofactoren, vormt de recent geactualiseerde analyse van de nationale QRESEARCH-database onder 2,7 miljoen personen hiervoor nu het beste beschikbare bewijs (Hippisley-Cox, 2017). Dit bewijs is nu opgenomen in een aantal nationale risicoscores en Europese richtlijnen (Board, 2014; Agca, 2017).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende zoekvraag:

> Is reumatoïde artritis een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten?

P: algemene populatie zonder hart- en vaatziekten;
I: reumatoïde artritis;
C: geen reumatoïde artritis;
O: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database PubMed is op 8 mei 2017 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 87 treffers op met zoekfilter systematische reviews/meta-analyses, waarvan er 1 systematische review bruikbaar was voor beantwoording van onze uitgangsvraag. Deze review gebruikte de (gecombineerde) uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (Avina-Zubieta, 2012). Conflicten werden via onderlinge discussie opgelost. Buiten de zoekactie (grijze literatuur) werd nog een meta-analyse met de uitkomstmaat totale mortaliteit gevonden (Dadoun, 2013).
Een aanvullende literatuurzoekactie op 14 augustus 2017 (vanaf de laatste zoekdatum van de systematische review, juni 2011) leverde 268 artikelen op. Onderzoeken werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie voor de uitgangsvraag,

type onderzoek en gebruikte uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 onderzoeken voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden 8 onderzoeken geëxcludeerd en 3 aanvullende onderzoeken geïncludeerd (zie exclusietabel in bijlagen). De belangrijkste onderzoekskarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen (zie bijlagen). De beoordeling van de individuele studieopzet is opgenomen in de Risk of Bias tabellen (zie bijlagen).

Samenvatting literatuur

Avina-Zubieta (2012) verrichtten een meta-analyse van observationele onderzoeken naar het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met reumatoïde artritis in vergelijking met de algemene populatie (Avina-Zubieta, 2012). Er werd een literatuurzoekactie verricht tot juni 2011. De auteurs definieerden hart- en vaatziekten als (fataal en niet-fatale) acute myocardinfarcten, cerebrovasculaire accidenten en congestief hartfalen. Bij 5 van de 14 onderzoeken was de follow-up niet bekend. Bij de overige onderzoeken was de gemiddelde follow-up 4,7 jaar met een range van 1 tot 15 jaar. De kwaliteit van de verschillende onderzoeken werden gescoord op basis van soort onderzoeksgroep (klinisch versus niet-klinisch), cohorttype (inception (vanaf het begin van de diagnose) of non-inception), definitie van reumatoïde artritis, definitie van uitkomstmaten hart- en vaatziekten, mate van uitval en correctie voor Framingham risico scores. Heterogeniteit van de onderzoeken werd onderzocht met subgroepanalyses: onderzoeken werden gestratificeerd naar soort onderzoeksgroep, cohorttype, definitie van reumatoïde artritis en kwaliteitsscore. Resultaten werden gecontroleerd op robuustheid door het verrichten van een sensitiviteitsanalyse. Publicatie bias en vertekening door inclusie van kleine onderzoeken werd beoordeeld met behulp van een funnel plot en Egger's test voor asymmetrie.

In de meta-analyse van Dadoun (2012) werden onderzoeken geïncludeerd naar de doodsoorzaken van patiënten met reumatoïde artritis (Dadoun, 2012). Er werd een literatuurzoekactie verricht tot januari 2010. In totaal konden er 11 longitudinale onderzoeken worden geselecteerd met cohorten die waren gestart van 1955 tot 1995 met 51819 patiënten. Van 8 onderzoeken kon de gestandaardiseerde mortaliteitsratio (SMR) worden meegenomen in de meta-analyse. De gemiddelde SMR werd berekend met een random effect model, resultaten werden gecontroleerd op robuustheid door het verrichten van een sensitiviteitsanalyse.

Beschrijving cohortonderzoeken na juni 2011

Lindhardsen (2011) verrichtten een cohortonderzoek in de gehele Deense populatie van 1997 tot 2007 (Lindhardsen, 2011). Het onderzoek richtte zich op het risico op een myocardinfarct bij patiënten met reumatoïde artritis of diabetes mellitus. In totaal werden 10477 patiënten met reumatoïde artritis vergeleken met 4,3 miljoen inwoners zonder deze ziekte. Daarnaast werd er een 'nested' case-controle onderzoek naar de effecten van covariaten op het risico op een myocardinfarct verricht. De gemiddelde follow-up was 4.6 jaar.

In een cohortonderzoek van Ogdie (2015) met data uit een Britse eerstelijns database, The Health Improvement Network (THIN), werden 41752 patiënten met reumatoïde artritis vergeleken met 81573 willekeurig geselecteerde patiënten zonder reumatoïde artritis (Ogdie, 2015). Patiënten met reumatoïde artritis werden verdeeld in twee

groepen: met en zonder DMARDS. De berekende hazard ratio's werden gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en tijdstip van inclusie in het cohort. De gemiddelde follow-up was 5 jaar.

Castaneda (2015) analyseerden een cohort van 775 patiënten met reumatoïde artritis afkomstig van 67 poliklinieken in Spanje en vergeleken de data met 677 op leeftijd en geslacht gematchte patiënten zonder chronische reumatische gewrichtsaandoeningen (Castaneda, 2015). In dit onderzoek werden hart- en vaatziekten gedefinieerd als ischemische hartziekten, beroerte, perifeer arterieel vaatlijden en hartfalen. De follow-up was 10 jaar.

Resultaten

Morbiditeit van hart- en vaatziekten

De systematische review van Avina-Zubieta (2012) laat een verhoogd risico zien op de gecombineerde uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (RR 1,48 (95% BI 1,36 tot 1,62)) voor 39901 patiënten met reumatoïde artritis ten opzichte van de algemene populatie (Avina-Zubieta, 2012). Aparte cardiovasculaire morbiditeitscijfers worden niet gegeven. Er was significante heterogeniteit (Q=25,6) bij alle analyses. Deze werd deels verklaard door het cohort type, de inception cohorten waren de enige cohorten die geen statistisch significant verhoogd risico vonden op hart- en vaatziekten. De follow-up duur van de inception cohorten was relatief korter dan de non-inception cohorten. De gepoolde RR bleef significant verhoogd na de sensitiviteitsanalyse, een indicatie dat het resultaat robuust is. De Egger´s test voor asymmetrie van het funnel plot was niet significant.

In het onderzoek van Lindhardsen (2011) was het risico op een myocardinfarct van een patiënt met reumatoïde artritis 1,7 keer hoger ten opzichte van de algemene populatie (incidence rate ratio (IRR) 1.7 (95% BI 1.5 tot 1.9)) (Lindhardsen, 2011). In hetzelfde onderzoek werd tevens een IRR van 1,7 gevonden voor patiënten met diabetes mellitus. Dit risico was onafhankelijk van duur van medicamenteuze behandeling, co-morbiditeit en socio-economische status in de op leeftijd en geslacht gematchte case-controle analyse. Het risico van een patient met reumatoide artritis kwam overeen met die van een 10 jaar oudere patiënt zonder reumatoïde artritis.

In het onderzoek van Castaneda (2016) was het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met reumatoïde artritis niet significant verhoogd ten opzichte van de patiënten zonder reumatische gewrichtsaandoeningen, namelijk OR 1,58 (95% BI 0,90 tot 2.76) (Castaneda, 2016).

In het eerstelijns cohort van Ogdie (2015) was het risico op myocardinfarct bij patiënten met reumatoïde artritis voor beide groepen verhoogd, namelijk zonder DMARDS HR 1,33 (95% CI 1,17 tot 1,52) en met DMARDS HR 1,96 (95% CI 1,75 tot 2,19) (Ogdie, 2015). Het risico op CVA was ook verhoogd, namelijk bij patiënten met reumatoïde artritis zonder DMARDS HR 1,29 (95% CI 1,15 tot 1,45) en met DMARDS HR 1,24 (95% CI 1,10 tot 1,39).

Mortaliteit van hart- en vaatziekten

De systematische review van Avina-Zubieta (2012) laat een verhoogd risico op het gecombineerde eindpunt cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (RR 1,48 (95% BI 1,36 tot 1,62)) zien voor patiënten met reumatoïde artritis (zie boven) (Avina-Zubieta, 2012).

In het eerstelijns cohort van Ogdie (2015) werd een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit gevonden bij zowel patiënten met reumatoïde artritis zonder DMARD's HR 1,43 (95% CI 1,28 tot 1,59) als met DMARD's HR 1,66 (95% CI 1,48 tot 1,86) ten opzichte van de algemene populatie (Ogdie, 2015

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is met 1 niveau afgewaardeerd voor indirect bewijs en relatief korte follow-up.

Conclusies

Redelijk GRADE	Patiënten met reumatoïde artritis hebben waarschijnlijk een verhoogd risico op het krijgen van hart- en vaatziekten, onafhankelijk van de klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten. *Bronnen (Avina-Zubieta, 2012; Lindhardsen, 2011; Castaneda, 2016; Ogdie, 2015)*

Redelijk GRADE	Patiënten met reumatoïde artritis hebben waarschijnlijk een verhoogd risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten, onafhankelijk van de klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten *Bronnen (Avina-Zubieta, 2012; Ogdie, 2015)*

Overwegingen
Reumatoïde artritis is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten onafhankelijk van de klassieke risicofactoren. Dit verhoogde risico lijkt onafhankelijk van de duur van de ziekte, maar is mogelijk wel afhankelijk van ziekteactiviteit (Lindhardsen, 2011; Arts, 2015). Er zijn aanwijzingen dat systemische inflammatie al aanwezig is in de jaren voordat reumatoïde artritis zich klinisch manifesteert (Demoruelle, 2014). Het risico op hart- en vaatziekten neemt af bij adequate behandeling van de ziekte (Smolen, 2016).

Bij gebruik van de SCORE voor berekening van het risico op hart- en vaatziekten zal bij patiënten met reumatoïde artritis het risico onderschat worden. Derhalve is afgesproken de SCORE-risicoschatting te vermenigvuldigen met een factor 1,5. Deze factor komt overeen met het verhoogd risico dat wordt gevonden in de beschreven onderzoeken ende aanbevelingen van de European League against Rheumatism (EULAR) (Agca, 2017).

Aanbevelingen

Stel een cardiovasculair risicoprofiel op bij personen met reumatoïde artritis.

Vermenigvuldig het resultaat uit een SCORE-schatting met 1,5 bij patiënten met reumatoïde artritis.

Literatuur

Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016update. Ann

Rheum Dis. 2017;76(1):17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3. Review. PubMed PMID: 27697765.

Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):998-1003. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204531. Epub 2014 Jan 23. PubMed PMID: 24458537.

Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2012;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726. Epub 2012 Mar 16. PubMed PMID: 22425941.

Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. Semin Arthritis Rheum. 2015;44(6):618-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.002. Epub 2014 Dec 25. Erratum in: Semin Arthritis Rheum. 2015 Oct;45(2):e7-8. PubMed PMID: 26058345.

Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM. When and Where Does Inflammation Begin in Rheumatoid Arthritis? Current Opinion in Rheumatology. 2014;26(1):64–71. http://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000017.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. BMJ. 2017;357:j2099. doi: 10.1136/bmj.j2099. PubMed PMID: 28536104; PubMed Central PMCID: PMC5441081.

JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart. 2014 Apr;100 Suppl 2:ii1-ii67. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305693. Review. PubMed PMID: 24667225.

Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):929-34. doi: 10.1136/ard.2010.143396. Epub 2011 Mar 9. PubMed PMID: 21389043.

Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675. Epub 2014 Oct 28. PubMed PMID: 25351522; PubMed Central PMCID: PMC4341911.

Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation. 2003;108(24):2957-63. Review. PubMed PMID: 14676136.

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3. Review. Erratum in: Lancet. 2016 Oct 22;388(10055):1984. PubMed PMID: 27156434.

Bijlagen bij submodule 1.3.10

Evidence-tabellen

A. Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (prognosis studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit						
Avina-Zubieta 2012	SR van observationeel onderzoek Literatuur search vanaf startdatum databases (Medline, Embase, LILACS, Cochrane) tot juni 2011 Setting, country: USA, UK, Zweden, Canada en Nederland Type of funding: Not reported	Inclusiecriteria SR: - observationeel onderzoek - vooraf gedefinieerde RA criteria - vooraf gedefinieerde HVZ criteria voor een eerste event van MI, CVA of hartfalen - RR berekeningen - vergelijkende groep - patienten zonder HVZ Exclusiecriteria SR: - geen Belangrijkste baseline karakteristieken van individuele onderzoeken: 16 onderzoeken, waarvan 9 onderzoeken het risico op cardiovasculaire	reumatoïde artritis Definitie diagnose RA: op basis van American College of Rheumatology (ACR) classificatie criteria of andere gevalideerde score	Follow-up (jaren): Bij 9 onderzoeken was de gemiddelde follow-up 4,7 jaar (range 1 to 15 jaren) Bij de overige 5 onderzoeken was de follow-up niet bekend Incomplete data Niet gerapporteerd Event-rate: 5,1%	**Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit***: pooled RR 1,48 (95%BI 1,36 to 1,62) *definitie: Fataal en niet-fataal • myocardinfarct • CVA • hartfalen Heterogeniteit (Q) 25,6 (p=0,0009)	Conclusies auteurs: "In summary, our meta-analysis of published observational studies indicates that people with RA have a 48% (pooled RR 1.48 (95% CI 1.36 to 1.62)) increased risk of incident CVD when compared to the general population." Persoonlijke opmerkingen over studiekwaliteit, conclusies en andere problemen (mogelijk) die relevant zijn voor de onderzoeksvraag: Er was een significante hetereogeniteit van de onderzoeken, dat deels werd toegeschreven aan het verschil in soort cohort (de RR was lager in de inception cohorten) en niet aan het verschil in

		morbiditeit onderzochten N, leeftijd (range gemiddeld in jaren): 41490, 46,3 to 64,1 *Geslacht:* 62 tot 100% vrouw				kwaliteit. De gemiddelde follow-up was relatief kort. De kwaliteit van de SR was goed (AMSTAR 10/11). Niveau van bewijs: GRADE (per vergelijking en uitkomst maat, inclusief redenen voor af/opwaarderen) Uitkomst cardiovasculaire morbiditeit: Deze uitkomst wordt geupdate met de 3 geselecteerde cohorten. Uitkomst cardiovasculaire mortaliteit: Deze uitkomst wordt geupdate met 1 geselecteerd cohort.

ACR=American College of Rheumatology, ARA= American Rheumatism Association, SMR= gestandaardiseerde mortaliteit ratio

B. Evidence-tabel voor prognostische onderzoeken (observationeel)
Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Cardiovasculaire morbiditeit						
Lindhardsen, 2011	Type of study: nationwide cohort,	Interventiegroep: Patienten met reumatoide artritis	rheumatoide arthritis	Gemiddelde follow-up (SD): 4.6 (2.8)	**Cardiovasculaire morbiditeit myocardinfarct:**	* Gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, calendar year, cardioprotective

	nested case-controle onderzoek Setting en country: population of Denmark Source of funding: unrestricted grant from the Danish Rheumatism Association	<u>Vergelijkende groep: patienten zonder reumatoide artritis</u> <u>Interventiegroep:</u> <u>N=</u> 9921 <u>Sex:71 % (F)</u> <u>Gemiddelde leeftijd: 56 jaar</u> <u>Vergelijkende groep:</u> <u>N=</u> 3 978 821 <u>Sex:</u> <u>51% (F)</u> <u>Gemiddelde leeftijd: 46 jaar</u>	Definitie diagnose RA: identified by ICD codes M5-M6 in combination with a dispensed prescription of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), that is, methotrexate (ATC classes L01BA01 and L04AX03), sulfasalazine (A07EC01), azathioprine (L04AX01), hydroxychloroquine (P01BA02), gold therapy (M01CB), lefl unomide (L04AA13) and cyclosporine (L04AA01), within a year before or after the time of diagnosis[1]	Incomplete data: 0,04%	incidence rate ratio: 1.7 (95% BI 1.5 to 1.9)*	medication, comorbiditeit and socioeconomische status.
Castaneda, 2015	Type of study: prospective cohort study Setting: Cardiovascular in rheumatology (CARMA) project Country: Spain Source of funding: Commercial (Abbvie) and non-commercial	<u>Interventie groep:</u> Patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis without a history of CVD <u>Vergelijkende groep</u>: individuals without these disorders but with osteoarthritis, osteoporosis or other non-inflammatory diseases matched by age and sex <u>Interventie groep</u>	rheumatoide arthritis Definitie diagnose RA: inclusie obv de American College of Rheumatology Classification Criteria for RA	Einde van follow-up: 10 jaar <u>Incomplete data</u>: geen	**Cardiovasculaire morbiditeit#** OR: 1.58 (95% BI 0,90 to 2.76)* <u>#definitie cardiovasculaire morbiditeit</u>: • -ischemische hartziekten • -beroerte • -perifeer arterieel vaatlijden • -hartfalen	*De berekende odds ratio's werden gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd ten tijde van inclusie, leeftijd bij het begin van symptomen, niveau van scholing, rookstatus, familiaire belasting met ischemische hartziekten, duur van de ziekte, botaantasting, Health Assessment Questionnaire en obesitas, hypertensie, diabetes en dyslipidemie.

		N = 775 deelnemers Sex: 75% F Mean age ± SD: 57 ± 12 <u>Vergelijkende groep</u> N = 677 deelnemers Sex: 65% F Mean age ± SD: 54 ± 12				
Ogdie, 2015	Type of study: prospective cohort study Setting: The Health Improvement Network (THIN), a primary care medical record database Country: UK Source of funding: Non-commercial	<u>Interventie groep:</u> Patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis between 18 and 89 years of age <u>Vergelijkende groep:</u> individuals without these disorders matched on practice and index date within the practice. <u>Interventie groep:</u> *No DMARDS:* N = 17912 participants Sex: 30% M Mean age ± SD: 64 ± 16 *DMARDS:* N = 23840 participants Sex: 30% M Mean age ± SD: 60 ± 14 <u>Vergelijkende groep</u> N = 81573 participants Sex: 45% M Mean age ± SD:	Rheumatoid arthritis Definition diagnosis RA: diagnosis defined by the READ code, i.e. standard medical diagnosis codes used in the UK practice.	Duur follow-up (mean (SD)): Interventiegroep No DMARDS: 5,40 (3,99) DMARDS:5,36 (3,80) Controlegroep 5,24 (3,92) <u>Incomplete data</u>: niet vermeld	**Cardiovasculaire morbiditeit** <u>Myocardinfarct</u> No DMARDS HR 1,33 (95% CI 1,17 to 1,52)* DMARDS HR 1,96 (95% CI 1,75 to 2,19)* <u>CVA</u> No DMARDS HR 1,29 (95% CI 1,15 to 1,45)* DMARDS HR 1,24 (95% CI 1,10 to 1,39)*	* Adjusted for sex, age, hypertension, hyperlipidemia, diabetes and start year in the cohort.

		50 ± 18				
Cardiovasculaire mortaliteit						
Ogdie, 2015	Zie boven	Zie boven	Zie boven	Zie boven	**Cardiovasculaire mortaliteit** No DMARDS HR 1,43 (95% CI 1,28 to 1,59)* DMARDS HR 1,66 (95% CI 1,48 to 1,86)*	* Adjusted for sex, age, hypertension, hyperlipidemia, diabetes and start year in the cohort.

[1] Deze methode is gevalideerd in onderzoek met een positief voorspellende waarde van >80% (Singh, 2004).

C. Table of quality assessment – prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Reumatoide artritis

Study reference (first author, year of publication)	**Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?** (yes/no/unclear)	**Was follow-up sufficiently long and complete?** (yes/no/unclear)	**Was the outcome of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?** (yes/no/unclear)	**Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?** (yes/no/unclear)	**Level of evidence**
Lindhardsen, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	A2
Castaneda, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	B
Ogdie, 2015	Yes	No	Yes	Yes	No (not described)	Yes	B

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2

A2: Prospective inception cohort* (patients enrolled at same point in disease course), adequate study size and follow-up (≥80%), adequate control for confounding and no selective loss to follow-up

B: Prospective cohort* but not fulfilling all criteria for category-A2, retrospective cohort study or, case-control study, or cross-sectional study

C: non-comparative study

*** untreated controls from a RCT can also be considered as a cohort**

Zoekverantwoording

Systematische reviews/meta-analyse

Database	Zoektermen	Totaal
Pubmed	(cardiovascular diseases(mh) OR CVD(tiab) OR cardiovascular(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event*(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (arthritis, rheumatoid(mh) OR reumatoid arthritis(tiab))	86

Observationeel onderzoek vanaf juni 2011

Database	Zoektermen	Totaal
Pubmed	(cardiovascular diseases/etiology(mj) OR cardiovascular diseases/epidemiology(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event*(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (cohort studies(mh) OR cohort study(tiab) OR observational study(pt) OR observational(tiab) OR observation(mh)) AND (arthritis, rheumatoid(mh) OR reumatoid arthritis(tiab))	266

Exclusietabel observationele onderzoeken

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Solomon, 2015	nieuw risico model
Crowson, 2012	nieuwe risico scores
Khan, 2013	geen vergelijkende groep
Meek, 2014	geen vergelijkende groep
Van den Hoek, 2016	geen vergelijkende groep
Jafri, 2017	incidentie van CV risicofactoren
Sparks, 2016	alleen vrouwen, andere definitie van cardiovasculaire ziekten (incl longembolie onder andere)
Masi, 2017	andere opzet onderzoek
Dadoun, 2013	alleen totale mortaliteit

1.3.11 Ziekte van Bechterew (ankyloserende spondylitis)

Uitgangsvraag
Wat is de rol van ziekte van Bechterew (ankyloserende spondylitis) bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder hart- en vaatziekten?

Inleiding
De ziekte van Bechterew, ofwel ankyloserende spondylitis, is een gewrichtsontsteking in de wervelkolom en het bekken die tot pijn en stijfheid kan leiden. Er kunnen ook symptomen in andere organen en orgaansystemen optreden. Uit observationele studies is gebleken dat patiënten met ankyloserende spondylitis mogelijk een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten en sterfte. Dit verhoogde cardiovasculaire risico wordt wellicht niet alleen veroorzaakt door atherosclerotische aandoeningen en een verhoogde prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren, maar ook door ankyloserende spondylitis specifieke cardiovasculaire manifestaties. Het is de vraag of ankyloserende spondylitis onafhankelijk van andere bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten een risico verhogende factor vormt.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

> Wat is de associatie tussen ankyloserende spondylitis en het risico op hart- en vaatziekten?

P: algemene populatie zonder hart- en vaatziekten;
I: ankyloserende spondylitis (AS);
C: geen ankyloserende spondylitis;
O: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte zowel morbiditeit als mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde een relatieve risicoverhoging van >15% als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database PubMed is op 5 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 124 treffers op met zoekfilter systematische reviews/meta-analyses en cohortstudies. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie voor de uitgangsvraag. Conflicten werden via onderlinge discussie opgelost. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 8 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 4 studies

geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 4 studies definitief geselecteerd.

Vier cohortstudies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Dregan (2017) gebruikte data van de UK Biobank om de relatie tussen inflammatoire aandoeningen en cardiometabole ziekten en mortaliteit te onderzoeken. Ze voerden zowel een cross-sectionele analyse naar cardiometabool risico als een prospectieve analyse naar mortaliteitsriscio uit. Cox-proportionele hazards werden gebruikt om totale en cardiovasculair-gerelateerde mortaliteit te schatten. Van de totale groep met een inflammatoire ziekte (N=19082) hadden 1400 deelnemers (7%) ankyloserende spondylitis. De geïncludeerde groep zonder inflammatoire ziekte bestond uit 483559 deelnemers. De follow-up tijd van de prospectieve analyse werd niet gerapporteerd.

Hung (2016) gebruikte data van de landelijke cohortstudie Taiwan National Health Insurance Research database tussen 2000 en 2005 om te onderzoeken om CVD-events vaker voorkomen bij patiënten met ankyloserende spondylitis dan in de algemene populatie. Ze gebruikten de data van patiënten van 40 jaar en ouder met een diagnose voor ankyloserende spondylitis, en vergeleken dit met een gematched cohort op leeftijd en geslacht. Er werden 537 AS-patiënten geïncludeerd en 2685 patiënten zonder ankyloserende spondylitis. De gemiddelde follow-up tijd was 3 tot 4 jaar (maximaal 5 jaar).

Haroon (2015) gebruikte data van een cohort met data uit de gezondheidsadministratie in Canada (Ontario) tussen April 1995 en Maart 2011. Alle AS-patiënt werden gematched op basis van leeftijd en geslacht met vier personen uit hetzelfde cohort. De primaire uitkomst was vasculaire mortaliteit, gedefinieerd als een combinatie van cardiovasculaire of cerebrovasculaire sterfte. Er werden 21473 AS-patiënten geïncludeerd en 86606 patiënten zonder ankyloserende spondylitis. De follow-up tijd werd gerapporteerd in patiënt jaren. In de AS-groep was het aantal patiënt-jaren 166920 (=7,8 jaar gemiddeld) en in de groep zonder ankyloserende spondylitis was het aantal patiënt jaren 1686461 (=19,5 jaar gemiddeld).

De studie van Szabo (2011) gebruikte data van de Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) database tussen 1996 en 2006 om het risico op cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekten van patiënten uit Quebec met ankyloserende spondylitis te vergelijken met de algemene populatie van Quebec. Het AS-cohort bestond uit 8616 individuen en het 1% random sample van individuen zonder ankyloserende spondylitis uit 50699 individuen. De gemiddelde follow-up duur was 10,2 jaar in het AS-cohort en 10,5 jaar in de algemene populatie. De standardized prevalence ratio werd berekend, dit is de ratio van de geobserveerde prevalentie en de verwachte prevalentie.

Resultaten

Morbiditeit van hart- en vaatziekten

In de studie van Hung (2016) was het risico om hart- en vaatziekten te krijgen voor patiënten met ankyloserende spondylitis 20% hoger vergeleken met diegenen zonder ankyloserende spondylitis (HR 1,20; 95% BI 1,02 tot 1,42). Daarbij werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, urbanisatie niveau, geografische regio, hypertensie, hyperlipidemie en diabetes mellitus.

In de studie van Szabo (2011) werden gestandaardiseerde prevalentie ratio's berekend, waarbij de prevalentie van cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekten onder AS-patiënten vergeleken werden met de algemene bevolking. Er was een significant hoger risico op verschillende cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekten. Het gestandaardiseerde prevalentie ratio varieerde van 1,25 (95% BI 1,15 tot 1,35) voor cerebrovasculaire ziekte, 1,34 (95% BI 1,26 tot 1,42) voor congestief hartfalen, 1,36 (95% BI 1,29 tot 1,44) voor andere cardiovasculaire ziekten, 1,37 (95% BI 1,31 tot 1,44) voor ischemische hartziekte, 1,58 (95% BI 1,31 tot 1,91) voor aortaklep lijden, en 1,58 (95% BI 1,43 tot 1,74) voor niet-aortaklep lijden. Dit betekent dat patiënten met ankyloserende spondylitis een 25%, 34%, 36%, 37%, 58%, en 58% verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van genoemde ziekten, vergeleken met diegenen zonder ankyloserende spondylitis van dezelfde leeftijd en geslacht.

Mortaliteit van hart- en vaatziekten

In de studie van Dregan (2017) was het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten voor patiënten met ankyloserende spondylitis 97% hoger gedurende follow-up vergeleken met diegenen zonder ankyloserende spondylitis (RR 1,97; 95% BI 1,33 tot 2,90). Daarbij werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, sociaaleconomische status, etniciteit en opleidingsniveau (Dregan, 2017).

In de studie van Haroon (2015) werd alleen de ongecorrigeerde hazard ratio (HR) voor cardiovasculaire mortaliteit gerapporteerd. Het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten voor patiënten met ankyloserende spondylitis was 35% hoger gedurende follow-up vergeleken met diegenen zonder ankyloserende spondylitis (HR 1,35; 95% BI 1,07 tot 1,70). Voor vasculaire mortaliteit (combinatie van cardiovasculaire of cerebrovasculaire mortaliteit) werd de HR zowel ongecorrigeerd als gecorrigeerd gegeven. Het ongecorrigeerde risico om te overlijden ten gevolge van vasculaire ziekten voor patiënten met ankyloserende spondylitis was 43% hoger gedurende follow-up vergeleken met diegenen zonder ankyloserende spondylitis (HR 1,43; 95% BI 1,19 tot 1,72). Het gecorrigeerde risico was 36% hoger (HR 1,36; 95% BI 1,13 tot 1,65). Er werd gecorrigeerd voor baseline chronische nierziekten, perifeer vaatlijden, hypertensie, IBD, diabetes mellitus, dementie en kanker.

Bewijskracht van de literatuur

Morbiditeit van hart- en vaatziekten: de bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias door beperkte follow-up duur en onbekende uitval); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door verschillende definiëring van uitkomstmaat); publicatiebias.

Mortaliteit van hart- en vaatziekten: de bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias door

beperkte follow-up duur en zelf-gerapporteerde predictor en uitkomstmaat); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door verschillende definiëring van uitkomstmaat); publicatiebias.

Conclusies

Morbiditeit van hart- en vaatziekten

Zeer laag GRADE	We zijn te onzeker over de associatie tussen ankyloserende spondylitis en het risico op hart- en vaatziekten. *Bronnen (Hung, 2016; Szabo, 2011)*

Mortaliteit van hart- en vaatziekten

Zeer laag GRADE	We zijn te onzeker over de associatie tussen ankyloserende spondylitis en het risico op overlijden aan hart- en vaatziekten. *Bronnen (Dregan, 2017; Haroon, 2015)*

Overwegingen

Het is onzeker of patiënten met ankyloserende spondylitis (AS) een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten hebben vergeleken met de algemene populatie, gezien de zeer lage bewijskracht van de verschillende observationele studies met risico op bias. De resultaten uit de studies zijn echter wel consistent. Interventie studies met bloeddrukverlaging en cholesterolverlaging naar het effect op het optreden van hart- en vaatziekten bij deze groep patiënten zijn nooit gedaan en het is zeer onwaarschijnlijk dat deze ooit gedaan zullen worden. De adviezen voor het opstellen van een vasculair risicoprofiel bij patiënten met AS wijkt niet af van mensen zonder AS. Voor het inschatten van het vasculaire risico kan de risicotabel worden gebruikt, waarbij het berekende risico naar alle waarschijnlijkheid een geringe onderschatting van het werkelijke risico zal zijn. Alleen is het niet duidelijk hoeveel hoger het risico moet worden ingeschat.

Aanbeveling

Gebruik bij patiënten met ankyloserende spondylitis dezelfde criteria voor het opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel als bij patiënten zonder ankyloserende spondylitis.

Literatuur

Dregan A, Chowienczyk P, Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders. Heart. 2017. pii: heartjnl-2017-311214. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311214. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 28601812.

Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. Ann Intern Med. 2015;15:163(6):409-16. doi: 10.7326/M14-2470. PubMed PMID: 26258401.

Hung YM, Chang WP, Wei JC, et al. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(18):e3596. doi: 10.1097/MD.0000000000003596. PubMed PMID: 27149491; PubMed Central PMCID: PMC4863808.

Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2011;63(11):3294-304. doi: 10.1002/art.30581. PubMed PMID: 21834064.

Bijlagen bij submodule 1.3.11

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Dregan, 2017	Type of study: prospective cohort study Setting: UK Biobank data Country: UK Source of funding: Non-commercial (National Institute for Health Research Biomedical Research Center)	Exposed group: Participants of UK Biobank reporting a previous diagnosis of RA, SLE, psoriasis, AS, systemic vasculitis, Crohn's disease and UC disorders Comparison: those reporting none of these disorders <u>Exposed group</u> N = 19.082 participants Ankylosing spondylitis, N=1400 (7%) Sex: 62% M Mean age ± SD: 37 ± 13 <u>Unexposed group</u> N = 483.559 participants Sex: 46% M Mean age ± SD: 57 ± 8	Ankylosing spondylitis (also Crohn's disease, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ulcerative colitis)	Endpoint of follow-up: not reported For how many participants were no complete outcome data available? <0.01%	<u>Cardiovascular disease related mortality</u> Ankylosing spondylitis Adjusted RR (95% CI)*: 1.97 (1.33 to 2.90) <u>All cause mortality</u> Ankylosing spondylitis Adjusted HR (95% CI)*: 1.31 (1.00 to 1.71)	* Adjusted for age, sex, deprivation, ethnicity and educational level.
Hung, 2016	Type of study: prospective cohort study Setting: Taiwan National Health Insurance Research Database Country: Taiwan	Exposed group: Principal diagnosis between January 2001 and December 2005 of ankylosing spondylitis in ambulatory care and inpatients care, with ≥1 inpatient admission or 2 ambulatory visits. Only patients ≥40 yr.	Ankylosing spondylitis (ICD-9-CM code 720 or 720.0)	Endpoint of follow-up: maximum 5 year (2000 to 2005)	<u>Cardiovascular disease (5 yr)</u> Ankylosing spondylitis Crude HR (95% CI): 1.24 (1.05 to 1.46) Adjusted HR (95% CI)*: 1.20 (1.02 to 1.42)	* Adjusted for sex, age, urbanization level, geographic region, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes. AS = ankylosing spondylitis

	Source of funding: Non-commercial	Comparison: matches with the AS cohort on age and gender. <u>AS group</u> N = 537 participants Sex: 48% M Age 40-49 = 49% <u>Non-AS group</u> N = 2.685 participants Sex: 48% M Age 40 to 49 = 49%				
Haroon, 2015	Type of study: retrospective cohort study Setting: 4 core datasets from Ontario's provincial health administrative database Country: Canada Source of funding: Non-commercial	Exposed group: ≥2 OHIP claims, ICD-9-CM code 720 over 2 years, or ICD-10 code M45. Only patients >15 yr. Between April 1995 and March 2011 Comparison: match on age and sex assigned same cohort entry date, 4 comparators for each AS patient. <u>AS group</u> N = 21.473 participants Mean age±SD: 45.6 yr±15.9 <u>Non-AS group</u> N = 86.606 participants Mean age±SD: 45.7 yr±16.0	Ankylosing spondylitis (ICD-9-CM code 720.0 or ICD-10 code M45)	<u>Mean length of follow-up:</u> AS group: 166.920 patient-years Non-AS group: 1686.461 patient years For how many participants were no complete outcome data available? Not reported	<u>Cardiovascular mortality</u> Crude HR (95% CI): 1.35 (1.07 to 1.70) <u>Vascular mortality</u> Crude HR (95% CI): 1.43 (1.19 to 1.72) Adjusted HR (95% CI)*: 1.36 (1.13 to 1.65)	* Adjusted for baseline CKD, PVD, hypertension, IBD, diabetes, dementia, cancer
Szabo, 2011	Type of study: retrospective cohort study Setting: Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) database and the Quebec	Exposed group: ≥1 diagnosis of AS ICD-9 code 720.0 between January 1996 and December 2006. Only patients >19 yr.	Ankylosing spondylitis (ICD-9-CM code 720.0)	<u>Mean length of follow-up:</u> AS group: 10.2 yr Non-AS group: 10.5 yr	<u>Cerebrovascular disease (10 yr)</u> Standardized Prevalence Ratio, SPR (95% CI)*: 1.25 (1.15 to 1.35)	* Adjusted for sex and age AS = ankylosing spondylitis SPR = Standardized Prevalence Ratio

	provincial hospital discharge (MED-ÉCHO) database Country: Canada Source of funding: Non-commercial	Comparison: 1% random sample of RAMQ cohort (without AS). <u>AS group</u> N = 8.616 participants Mean age: 42.5 yr <u>Non-AS group</u> N = 50.699 participants Mean age: 42.5 yr		For how many participants were no complete outcome data available? Not reported	<u>Other cardiovascular disease (10 yr)</u> SPR (95% CI)*: 1.36 (1.29 to 1.44) <u>Congestive heart disease (10 yr)</u> SPR (95% CI)*: 1.34 (1.26 to 1.42) <u>Ischemic heart disease (10 yr)</u> SPR (95% CI)*: 1.37 (1.31 to 1.44) <u>Aortic valvular heart disease (10 yr)</u> SPR (95% CI)*: 1.58 (1.31 to 1.91) <u>Non-aortic valvular heart disease (10 yr)</u> SPR (95% CI)*: 1.58 (1.43 to 1.74)	

Table of quality assessment – prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Study reference (first author, year of publication)	**Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?** (yes/no/unclear)	**Was follow-up sufficiently long and complete?** (yes/no/unclear)	**Was the outcome of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?** (yes/no/unclear)	**Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?** (yes/no/unclear)	**Level of evidence**
Dregan, 2017	Yes	Unclear	Yes	No (self-reported)	Yes	Yes	A2
Hung, 2016	Yes	No	Yes	Yes	No (not described)	Yes	B
Haroon, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	No (not described)	No	B
Szabo, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	No (not described)	No	B

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
PubMed 2005-juli 2017 Engels	(cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR cardiovascular event(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tia)) OR incidence(tiab) OR prevalence(tiab)) AND (meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR review(pt) OR cohort studies(mh) OR cohort study(tiab) OR research support, non-U.S. Gov't(pt)) AND (spondylitis, ankylosing(mh) OR ankylosing spondylitis(tiab) OR Bechterew*(tiab) OR Bechterew's(tiab) OR ankylosing spondylarthritis(tiab) OR akylosing spondyloarthritis(tiab)) – LH/NHG	124

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Agca, 2017	PICO heel breed, consensus based. Wel gebruiken voor overwegingen
Wright, 2015	cumulatieve 10-jaars incidentie CVD berekend, geen risicoschatting
Roifman, 2011	O: coronary artery disease
Han, 2006	prevalence ratio's only for comorbidities, not for total CVD

1.3.12 hiv

Uitgangsvraag
Wat is de rol van hiv en of de antiretrovirale medicatie bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder hart- en vaatziekten?

Inleiding
Hiv is geassocieerd met een verhoogd risico op het krijgen van een van hart- en vaatziekte (HVZ) in vergelijking met de algemene populatie. Mogelijke verklaringen zijn chronische systemische inflammatie door hiv en het gebruik van antiretrovirale medicatie.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Is hiv en of de antiretrovirale medicatie, een onafhankelijke voorspeller voor het krijgen van een hart- en vaatziekte?

P: algemene populatie zonder hart- en vaatziekten;
I: hiv met of zonder antiretrovirale medicatie;
C: geen hiv of antiretrovirale medicatie;
O: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases pubmed (Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)) is op 8 mei 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 99 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie voor uitgangsvraag. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 8 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 7 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd. Na de uitwerking van de zoekvraag werd gezocht op relevante artikelen na inclusiedatum van de systematische review van Islam (Islam 2012). Dit leverde 1 nieuw onderzoek op (Lundgren, 2015.). Dit onderzoek onderzocht alleen het effect van antiretrovirale medicatie in vergelijking met geen medicatie op de mortaliteit door een HVZ

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Islam (2012)

De meta-analyse van Islam onderzocht 20 onderzoeken over hiv en het risico op een hart- en vaatziekte (Islam, 2012). De uiterste inclusiedatum van de review was augustus 2010. De geïncludeerde volwassen patiënten hadden allemaal hiv. De meta-analyse heeft als relevante eindpunten:

A. Het risico op hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden versus niet hiv-geïnfecteerden.
B. Het risico op hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden onder behandeling met antiretrovirale medicatie versus niet hiv-geïnfecteerden.
C. Het risico op hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden onder behandeling met antiretrovirale medicatie versus hiv-geïnfecteerden zonder antiretrovirale medicatie.

Het risico op sterfte door hart- en vaatziekten is niet onderzocht. Voor eindpunt A en B zijn 3 onderzoeken geïncludeerd en voor eindpunt C 8 onderzoeken. Enkele geïncludeerde cohortonderzoeken voor eindpunt A en B hebben een hoog risico op bias. Er was niet gecorrigeerd voor confounders of niet voor de belangrijkste confounder roken.

Resultaten

Islam (2012)

Het risico op hart- en vaatziekten is voor de 3 eindpunten:

A. hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden versus niet hiv-geïnfecteerden: RR 1.61 (95% BI: 1.43 tot 1.81).
B. hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden onder behandeling met antiretrovirale medicatie versus niet hiv-geïnfecteerden: RR 2.00 (95% BI: 1.70 tot 2.37).
C. hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden onder behandeling met antiretrovirale medicatie versus hiv-geïnfecteerden zonder antiretrovirale medicatie: RR 1.52 (95% BI: 1.42 tot 1.70).

Lundgren 2015

Het risico op sterfte door een hart- en vaatziekte bij hiv-geïnfecteerden met medicatie versus hiv-geïnfecteerden zonder medicatie was HR 0.84 (95%: 0.39 tot 1.81). Het aantal sterfte events mortaliteit door een HVZ was respectievelijke 12 en 14.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van het onderzoek over hiv als prognostische factor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten is gewaardeerd aan de hand van de GRADE-methodiek.

Islam (2012)

Eindpunt A: Het risico op hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden versus niet hiv-geïnfecteerden.

De bewijskracht voor het eindpunt is met 1 niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet van de geïncludeerde onderzoeken in de meta-analyse (Risk of Bias). De kwaliteit van bewijs is redelijk.

Eindpunt B: Het risico op hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden onder behandeling met antiretrovirale medicatie versus niet hiv-geïnfecteerden.

De bewijskracht voor het eindpunt is met 2 niveaus verlaagd vanwege ernstige beperkingen in de onderzoeksopzet van de geïncludeerde onderzoeken in de meta-analyse (Risk of Bias). De kwaliteit van bewijs is redelijk.

Eindpunt C: het risico op hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden onder behandeling met antiretrovirale medicatie versus hiv-geïnfecteerden zonder antiretrovirale medicatie.

De bewijskracht voor het eindpunt is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie. De kwaliteit van bewijs is redelijk.

Lundgren (2015)
Eindpunt: het risico op sterfte door een hart- en vaatziekten bij een hiv-geïnfecteerde met een antiretrovirale medicatie versus een hiv-geïnfecteerde zonder anti-rretrovirale medicatie.

De bewijskracht is met 1 punt verlaagd omdat er geen correctie voor confouders is gedaan.

Discussie
De literatuuranalyse is voor het eindpunt het risico op hart- en vaatziekten bij hiv-geïnfecteerden onder behandeling met versus niet hiv-geïnfecteerden redelijk duidelijk. Er is een verhoogd risico bij een hiv-geïnfecteerde op een HVZ. Voor hiv-geinfecteerden onder behandeling met antiretrovirale medicatie laat de literatuuranalyse een heterogeen beeld zien. De meta-analyse gebruikte vooral wat oudere onderzoeken en het destijds gebruikte behandelschema, dit hield in om pas bij een lage CD4+ telling te gaan behandelen dan wel bij symptomen. Het huidige behandelschema begint al eerder met behandeling, om te voorkomen dat er klachten en schade ontstaat zoals atherosclerose. Het onderzoek van Lundgren gaat uit van dit schema. Door de verschillende behandelschema's en uitkomsten van de onderzoeken is het niet mogelijk om een duidelijke conclusie te trekken over een eventueel verhoogd risico door antiretrovirale medicatie.

Conclusies

Redelijk GRADE	Een hiv-infectie is mogelijk geassocieerd met een hoger risico op een hart- of vaatziekte in vergelijking met de algemene populatie onafhankelijk van klassieke risicofactoren. *Bronnen (Islam, 2012)*

Redelijk GRADE	Een hiv-infectie behandeld met antiretrovirale medicatie is waarschijnlijk niet geassocieerd met een verhoogd risico op een hart- of vaatziekte in vergelijking met een hiv-infectie die niet behandeld wordt met antiretrovirale medicatie, onafhankelijk van klassieke risicofactoren. *Bronnen (Islam, 2012)*

Overwegingen

Al sedert vele jaren wordt er melding gemaakt van een verhoogd cardiovasculair risico bij hiv-geïnfecteerde patiënten, al dan niet met antiretrovirale behandeling. De meta-analyse die naar deze verbanden verricht is, laat wel consistent een verhoogd risico zien, maar hebben beperkingen, waaronder incomplete of onduidelijke correctie voor de klassieke cardiovasculaire risicofactoren, alsmede onvoldoende aandacht voor (publicatie)bias. Of en, zo ja, in welke mate (behandeling voor) hiv daadwerkelijk een cardiovasculair risico met zich meebrengt valt daarom niet met zekerheid te zeggen. Een cardiovasculaire risico-inventarisatie bij deze patiënten valt vanwege de bestaande aanwijzingen voor een verhoogd risico op hart – en vaatziekten te overwegen en is ook onderdeel van de meeste (inter)nationale hiv-behandelprotocollen. Op dit moment is er evenwel onvoldoende reden om bij deze populatie op basis van de uitkomsten van de risico-inventarisatie een ander beleid te voeren dan bij niet hiv-geïnfecteerden.

Aanbeveling

Overweeg een risicoprofiel op hart- en vaatziekten op te stellen bij patiënten met een – al dan niet behandelde – hiv-infectie.

Literatuur

Islam FM, Wu J, Jansson J, et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with hiv: a systematic review and meta-analysis. hiv Med. 2012;13(8):453-68. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x. Epub 2012 Mar 14. Review.PMID:22413967.

Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. INSIGHT START Study Group,. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807.

Bijlagen bij submodule 1.3.12

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Islam 2012	Meta-analyse 20 onderzoeken Relevante eindpunten: A. Risico op HVZ bij HIV geïnfecteerden versus niet geinfecteerden (3 onderzoeken) B. Risico op HVZ bij HIV geïnfecteerden behandeld met retrovirale medicatie versus niet geïnfecteerden (3 onderzoeken) C. Risico op HVZ bij HIV geïnfecteerden behandeld met retrovirale medicatie versus HIV geïnfecteerden (8 onderzoeken)	Inclusie criteria: - Cohort onderzoeken of randomized clinical trials - HIV geïnfecteerden volwassenen in een onderzoeksarm - Eindpunt hartziekte - Antiretrovirale medicatie - Uitkomsten in RR, OR of HR Exclusie criteria: - Geen Uitkomsten in RR, OR of HR - Niet-Engels Eindpunt A 3 Onderzoeken 1. Cohort 2. Cohort 3. Cohort HIV/control 1. 3953/373856 2. 3851/1044589 3. 74958/? Leeftijd 1. 49.5 jaar 2. 38.9 jaar 3. 38 jaar Ziekte	HIV-infectie	Eindpunt A: 4 – 5.8 jaar Eindpunt B: 6.5 - 11 jaar	Eindpunt A Events HIV/control 1. ?/? 2. 48/11 3. 189/26142 Effect size RR 1.61 (95% BI: 1.43-1.81) Eindpunt B Events HIV/Control 1. 33/43 2. ?/? 3. 36/31 Effect size RR 2.00 (95% BI: 1.70-2.37) Eindpunt C Events HIV/Control 1. ?/? 2. ?/? 3. ?/? 4. ?/? 5. 289/884 6. ?/?	Kwaliteit van bewijs: Amstar 8 uit 11 Eindpunt A: lage kwaliteit Eindpunt B: lage kwaliteit Eindpunt C: matige kwaliteit

		1. Myocardinfarct 2. Ischemische hartziekte 3. Myocardinfarct Eindpunt B 3 onderzoeken 1. Cross-sectionaal 2. Cohort 3. Cohort HIV/Control 1. 80/256 2. 6702/72480 3. 1191/1751 Leeftijd 1. 34 jaar 2. 39.4 jaar 3. 39.1 jaar Ziekte 1. HVZ 2. Myocardinfarct 3. Myocardinfarct Eindpunt C 1. Cross-sectional 2. Cohort 3. Cohort 4. Case-control 5. Case-control 6. Cohort 7. Cohort 8. Cohort HIV/control 1. 1021/? 2. 41213/? 3. 28513/? 4. 6168/? 5. 74958/?			7. 36/31 8. ?/? Effect size RR 1.52 (95% BI: 1.35-1.70)	

		6. 34976/? 7. 1191/1751 8. 33308/? Leeftijd 1. 41 jaar 2. 45 jaar 3. 26 jaar 4. 52.1 jaar 5. 47 jaar 6. 37.7 jaar 7. 39.1 jaar 8. 49 jaar Ziekte 1. HVZ 2. HVZ 3. Coronaire hartziekte 4. Myocardinfarct 5. Myocardinfarct 6. Myocardinfarct 7. Myocardinfarct 8. Myocardinfarct				

Eindpunt het risico op HVZ in HIV geïnfecteerden versus niet HIV geïnfecteerden

Onderzoek	Risico op bias	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Publicatie bias	Oordeel
Islam 2012	hoog[1]	Nee	Nee	Nee	Laag risico	Lage kwaliteit

Eindpunt het risico op HVZ in HIV geïnfecteerden behandeld met antiretrovirale medicatie versus niet HIV geïnfecteerden

Onderzoek	Risico op bias	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Publicatie bias	Oordeel
Islam 2012	Zeer hoog[1]	Nee	Nee	Nee	Laag risico	Lage kwaliteit

Eindpunt Risico op HVZ bij HIV geïnfecteerden behandeld met retrovirale medicatie versus HIV geïnfecteerden zonder retroviral e medicatie

Onderzoek	Risico op bias	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Publicatie bias	Oordeel
Islam 2012	Laag	Nee	Nee	Nee	Laag risico	Matige kwaliteit

1. **Er zijn 3 onderzoeken gebruikt in de meta-analyse voor dit eindpunt. De kwaliteit van 1 in onderzoek is laag (Obel, 2007). De HIV- groep is vergeleken met de algemene populatie en zijn niet gematcht met een vergelijkbare groep. Het onderzoek corrigeert voor meerdere confouders, maar niet voor roken (Obel, 2007).**
2. **De gebruikte onderzoeken (N=3) in de meta-analyse met als vergelijking het risico op HVZ in HIV geïnfecteerden versus niet HIV geïnfecteerden zijn van lage kwaliteit. De HIV- groep is vergeleken met de algemene populatie en zijn niet gematcht met een vergelijkbare groep in 2 onderzoeken (Lang, 2010; Obel 2007). In 1 onderzoek is er geen correctie voor confounders gedaan, behalve leeftijd en geslacht.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-mei 2017 Engels, Nederlands	(cardiovascular diseases(mh) OR CVD(tiab) OR cardiovascular(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event*(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (meta-analysis(pt) OR meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR systematic review(ti)) AND (HIV(mh) OR HIV infections(mh) OR HIV*(tiab) OR human immunodeficiency virus*(tiab))	99
Medline (PubMed) 2010-sep 2017 Engels, Nederlands	(cardiovascular diseases/etiology(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event*(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(ti) OR prevalence(ti)) AND (randomized controlled trial(pt) OR randoml*(tiab) OR RCT(tiab) OR cohort studies(mh) OR cohort study(tiab)) AND (HIV(mh) OR HIV infections(mh) OR HIV*(tiab) OR human immunodeficiency virus*(tiab))	525

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Exclusiereden	Auteur
Exclusie, alleen het risico per hart- en vaatziekte bij gebruik anit-retrovriale medicatie, geen totaal risico op HVZ	C. Bavinger and E. Bendavid and K. Niehaus and R. A. Olshen and I. Olkin and V. Sundaram and N. Wein and M. Holodniy and N. Hou and D. K. Owens and M. Desai. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review PLoS One. 1,8,3,e59551,2013
Exclusie, narratieve review	D. Chow and C. Shikuma and C. Ritchings and M. Guo and L. Rosenblatt. Atazanavir and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Systematic Review. Infect Dis Ther. 5,4,473-489,2016
Exclusie, alleen gericht op abacavir	M. Cruciani and V. Zanichelli and G. Serpelloni and O. Bosco and M. Malena and R. Mazzi and C. Mengoli and S. G. Parisi and G. Moyle. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. Aids. 25,16,1993-2004,2011
Exclusie, alleen gericht op abacavir	X. Ding and E. Andraca-Carrera and C. Cooper and P. Miele and C. Kornegay and M. Soukup and K. A. Marcus. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 61,4,441-7,2012
Exlsuise, geeft geen risico op HVZ	M. Farahani and H. Mulinder and A. Farahani and R. Marlink. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. Int J STD AIDS. 28,7,636-650,2017
Inclusie	F. M. Islam and J. Wu and J. Jansson and D. P. Wilson. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. HIV Med. 13,8,453-68,2012
Exclusie, narratieve review	J. M. Llibre and A. Hill. Abacavir and cardiovascular disease: A critical look at the data,Antiviral Res. 132,0,116-21,2016
Exclusie, narratieve review	M. J. Siedner. START or SMART? Timing of Antiretroviral Therapy Initiation and Cardiovascular Risk for People With Human Immunodeficiency Virus Infection. Open Forum Infect Dis. ,3,1,032,2016

1.3.13 IBD

Uitgangsvraag
Wat is de rol van inflammatory bowel disease (IBD: M. Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU)) bij het schatten van het risico op hart- en vaatziekten bij personen zonder hart- en vaatziekten?

Inleiding
Uit observationele studies is gebleken dat patiënten met IBD mogelijk een verhoogd risico hebben op arteriële trombo-embolische events zoals een myocardinfarct of herseninfarct, in vergelijkbare mate als het verhoogde risico bij andere inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis. Het is de vraag of IBD inderdaad onafhankelijk van andere bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten een risicoverhogende factor vormt.

Zoeken & Selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Hebben patiënten met IBD meer risico op het krijgen van een hart- en vaatziekte?

P: algemene populatie zonder hart- en vaatziekten;
I: IBD;
C: geen IBD;
O: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte zowel morbiditeit als mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de database Medline is met relevante zoektermen gezocht; de zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 327 treffers op met zoekfilter systematische reviews/meta-analyses en observationele studies. Studies werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie voor de uitgangsvraag. Conflicten werden via onderlinge discussie opgelost. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 SR/MA voorgeselecteerd. Uiteindelijk zijn 2 SRs geselecteerd: 1 SR/MA met zoekdatum 1 maart 2013 (Singh 2014) die zowel ischemische hartziekten als CVA als eindpunten had, en een SR/MA met zoekdatum 13 mei 2015 (Xiao, 2015) die alleen CVA als eindpunt had. Vervolgens werd vanaf de zoekdata van de SRs/MA gezocht naar nieuw verschenen originele onderzoeken. Voor het eindpunt CVA werden geen aanvullende observationele studies na 2015 gevonden; voor het eindpunt ischemische hartziekten werden nog 4 aanvullende cohort of case-controlonderzoeken gevonden (Close, 2015; Dregan, 2014; Jussila, 2014; Tsai, 2014). Deze onderzoeken van Close, Dregan en Tsai zijn uiteindelijk niet meegenomen in de bespreking doordat deze geen nieuwe informatie gaven over de zoekvraag. De kwaliteit van de 2 meta-analyses zijn respectievelijk hoog en matig en hadden een veel grotere patiëntenpopulatie.

Het cohortonderzoek van Jussilla (2014) wordt wel besproken omdat het informatie geeft over de uitkomstmaat sterfte door een hart- en vaatziekte (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording, origineel onderzoek). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de kwaliteit van de onderzoeken tabellen.

Samenvatting literatuur

Singh deden in 2014 een systematische review en meta-analyse van 8 cohort en case-control studies die incidente CVA's (5 onderzoeken) en ischemische hartziekten (6 onderzoeken) rapporteerden in patiënten met en zonder IBD. Gepoolde OR's met 95% betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend.

Xiao deden in 2015 een vergelijkbare SR/MA als Singh, met alleen het aantal CVA's als eindpunt. Gepoolde HR's met 95% betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend.

Jussila (2014) onderzocht met een database onderzoek de incidentie van mortaliteit en de doodsoorzaak bij IBD in vergelijking met de verwachte sterftecijfers en doodsoorzaak in de Finse populatie.

Resultaten

Tabel 1.9

Onderzoeken	Uitkomstmaten			
SR/MA	Ischemische hartziekte	CVA	Sterfte door ischemische hartziekte	Sterfte door CVA
Singh	OR gecorrigeerd (95% BI) 1,18 (1,07 tot 1,31)	OR gecorrigeerd (95% BI) 1,18 (1,09 tot 1,27)		
Xiao		HR (95% BI) 1,29 (1,16 tot 1,43)		
Cohort				
Jussila			Crohn: SMR (95% BI) 1,13 (0,90 tot 1,39) CU: SMR (95% BI) 1,21 (1,10 tot 1,31)	Crohn: SMR (95% BI) 1,07 (0,72 tot 1,54) CU: SMR (95% BI) 1,00 (0,84 tot 1,16)

<u>Ischemische hartziekte</u>

De meta-analyse van Singh vindt een verhoogde OR 1.18 (95% BI; 1.07 tot 1.31), voor het risico op een ischemische hartziekte bij een patiënt met IBD.

CVA
De meta-analyse's van Singh en Xiao vinden een verhoogde OR voor het risico op een CVA bij een patiënt met IBD. In beide meta-analyses is de uitkomstmaat verhoogd, respectievelijk een OR van 1.18 (95% BI; 1.09 tot 1.27) en 1.29 (95% BI; 1.16 tot 1.43).

Sterfte door ischemische hartziekte
Het cohortonderzoek van Jussila vindt bij de ziekte van Crohn geen verhoogd risico op sterfte door een ischemische hartziekte. Bij colitis ulcerosa is er een licht verhoogd risico op sterfte door een ischemische hartziekte, standardized mortality rate (SMR) 1.21 (95% BI; 1.10 tot 1.31).

Sterfte door CVA
Het cohortonderzoek van Jussila vindt geen verhoogd risico op sterfte door een CVA bij een IBD.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht van de onderzoeken over IBD als prognostische factor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten is gewaardeerd aan de hand van de GRADE-methodiek.

Singh
De kwaliteit van bewijs is hoog, zie tabel kwaliteit van bewijs voor details.

Xiao
De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 1 niveau vanwege grote heterogeniteit van de populatie. De kwaliteit van bewijs is hiermee matig.

Jussila
Er is door de opzet risico op vertekening. Niet alle confouders zijn meegenomen en ervoor gecorrigeerd. De doodsoorzaak is afkomstig van het Finse nationale basisregistratie systeem. De doodsoorzaak is vastgesteld met medisch of forensisch onderzoek. De laatste is nodig bij twijfel over een natuurlijke doodsoorzaak. Bij medisch onderzoek voor het vaststellen van de doodsoorzaak is er een reële mogelijkheid op overschatting door een ischemische hartziekte.

Conclusies

Hoog GRADE	Het is zeker dat er een licht verhoogd risico is op een ischemische hartziekte door de aanwezigheid van IBD. *Bronnen (Singh, 2014)*

Redelijk GRADE	Het is aannemelijk dat er een licht verhoogd risico is op een CVA door de aanwezigheid van IBD. *Bronnen (Singh, 2014; Xiao, 2015)*

Laag GRADE	Er is onzekerheid over het risico op sterfte door een hart- en vaatziekte door de aanwezigheid van IBD. *Bronnen (Jussila, 2014)*

Overwegingen

Er is een klein significant verhoogd risico op een hart- en vaatziekte bij een IBD. Daarom lijkt het de werkgroep zinnig om bij deze groep minimaal een risicoinventarisatie op hart- en vaatziekten te doen. Het zijn wel vaak relatief jonge personen (<50 jaar), waardoor het absolute risico op hart- en vaatziekten laag is. Door het licht verhoogde risico is reclassificatie naar een hogere risicogroep niet aan de orde. Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten met IBD anders behandeld dienen te worden.

Aanbeveling

Overweeg een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten bij patiënten met IBD op te stellen. Er is geen reclassificatie naar een hogere risicogroep door de IBD.

Literatuur

Close H, Mason JM, Wilson DW, et al. Risk of Ischaemic Heart Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Cohort Study Using the General Practice Research Database. PLoS One. 2015;10(10):e0139745. doi: 10.1371/journal.pone.0139745. eCollection 2015.

Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, et al. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. Circulation. 2014;130(10):837-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009990. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24970784.

Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, et al. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. J Crohns Colitis. 2014;8(9):1088-96. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.015. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24630486.

Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(3):382-93.e1: quiz e22. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.023. Epub 2013 Aug 24. Review. PMID: 23978350.

Tsai MS, Lin CL, Chen HP, et al. Long-term risk of acute coronary syndrome in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(3):502-7. doi: 10.1097/01.MIB.0000441200.10454.4f.

Xiao Z, Pei Z, Yuan M, et al. Risk of Stroke in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(12):2774-80. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.008. Epub 2015 Sep 8.

Bijlagen bij submodule 1.3.13

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Singh 2014 PS. Individuele studiekarakteristieken en resultaten zijn geëxtraheerd uit de SR, tenzij anders aangegeven	SR van cohort studies en case-control studies *Literatuur search tot 1 maart 2013* A: Andersohn 2010 B: Bernstein 2008 C: Ha 2009 D: Kristensen 2013 E: Osterman 2011 F: Rungoe 2012 G:Yarur 2011 H: Zoller 2012 <u>Study design</u>: SR A nested case-control (C-C) B nested C-C C nested C-C D nested C-C	Inclusiecriteria SR: - Goed gedocumenteerde diagnose CD of CU - Gerapporteerde incidente CVA's, isch hartziekte (IHD) of perifeer arterieel vaat event (niet intestinaal) - Controlegroep of referentiegroep non-IBD aanwezig - Effectmaten: RR, OR of gestandaardiseerde incidence rate, met 95% CI	Interventie Diagnose IBD	Controle Geen diagnose IBD	<u>Tijdsperiode/Follow-up (Jaren)</u>: A 5.2 – 5.4 jr B 16.1 – 16.6 jr C 3.2 - 4.1 jr D 6.0 - 6.2 jr E 4.4 – 4.7 jr F 12 jr (cohort) G 4.3 – 4.5 jr H 21 jr (cohort) <u>Aantal events (cases/controles):</u> A • CVA 89/1670 B • CVA 161/1390 • IHD 238/1884 • PAD 33/ 255 C • CVA 496/1804 • IHD 168/4219 • PAD 115/397 D	<u>Uitkomstmaten</u> A: CVA B: CVA/IHD/PAD C: CVA/IHD/PAD D: CVA E: IHD F: IHD G: IHD H: CVA/IHD <u>Effectmaten</u> - ORs adjusted (95% CI) CVA: 1.18 (1.09-1.27) IHD: 1.18 (1.07-1.31) PAD: 1.15 (0.96-1.38)	Author's conclusion: 'IBD is associated with a modest increase in the risk of cardiovascular morbidity (from CVA and IHD), particularly in women. These patients should be counselled routinely on aggressive risk factor modification.' Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: - matig tot sterke heterogeniteit (I^2 53% CVA en 88% IHD (met outlier)); AMSTAR 10/11 Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading. Uitkomsten:

	E nested C-C F cohort G case-control H cohort <u>Setting and Country</u>: USA (SR) A: UK, population B: Canada, population C: USA, health claims database D: Denemarken, population E: UK, population F: Denemarken, population G: USA, hospital based H: Zweden, population <u>Source of funding:</u> Niet commercieel (deze SR); niet gerapporteerd per studie	Exclusiecriteria SR: - Crosssectionele studies - Geen 95% CI - Indien meerdere publicaties zelfde cohort: alleen meest recente <u>Belangrijkste baseline karakteristieken van individuele studies</u>: <u>N (IBD/controles)</u> A 8054/161078 B 8072/80489 C 17487/69948 D 20795/199978 E 25327/237592 F 28833/4541987 G 356/712 H 43832/43832			E • CVA 456/3327 • IHD 390/3096 F • IHD 863/243844 G • IHD 47/33 H • CVA 1222/pop.est. • IHD 3872/pop.est.		Downgrade met 1 niveau vanwege grote heterogeniteit? (of is date streng)

Xiao 2015 PS. Individuele studiekarakteristieken en resultaten zijn geëxtraheerd uit de SR, tenzij anders aangegeven	SR van cohort studies en case-control studies *Literatuur search tot 1 mei 2015* A: Bernstein 2008 B: Andersohn 2010 C: Zoller 2012 D: Dregan 2014 E: Keller 2014 F: Huang 2014 G: Kristensen 2014 H: Keller 2015 <u>Study design</u>: SR A en C tot en met H: cohort B: nested case-control <u>Setting and Country</u>: China (SR) A: Canada B: UK C: Zweden	Inclusiecriteria SR: 1/ Gepubliceerde, peer reviewed data van cohort of case-control design 2/ Goed gedocumenteerde diagnose CU of CD 3/ Uitkomst CVA na de diagnose IBD 4/ Gem lftd deelnemers >18 jaar 5/ gerapporteerde effectmaten in OR/RR/HR met 95% Bis Exclusiecriteria SR: 1/ CVA voor de diagnose IBD 2/ Geen 95% CI berekenbaar <u>Belangrijkste baseline karakteristieke</u>	Interventie Diagnose IBD	Controle Geen diagnose IBD	<u>Tijdsperiode/Follow-up (Jaren)</u>: A 1984-2003 B 1987-2005 C: 1987-2008 D: 2002-2013 E: 1995-2005 F: 1998-2011 G: 1996-2011 H: 1995-2005 <u>Aantal events (cases/controles):</u> Niet gerapporteerd	<u>Uitkomstmaten</u> A tot en met H: CVA <u>Effectmaten</u> - gepoolde overall HR 1.29 (95% BI 1.16 tot 1.43) I^2 0.84=hoog - gepoolde HR CD 1.32 (95% BI 1.13 tot 1.56) I^2 0.86=hoog - gepoolde HR CU 1.18 (95% BI 1.06 tot 1.31) I^2 0.62=matig hoog	Author's conclusion: 'our meta-analysis demonstrated a modest increase in risk of stroke in patients with IBD, especially higher in females and in younger Asian patients, although our analysis showed a considerable heterogeneity, and in concordance with previous meta-analyses.' Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: - matig tot sterke heterogeniteit -AMSTAR 7/11 Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading. Uitkomsten: Downgrade met 1 niveau vanwege grote heterogeniteit? (of is dat te streng)

	D: UK E: Taiwan F: Taiwan G: Denemarken H: Taiwan Source of funding: Niet commercieel (deze SR); niet gerapporteerd per studie	n van individuele studies: N (IBD) A 8060 B 8054 C 43832 D 19832 E 516 F 18392 G 24499 H 3309					

Grade beoordeling kwaliteit systematische reviews

Onderzoek	Risico op bias	Inconsistentie	Indirectheid	Onprecies	Publicatie bias	Oordeel
Singh 2015	Laag	Nee	Nee	Nee	Nee	Hoog
Xia 2015	Laag	Ja[1]	Nee	Nee	Nee	Matig

1. Heterogeniteit = 84%

Beoordeling Cohort onderzoeken met Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Studies

Onderzoek	1. Representativeness of the exposed cohort	2. Selection of the non exposed cohort	3. Ascertainment of exposure	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	5. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis (max 2 punten)	6. Assessment of outcome	7. Was follow-up long enough for outcomes to occur	8. Adequacy of follow up of cohorts	Score
Jussila 2014	*		*	*		*	*		5 uit 9

1. truly representative of the average IBD in the community
2. no description of the derivation of the non exposed cohort
3. secure record (eg surgical records)
4. yes
5. Nee (2x)
6. record linkage
7. yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
8. no statement

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed) 2005-april 2017 Engels, Nederlands	(cardiovascular diseases(mj) OR CVD(tiab) OR cardiovascular disease(tiab) OR vascular disease(tiab) OR vascular event(tiab) OR coronary heart disease(tiab) OR CHD(tiab)) AND (predict*(tiab) OR statistics as topic(mh) OR risk assessment(mh) OR risk factors(mh) OR increased risk(tiab) OR risk score(tiab) OR risk(ti) OR mortality(tiab) OR incidence(tiab) OR prevalence(tiab)) AND (meta-anal*(tiab) OR systematic(sb) OR review(pt) OR random*(tiab) OR RCT(tiab) OR cohort studies(mh) OR cohort study(tiab) OR research support, non-U.S. Gov't(pt)) AND (inflammatory bowel diseases(mh) OR crohn disease(mh) OR colitis, ulcerative(mh) OR inflammatory bowel disease(tiab) OR IBD(tiab) OR crohn disease(tiab) OR crohn's disease(tiab) OR ulcerative colitis(tiab))	327

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

In- of exclusie & reden	
Exclusie; wel syst.gezocht, maar daarna uitsluitend narratief zonder beschreven methodologie	C. Rungoe and N. Nyboe Andersen and T. Jess,,Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart diseaseTrends Cardiovasc Med. 25,8,699-704,2015
Exclusie, verkeerde populatie (met CAD)	A. Aggarwal and A. Atreja and S. Kapadia and R. Lopez and J. P. Achkar. Conventional risk factors and cardiovascular outcomes of patients with inflammatory bowel disease with confirmed coronary artery disease. Inflamm Bowel Dis,1,20,9,1593-601,2014
Exclusie; narratief	N. N. Andersen and T. Jess. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. World J Gastrointest Pathophysiol. 5,3,359-65,2014
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	F. Andersohn and M. Waring and E. Garbe. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. Inflamm Bowel Dis.16,8,1387-92,2010
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	C. N. Bernstein and A. Wajda and J. F. Blanchard. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol. 6,1,41-5,2008
Inclusie; SR naar all-cause en cause specific mortality	M. Bewtra and L. M. Kaiser and T. TenHave and J. D. Lewis. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis, Inflamm Bowel Dis.19,3,599-613,2013
Inclusie, aanvullend op SR/MA Singh	H. Close and J. M. Mason and D. W. Wilson and A. P. Hungin and R. Jones and G. Rubin. Risk of Ischaemic Heart Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Cohort Study Using the General Practice Research Database.PLoS One. 10,10, e0139745,2015
Inclusie; SR naar CV specific mortality	S. D. Dorn and R. S. Sandler. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 102,3,662-7,2007
Inclusie; cohort 2014; eindpunten DM2/stroke/CHD	A. Dregan and J. Charlton and P. Chowienczyk and M. C. Gulliford. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. Circulation.130,10,837-44,2014
Exclusie; eindpunt is risk factor assessment	Cardiovascular risk assessment and treatment in chronic inflammatory disorders in primary care, G. Emanuel and J. Charlton and M. Ashworth and M. C. Gulliford and A. Dregan, Heart. 102,24,1957-1962,2016
Exclusie; narratief	A. M. Filimon and L. Negreanu and M. Doca and A. Ciobanu and C. M. Preda and D. Vinereanu. Cardiovascular involvement in inflammatory bowel disease: Dangerous liaisons, World J Gastroenterol,1007-9327 (Print). 21,33,9688-92,2015
Inclusie; zoekdatum tot juni 2012	M. Fumery and C. Xiaocang and L. Dauchet and C. Gower-Rousseau and L. Peyrin-Biroulet and J. F. Colombel. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. J Crohns Colitis. 8,6,469-79,2014
Exclusie; wel syst.gezocht, maar daarna uitsluitend	S. Gandhi and N. Narula and J. K. Marshall and M. Farkouh. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk of coronary artery disease? Am J Med. 125,10,956-62,2012

narratief zonder beschreven methodologie	
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	C. Ha and S. Magowan and N. A. Accortt and J. Chen and C. D. Stone. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 104,6,1445-51,2009
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	J. Haapamaki and R. P. Roine and U. Turunen and M. A. Farkkila and P. E. Arkkila. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 5,1,41-7,2011.
Inclusie; eindpunt stroke voor cohort IBD 2014	W. S. Huang and C. H. Tseng and P. C. Chen and C. H. Tsai and C. L. Lin and F. C. Sung and C. H. Kao. Inflammatory bowel diseases increase future ischemic stroke risk: a Taiwanese population-based retrospective cohort study. Eur J Intern Med. 25,6,561-5,2014
Exclusie; gaat over IBS/obstipatie, niet IBD!	C. Huerta and E. Rivero and M. A. Montoro and L. A. Garcia-Rodriguez. Risk factors for intestinal ischaemia among patients registered in a UK primary care database: a nested case-control study. Aliment Pharmacol Ther.33,8,969-78,2011
Inclusie, aanvullend op SR/MA Singh	A. Jussila and L. J. Virta and E. Pukkala and M. A. Farkkila. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. J Crohns Colitis.8,9,1088-96,2014
Inclusie; eindpunt stroke voor cohort CU 2014	J. J. Keller and J. Wang and Y. L. Huang and C. C. Chou and L. H. Wang and J. L. Hsu and C. H. Bai and H. Y. Chiou. Increased risk of stroke among patients with ulcerative colitis: a population-based matched cohort study. Int J Colorectal Dis. 29,7,805-12,2014
Inclusie; eindpunt stroke voor cohort Crohn 2014	,J. J. Keller and J. Wang and Y. L. Hwang and C. C. Chou and L. H. Wang and J. L. Hsu and C. H. Bai and H. Y. Chiou. Increased risk of stroke among patients with Crohn's disease: a population-based matched cohort study. Int J Colorectal Dis. 30,5,645-53,2015
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	S. L. Kristensen and O. Ahlehoff and J. Lindhardsen and R. Erichsen and G. V. Jensen and C. Torp-Pedersen and O. H. Nielsen and G. H. Gislason and P. R. Hansen. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. PLoS One. 8,2,e56944,2013
Exclusie: eindpunt heart failure	S. L. Kristensen and O. Ahlehoff and J. Lindhardsen and R. Erichsen and M. Lamberts and U. Khalid and O. H. Nielsen and C. Torp-Pedersen and G. H. Gislason and P. R. Hansen. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study, , Circ Heart Fail. 7,5,717-22,2014
Inclusie; eindpunt AF en stroke voor cohort IBD 2013	L. Kristensen and J. Lindhardsen and O. Ahlehoff and R. Erichsen and M. Lamberts and U. Khalid and C. Torp-Pedersen and O. H. Nielsen and G. H. Gislason and P. R. HansenIncreased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. S, Europace. 16,4,477-84,2014
Exclusie; gaat over trend in incidentie in 10-jaar	S. Kuy and A. Dua and R. Chappidi and G. Seabrook and K. R. Brown and B. Lewis and P. J. Rossi and C. J. Lee. The increasing incidence of thromboembolic events among hospitalized patients with inflammatory bowel disease. Vascular.23,3,260-4,2015
Exclusie; narratief	O. Mitu and D. M. Alexandrescu and M. Catalina and C. P. Cristina. Is there a cardiovascular risk in inflammatory bowel diseases? Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 0118,4,918-23,2014
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	M. T. Osterman and Y. X. Yang and C. Brensinger and K. A. Forde and G. R. Lichtenstein and J. D. Lewis. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 9,10,875-80,2011
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	C. Rungoe and S. Basit and M. F. Ranthe and J. Wohlfahrt and E. Langholz and T. Jess. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. Gut 62,5,689-94,2013
Exclusie; narratief	R. Schicho and G. Marsche and M. Storr. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. Curr Drug Targets. 16,3,181-8,2015
Exclusie; narratief	S. Singh and I. J. Kullo and D. S. Pardi and Jr. Loftus, E. V. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 112,1,26-35,2015

Inclusie; zoekdatum tot 1 maart 2013 --> golden hit	S. Singh and H. Singh and Jr. Loftus, E. V. and D. S. Pardi. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 12,3,382-93.e1: quiz e22,2014
Inclusie; Tabel 2!	V. P. Tan and A. Chung and B. P. Yan and P. R. Gibson. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol. 28,7,1095-113,2013
Exclusie: composite eindpunt inclusief heart failure	S. D. Thapa and H. Hadid and J. Schairer and W. Imam and S. M. Jafri. Effect of Inflammatory Bowel Disease-Related Characteristics and Treatment Interventions on Cardiovascular Disease Incidence. Am J Med Sci. 350,3,175-80,2015
Inclusie, aanvullend op SR/MA Singh; eindpunt ACS	M. S. Tsai and C. L. Lin and H. P. Chen and P. H. Lee and F. C. Sung and C. H. Kao. Long-term risk of acute coronary syndrome in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population,Inflamm Bowel Dis. 20,3,502-7,2014
Inclusie; alleen uitkomst stroke; zoekdatum tot 1 juni 2015	Z. Xiao and Z. Pei and M. Yuan and X. Li and S. Chen and L. Xu. Risk of Stroke in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 24,12,2774-80, 2015
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	A. J. Yarur and A. R. Deshpande and D. M. Pechman and L. Tamariz and M. T. Abreu and D. A. Sussman. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. Am J Gastroenterol. 106,4,741-7,2011
Exclusie; VOOR 1maart 2013 van SR/MA Singh	B. Zoller and X. Li and J. Sundquist and K. Sundquist. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. BMC Neurol,1471-2377,12,0,41,2012
Exclusie; cross-sectionele studie	F. Aguero and G. Gonzalez-Zobl and J. M. Baena-Diez and I. R. Degano and M. Garcia-Gil and M. T. Alzamora and J. Marrugat and M. Comas-Cufi and G. Pera and R. Elosua and R. Ramos and M. Grau. Prevalence of lower extremity peripheral arterial disease in individuals with chronic immune mediated inflammatory disorders. Atherosclerosis. 242,1,1-7,2015
Exclusie; narratief	D. Kohoutova and P. Moravkova and P. Kruzliak and J. Bures. Thromboembolic complications in inflammatory bowel disease,J Thromb Thrombolysis. 39,4,489-98,2015
Inclusie, aanvullend op SR/MA Singh; eindpunt PAD	T. Y. Lin and Y. G. Chen and C. L. Lin and W. S. Huang and C. H. Kao. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease: A Nationwide Cohort Study. Medicine (Baltimore).94,52, e2381,2015
Inclusie; gaat over div. inflamm.ziekten; zoekdatum juni 2010	I. Roifman and P. L. Beck and T. J. Anderson and M. J. Eisenberg and J. Genest. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. Can J Cardiol. 27,2,174-82,2011
Inclusie, aanvullend op SR/MA Singh; eindpunt mesenteriaal ischaemie	M. S. Tsai and C. L. Lin and H. P. Chen and P. H. Lee and F. C. Sung and C. H. Kao. Long-term risk of mesenteric ischemia in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population. Am J Surg. 0,210,1,80-6,2015
Exclusie; narratief	P. Zezos and G. Kouklakis and F. Saibil. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. World J Gastroenterol. 20,38,13863-78, 2014

Module 2 Risicofactor interventie

Deze module omvat de volgende submodules:

2.1 Leefstijladviezen
- 2.1.1 Gedragsverandering
- 2.1.2 Psychosociale factoren
- 2.1.3 Sedentaire leefstijl en lichamelijke activiteit
- 2.1.4 Stoppen met roken-interventie
- 2.1.5 Voeding
- 2.1.6 Lichaamsgewicht
- 2.1.7 Leefstijladviezen bij (kwetsbare) ouderen

2.2 Lipiden
- 2.2.1 Nuchter bloedprikken voor cholesterolbepalingen
- 2.2.2 Streefwaarde van LDL-C
- 2.2.3 Non-HDL-C
- 2.2.4 Behandeling lipiden
- 2.2.5 Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen

2.3 Bloeddruk
- 2.3.1 Bloeddrukmeting
- 2.3.2 Behandeling
- 2.3.3 Bloeddrukstreefwaarde bij (kwetsbare) ouderen
- 2.3.4 Voorkeur antihypertisum bij (kwetsbare) ouderen
- 2.3.5 Stoppen van antihypertensiva bij (kwetsbare) ouderen

2.4 Antitrombotica
- 2.4.1 Antitrombotische therapie bij personen zonder hart- en vaatziekten
- 2.4.2. Gebruik van trombocytenaggregatieremmers bij (kwetsbare) ouderen

2.5 Medicatietrouw

2.1 Leefstijladviezen

2.1.1 Gedragsverandering

Uitgangsvraag

Wat is de meest effectieve manier om gedragsverandering ten aanzien van leefstijl tot stand te brengen en te behouden?

Inleiding

'Leefstijl' is meestal gebaseerd op langdurige gedragspatronen die mede in stand worden gehouden door de (sociale) omgeving. Individuele en omgevingsfactoren hinderen het vermogen een gezonde leefstijl aan te nemen en te behouden, evenals ingewikkelde of verwarrende adviezen van zorgverleners. Vriendelijke en positieve interactie maakt dat personen beter kunnen omgaan met ziekte en zich beter houden aan de aanbevolen veranderingen in leefstijl (empowerment). Het is belangrijk navraag te doen naar eerdere ervaringen, gedachten, zorgen, kennis en dagelijkse omstandigheden van elke patiënt. Individuele voorlichting vormt de basis voor motivatie en therapietrouw. De zorgverlener en de patiënt (hiertoe worden ook de partner en gezin gerekend) moeten samen beslissen

(Artinian, 2010; General Medical Council, 2008). Daarnaast kunnen zorgverleners gebruikmaken van cognitieve gedragsstrategieën om zo meer te weten te komen over de gedachten, houding en opvattingen van de patiënt en of hij/zij denkt te kunnen veranderen, evenals de invloed van de omgeving. Gedragsinterventies zoals motiverende gespreksvoering vergroten de motivatie en het vertrouwen van de patiënt om zijn of haar gedrag positief te veranderen (Rubak, 2005).

Eerdere, niet-geslaagde pogingen beïnvloeden vaak deze motivatie en het vertrouwen in toekomstige verandering. Een belangrijke stap is het helpen bij het stellen van realistische doelen, in combinatie met zelf toezien op de gekozen gedragsverandering (Artinian, 2010). Vooruitgang boeken met kleine, opeenvolgende stapjes is essentieel voor gedragsverandering op de lange termijn (Artinian, 2010). Communicatietraining is belangrijk voor professionals in de gezondheidszorg. De principes van effectieve communicatie (Tabel 2.1) en de tien strategische stappen om gedragsverandering te bewerkstellingen (Tabel 2.2) kunnen helpen bij het begeleiden van gedragsverandering (Heijmans, 2015; Martin, 2014; U.S. Preventive Task Force, 1996).

Tabel 2.1 Principes van effectieve communicatie om gedragsverandering te bevorderen

Breng genoeg tijd door met de persoon voor het scheppen van een therapeutische band; een paar minuten meer kan al verschil maken
Erken de persoonlijke visie op zijn of haar ziekte en de factoren die er aan bijdragen
Bevorder het uiten van zorgen, angsten en de eigen reflectie op de motivatie en de kans op succes
Spreek met de persoon op zijn of haar niveau en ondersteun elke verbetering in leefstijl
Stel vragen om na te gaan of de persoon het advies heeft begrepen en of er ondersteuning noodzakelijk is
Bevestig dat het veranderen van levenslang gedrag moeilijk kan zijn en dat langzame veranderingen beter standhouden dan snelle veranderingen
Accepteer dat de ondersteuning soms gedurende een lange periode noodzakelijk is en dat herhaalde ondersteuning nodig is om een verandering in de leefstijl te bewerkstelligen
Zorg ervoor dat alle zorgverleners dezelfde informatie verstrekken

Tabel overgenomen uit Martin et al. (2014)

Tabel 2.2 Tien strategische stappen om gedragsverandering te vergemakkelijken

1. Ontwikkel een therapeutische alliantie.
2. Adviseer alle individuen met een risico op of met manifeste hart- en vaatziekten.
om de relatie tussen hun gedrag en gezondheid te begrijpen.
4. Help individuen de belemmeringen voor gedragsverandering te benoemen en te beoordelen.
5. Verwerf toezeggingen van individuen over hun eigenaarschap van hun gedragsverandering.
6. Betrek individuen bij het identificeren en selecteren van de te veranderen risicofactoren
7. Gebruik een combinatie van strategieën, waaronder versterking van het vermogen van het individu om te veranderen.
8. Ontwerp een plan voor aanpak voor de leefstijlaanpassingen.
9. Betrek andere zorgverleners waar mogelijk.
10. Volg de voortgang via vervolgcontacten.

Tabel overgenomen uit Martin et al. (2014)

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016). Er is voor beantwoording van deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

Het combineren van de kennis en vaardigheden van zorgverleners tot multimodale gedragsinterventies kan het preventieve werk optimaliseren (Artinian, 2010; Balady,

2007; Piepoli, 2010). Multimodale gedragsinterventies worden vooral aangeraden voor personen met een zeer hoog risico (Artinian, 2010; Balady, 2007; Piepoli, 2010). Per individu en in samenspraak met de patiënt kunnen een of meerdere zorgverleners betrokken worden: verschillende artsen (huisartsen, medisch specialisten en bedrijfsartsen), praktijkondersteuners voor de huisarts (POH), verpleegkundigen, diëtisten, fysiotherapeuten, zorgverleners op het gebied van hartrevalidatie of leefstijlverandering en psychologen. Deze interventies omvatten het bevorderen van een gezonde leefstijl met betrekking tot voeding, lichaamsbeweging, ontspanningstraining, gewichtsbeheersing en anti-rookprogramma's voor rokers die niet in staat zijn om zonder hulp te stoppen, zie NHG-zorgmodule Leefstijl (Balady, 2007; Piepoli, 2010). Ze helpen bij het omgaan met de ziekte, zorgen voor betere therapietrouw en een lager risico op hart – en vaatziekten (Auer, 2008; Janssen, 2013). Psychosociale risicofactoren (stress, sociale isolatie, en negatieve emoties) die een hindernis kunnen vormen voor gedragsverandering moeten worden besproken tijdens gerichte individuele of groepsbegeleidingssessies (Auer, 2008; Janssen, 2013). In dat geval kan het nodig zijn te verwijzen naar de POH voor de geestelijke gezondheidszorg (GGZ) of psycholoog.
Er zijn aanwijzingen dat hoe uitgebreider of langer de interventies, hoe beter de resultaten op de lange termijn wat betreft gedragsverandering en prognose (Artinian, 2010). Personen met een lage sociaaleconomische status, ouderen of vrouwen hebben mogelijk aangepaste programma's nodig die voldoen aan hun specifieke behoeften wat betreft informatie of emotionele ondersteuning (Artinian, 2010; Hazelton, 2014; Burell, 2002).

Voor het richting geven aan de organisatie van de zorg zouden we wat meer kunnen kijken naar de stimulansen of belemmeringen om tot gedragsverandering te komen, voor zowel de patiënten als voor de zorgverleners. Zorgverleners hebben een belangrijke rol in het stimuleren en begeleiden van patiënten naar ander gedrag, maar hebben daar niet (altijd) voldoende tijd, kennis en vaardigheden voor. De focus kan liggen op het vergroten van het vermogen tot zelfmanagement door patiënten en de mate waarin zorgverleners daaraan kunnen bijdragen. Ondersteuning bij zelfmanagement onder andere door het aanleren van vaardigheden en actieve participatie (bijvoorbeeld digitale ondersteuning) kan gunstige resultaten hebben. Zie hiervoor tevens Module 4.1 Waar te interveniëren; zorgsetting en betrokkenen.

Hoewel interventies door de zorgverlener van belang zijn voor gedragsverandering zijn er ook beperkingen aan de effectiviteit. Inmiddels is bekend dat (overheids)maatregelen op populatieniveau met betrekking tot voedingsmiddelen, verkrijgbaarheid van tabak, verandering van leef- en werkomgeving een essentiële rol kunnen spelen (zie Module 4.2 Interventies op populatieniveau).

Aanbevelingen

Gebruik cognitieve gedragsstrategieën, zoals motiverende gespreksvoering en methoden om zelfmanagement te bevorderen om leefstijlverandering te ondersteunen.

Betrek een of meerdere zorgverleners om gedragsveranderingen te bewerkstelligen.
Zet multimodale interventies in voor personen met een zeer hoog cardiovasculair risico, waarin de medische behandeling geïntegreerd is met educatie over gezonde voeding,

beweegadviezen, stressbeheersing en gespreksvoering over psychologische risicofactoren.

Literatuur

Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;122:406–441.

Auer R, Gaume J, Rodondi N, et al. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2008;117:3109–3117.

Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. American Heart Association Exercise CR. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation 2007;115:2675–2682.

Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. Int J Bbehav Med. 2002;9:228–242.

General Medical Council. Consent: patients and doctors making decisions together. Manchester, UK: General Medical Council, 2008.

Hazelton G, Williams JW, Wakefield J, et al. Psychosocial benefits of cardiac rehabilitation among women compared with men. J Cardiopulm Rehab Prev. 2014;34:21–28.

Heijmans M, Lemmens L, et al. Zelfmanagement door mensen met chronische ziekten. Kennissynthese van onderzoek en implementatie in Nederland. Utrecht: NIVEL, december 2015.

Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, et al. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:620–640.

Martin LR, DiMatteo MR, eds. The Oxford Handbook of Health Communication, Behaviour Change, and Treatment Adherence. New York: Oxford University Press, 2014.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74.doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.

Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:1–17.

Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, et al. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract. 2005;55:305–312.

U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

2.1.2 Psychosociale factoren

Uitgangsvraag
Hoe dient te worden omgegaan met psychosociale risicofactoren bij personen met een hoog/zeer hoog risico op hart- en vaatziekten of bij personen met hart- en vaatziekten?

Inleiding
Een lage sociaaleconomische status, het ontbreken van maatschappelijke steun, stress op het werk en in het gezin, vijandigheid, depressie, angst en andere psychische stoornissen dragen bij aan het risico op hart- en vaatziekten en een slechtere prognose bij hart- en vaatziekten, terwijl het ontbreken van deze factoren wordt geassocieerd met een lager risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten en een betere prognose bij hart- en vaatziekten. Daarnaast vormen psychosociale risicofactoren een hindernis bij therapietrouw en pogingen de leefstijl te verbeteren, en bij het bevorderen van gezond gedrag onder patiënten en de bevolking.

Een lagere sociaaleconomische status, sociale isolatie, gebrek aan sociale steun en chronische stress, hebben een negatieve invloed op de leefstijl van patiënten en hun cardiovasculaire risico. Ongunstige psychosociale omstandigheden blijken gerelateerd aan een hogere incidentie van de bekende cardiovasculaire risicofactoren. Bovendien is het lastig om leefstijl gunstig te beïnvloeden wanneer een patiënt gebukt gaat onder ongunstige psychosociale omstandigheden. Het is echter nog niet helemaal duidelijk hoe er met de psychosociale risicofactoren dient te worden omgegaan bij personen met (een (zeer) hoog risico op) hart- en vaatziekten.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Zorgverleners in de klinische praktijk bekleden een unieke positie doordat ze hun patiënten rechtstreeks kunnen ondersteunen ten aanzien van psychosociale risicofactoren bij personen met een hoog risico op hart- en vaatziekten of met bestaande aandoeningen. Empathische communicatie waarbij de patiënt centraal staat, helpt bij het vormen en behouden van een vertrouwensrelatie en is een krachtige bron van emotionele steun en professionele begeleiding bij de omgang met psychosociale stressfactoren, depressie, angst, risicofactoren voor hart- en vaatziekten en hart- en vaatziekten (Albus, 2014; Ladwig, 2014).

De principes van empathische communicatie waarbij de patiënt centraal staat, kunnen door iedere hulpverlener gehanteerd worden (Albus, 2014; Ladwig, 2014):

- Neem de tijd voor de patiënt, luister zorgvuldig en herhaal belangrijke sleutelwoorden.
- Moedig de patiënt aan zijn/haar emoties te uiten, bagatelliseer psychosociale lasten en zorgen niet.
- Leg belangrijke medische feiten uit aangesloten op het (taal)niveau van de patiënt, draag hoop uit en opluchting over schuldgevoelens, versterk effectieve copingstrategieën.
- Informeer bij ernstige mentale symptomen naar behandelingsvoorkeuren en bespreek samen met de patiënt toekomstige diagnostische en therapeutische stappen.
- Vat de belangrijkste punten van het consult samen om te bevestigen dat de patiënt begrepen is.
- Biedt regelmatige follow-upcontacten aan.

Gespecialiseerde psychologische interventies kunnen van aanvullend nut zijn bij gevoelens van verdriet, depressiviteit en angst, zelfs wanneer ze worden toegevoegd aan de standaardrevalidatie (Whalley, 2014). Tot deze interventies behoren individuele of groepsbegeleiding over psychosociale risicofactoren, het omgaan met ziekte, programma's voor stressmanagement, autogene training, biofeedback, ademhalingsoefeningen, yoga, mindfulnessen/of spierontspanning.

Multidisciplinaire ondersteuning kan van grote en blijvende invloed zijn op depressie; dit kan bestaan uit een systematische beoordeling van de depressie, symptoommonitoring, behandelinterventies en zorgcoördinatie (Huffman, 2014a). Multidisciplinaire ondersteuning (Collaborative care) bij depressie leidde tot een 48% lager risico op het ontstaan van eerste ischemische hartklachten acht jaar na begin van de behandeling vergeleken met gebruikelijke zorg (RR 0,52 (95% CI 0,31, 0,86)) (Stewart, 2014). Online cognitieve gedragstherapie voor depressieve patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten leidde tot een kleine, maar duidelijke verbetering van de depressieve symptomen en behandeltrouw en van sommige leefstijlaspecten (Glozier, 2013).

Bij patiënten met bestaande ischemische hartklachten zijn behandelingen van depressie (psychotherapie en/of medicatie) gematigd effectief bij het verminderen van hartklachten (NNT 34), maar leiden niet tot een vermindering van sterfte (Rutledge, 2013). Multidisciplinaire ondersteuning is vooral effectief bij symptomen van depressie en deels effectief voor de prognose van hart- en vaatziekten (Huffman, 2014b; Katon, 2010). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat lichaamsbeweging effectief kan zijn bij het verbeteren van depressie bij patiënten met ischemische hartklachten (Blumenthal, 2012).

Behalve de behandeling van stemmingssymptomen zijn er ook diverse andere benaderingen van psychosociale interventie nuttig gebleken. Twee RCT's (Orth-Gomer, 2009; Gulliksson, 2011) hebben het gunstige effect van stress management en sociale ondersteuningsgroepen op de prognose van klinische ischemische hartklachten aangetoond. Begeleiding door een verpleegkundige heeft een gunstig effect op angst, depressie en algemeen welzijn van patiënten met ischemische hartklachten (Lie, 2007; Page, 2005).

Bij patiënten met hart- en vaatziekten die moeite hebben om te gaan met hun ziekte of weerstand ervaren om hun leefstijl te veranderen, kan een groepsinterventie gericht tegen hun ervaren weerstanden niet alleen leiden tot een verbetering van hun acceptatie en therapietrouw, maar ook tot een verlaging van de depressieve gevoelens, hartslag in rust en de reactiviteit van het hart – en vaatstelsel op geestelijke stress, en tot meer sociale steun en tevredenheid over het leven (Bishop, 2005). Veranderingen op het werk, gericht op meer autonomie en grotere controle kunnen leiden tot verbeterde maatschappelijke steun en een vermindering van de fysiologische stressreacties. Een vermindering van de werkstress onder managers en supervisors kan een gunstig effect hebben op de gezondheid van de doelgroep, en bij hun ondergeschikten het gevoel van maatschappelijke steun verbeteren (Theorell, 2001).

Aanbevelingen

Bied personen met een hoog of zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die psychosociale problemen hebben, psychosociale ondersteuning naast leefstijlbegeleiding aan.

Overweeg ook psychosociale ondersteuning bij patiënten met hart- en vaatziekten die moeite hebben om te gaan met hun ziekte, of die weerstand ervaren om hun leefstijl te veranderen.

Behandel personen met hart- en vaatziekten en een psychische aandoening (zoals depressie, psychose of angststoornis) volgens vigerende richtlijnen om zowel hun psychische als fysieke gezondheid te bevorderen.

Overweeg behandeling van psychosociale risicofactoren die klassieke risicofactoren negatief beïnvloeden (bijvoorbeeld toename van roken bij stress).

Literatuur

Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. (Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases). Dtsch Med Wochenschr. 2014;139:596–601.

Bishop GD, Kaur D, Tan VL, et al. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am Heart J. 2005;150:602–609.

Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1053–1063.

Glozier N, Christensen H, Naismith S, et al. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomized attention-controlled trial. PLoS One. 2013;8:e59139.

Gullikson M, Burell G, Vessby B, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vers us standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Arch Intern Med. 2011;171:134–140.

Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, et al. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2014a;174:927–935.

Huffman JC, Niazi SK, Rundell JR, et al. Essential articles on collaborative care models for the treatment of psychiatric disorders in medical settings: a publication by the academy of psychosomatic medicine research and evidence-based practice committee. Psychosomatics. 2014b;55:109–122.

Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, et al. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: update 2013. Ger Med Sci. 2014;12:Doc09.

Lie I, Arnesen H, Sandvik L, et al. Effects of a home-based intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. J Ppsychosom Res. 2007;62:411–418.

Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, et al. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2:25–32.

Page T, Lockwood C, Conroy-Hiller T. Effectiveness of nurse-led cardiac clinics in adult patients with a diagnosis of coronary heart disease. Int J Evid Based Healthcare. 2005;3:2–26.

Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, et al. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. Psychosom Med. 2013;75:335–349.

Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial. Psychosom Med. 2014;76:29–37.

Theorell T, Emdad R, Arnetz B, et al. Employee effects of an educational program for managers at an insurance company. Psychosom Med. 2001;63:724–733.

Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. Int J Behav Med. 2014;21:109–121.

2.1.3 Sedentaire leefstijl en lichamelijke activiteit

Uitgangsvraag
Welke vorm van lichaamsbeweging is effectief in het verminderen van het risico op hart- en vaatziekten?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:
- Welke duur, frequentie en intensiteit van fysieke activiteit is effectief in het verminderen van het risico op hart- en vaatziekten?
- Is zitten een risicofactor voor hart- en vaatziekten? Zo ja, hoe kan dit risico worden verminderd?

Inleiding
Bewegen verlaagt het risico op hart- en vaatziekten. Uit onderzoek blijkt dat de gunstige effecten toenemen naarmate de hoeveelheid beweging toeneemt. De zoekvraag richt zich op wat de minimale beweegduur is en welke mate van intensiteit van bewegen nodig is om hart- en vaatziekten te voorkomen.

Onderzoeken suggereren dat veel zitten gepaard gaat met een hoger risico op hart- en vaatziekten en vroegtijdige sterfte. De zoekvraag richt zich op vanaf welke duur van zitten het risico op hart- en vaatziekten verhoogd is en hoe dit risico verminderd kan worden.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Beweegrichtlijn van de gezondheidsraad uit 2017.

Overwegingen
Bewegen
Het is overtuigend aangetoond dat bewegen het risico op hart- en vaatziekten verlaagt (Gezondheidsraad 2017a). Cohortonderzoek laat een verband zien tussen veel bewegen en een lager risico op hart- en vaatziekten (Sattelamair, 2011; Pandey, 2015; Li, 2012). Dit wordt ondersteund door RCT's die aantonen dat duurtraining en krachttraining de bloeddruk verlagen (Cornelissen, 2013; Murtagh, 2015; Inder, 2016). Bovendien blijkt duurtraining ook de vetmassa en buikomvang te verminderen (Murtagh, 2015; Gao, 2016; Hespanhol, 2015; Kuhle, 2014) Uit het cohortonderzoek komt enige indicatie naar voren van de benodigde frequentie en intensiteit van de beweging. De centrale bevinding is: hoe meer beweging, hoe groter de gunstige effecten. Relatief is de meeste winst te behalen door van lichamelijk inactief, actief te worden, dat wil zeggen voldoende activiteiten uit te voeren bij minstens matige intensiteit (fietsen, tuinieren en wandelen): het onderzoek laat zien dat 75 minuten per week matig intensief bewegen het risico op een hartaanval en hartfalen al verlaagt; 150 minuten per week doet het risico verder dalen en 300 minuten of meer is nog gunstiger (Gezondheidsraad, 2017a; Sattelmair, 2011; Pandey, 2015). Onderzoek naar beroerte laat eveneens een positief effect zien van beweging met matige en zware intensiteit op het risico op een beroerte (Li, 2012). RCT's bevestigen het belang van duurtraining bij matige en zware intensiteit en van drie tot vijf keer per week

krachttraining, waarbij vier keer twee minuten de spieren van handen of benen worden aangespannen (Cornellissen, 2013; Murtagh, 2015; Inder, 2016). Op basis van de RCT's is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de benodigde hoeveelheid van de beweging. Daarvoor is de spreiding in frequentie en duur van de duurtraining en in intensiteit van de krachttraining te groot tussen de onderzoeken. Ook laten meerdere RCT's zien dat veel bewegen een gunstig effect heeft bij diabetes mellitus of het ontstaan van diabetes mellitus (Gezondheidsraad, 2017a). Zo blijken duurtraining en krachttraining de insulinegevoeligheid te verbeteren (Mann, 2014; Lin, 2015). Ook vermindert duurtraining het lichaamsgewicht bij volwassenen met een normaal gewicht, overgewicht en obesitas (Murtagh, 2015; Gao, 2016; Hespanhol, 2015; Weber Bucholz, 2013; Thorogood, 2011; US, 2008). Ten slotte laat een RCT zien dat beweging het risico op diabetes mellitus vermindert (Pan, 1997). Hoeveel beweging nodig is om het risico op diabetes mellitus te verlagen is op basis van de huidige onderzoeken niet te zeggen, omdat daarin de hoeveelheid lichamelijke activiteit onvoldoende gekwantificeerd was (Cloostermans, 2015; Aune, 2015; Murtagh, 2015; Gao, 2016; Hespanhol, 2015; Mann, 2014; Lin, 2015; Weber Bucholz, 2013; Thorogood, 2011). RCT's naar krachttraining vinden gunstige effecten bij twee tot drie trainingen per week bij matige tot zware intensiteit. Ook hierbij is de informatie te beperkt om de benodigde hoeveelheid te bepalen (Mann, 2014). In de enkele RCT naar het effect van bewegen op diabetes mellitus liepen de trainingsprogramma's te zeer uiteen (30 tot 60 minuten lichte activiteit per dag tot vijf tot tien minuten zeer zware activiteit per dag) voor kwantificering van de benodigde hoeveelheid beweging (Pan, 1997).

Conclusie

Bij volwassenen levert 75 minuten per week bewegen bij matige intensiteit al gezondheidswinst (ondermeer minder risico op hart- en vaatziekten) op, 150 minuten per week levert meer op en (meer dan) het dubbele is nog beter voor de gezondheid. In het cohortonderzoek nemen de gunstige effecten toe naarmate de beweging toeneemt. Relatief is de grootste winst te behalen door van lichamelijk inactief (geen activiteit met matige of zware intensiteit), actief te worden met matige of zware intensiteit. RCT's vinden gunstige effecten van matig en zwaar intensieve duurtraining en van twee tot vijf keer per week krachttraining.

<u>Zitten</u>

Het is aannemelijk dat veel zitten, meer dan acht uur per dag ten opzichte van minder dan vier uur per dag, samenhangt met een hoger risico op vroegtijdig overlijden en overlijden aan hart- en vaatziekten (Gezondheidsraad, 2017b). Cohortonderzoek laat een dergelijk verband zien bij veel zitten (meer dan acht uur per dag ten opzichte van minder dan vier uur per dag). Het verband wordt zwakker naarmate personen meer bewegen en is niet aanwezig bij personen die zeer actief zijn (Ekelund, 2016). Op basis van het onderzoek is het niet mogelijk te kwantificeren bij hoe lang zitten de ongunstige verbanden optreden.

De effecten van zitten op de gezondheid zijn nog beperkt onderzocht in cohortonderzoek en vrijwel niet in RCT's. Dit geldt zowel voor onderzoek bij kinderen als volwassenen en ouderen. Hierdoor zijn harde uitspraken over deze effecten niet mogelijk. In een deel van de cohortonderzoeken wordt tv-kijken of beeldschermgebruik als indicator voor zitten gebruikt (Wilmot, 2012; Biswas, 2015; Zhou, 2015; Cong, 2014; Zhai, 2015). Het is onduidelijk in hoeverre de uitkomsten verband houden met zitten in het algemeen en in hoeverre de relatie zich beperkt tot tv-kijken of beeldschermgebruik en wat daarmee

samengaat, zoals bijvoorbeeld de consumptie van suikerhoudende dranken en snacks (Ekelund, 2016). Verder lijkt het effect van zitten afhankelijk van de mate van beweging met matige en zware intensiteit. Toekomstig onderzoek met beweegmeters kan naar verwachting meer inzicht geven in de effecten van zitten (en lichamelijke activiteit). Dit betreft niet alleen het belang van minder zitten voor de gezondheid, maar ook de vraag in hoeverre het van belang is het zitten regelmatig te onderbreken. Levert bijvoorbeeld het vervangen van zitten door of het regelmatig afwisselen van zitten met activiteiten met lichte intensiteit en/of staan gezondheidswinst op?

Conclusie

Veel zitten hangt samen met een hoger risico op sterfte aan hart- en vaatziekten en vroegtijdige sterfte. Het verband wordt zwakker naarmate personen meer bewegen en is niet aanwezig bij personen die zeer actief zijn (ruim boven de huidige beweegnorm). De wetenschappelijke onderbouwing voor de effecten van zitten is op het moment nog beduidend minder sterk dan voor bewegen, zowel voor volwassenen en ouderen als voor kinderen. Op grond van het onderzoek is dan ook geen kwantificering mogelijk.

Aanbevelingen

Geef aan elke patiënt met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten een beweegadvies conform de adviezen van de Gezondheidsraad. Bewegen is goed, meer bewegen is beter.

Adviseer minstens 150 minuten per week aan matig intensieve inspanning, zoals wandelen en fietsen, verspreid over diverse dagen. Integreer de activiteiten in het dagelijkse leven. Langer, vaker en/of intensiever bewegen geeft extra gezondheidsvoordeel.

Adviseer om veel zitten (meer dan 8 uur per dag) te voorkomen.

Literatuur

Aune D, Norat T, Leitzmann M, et al. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2015; 30(7): 529-42.

Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and metaanalysis. Annals of internal medicine. 2015;162(2):123-32.

Cloostermans L, Wendel-Vos W, Doornbos G, et al. Independent and combined effects of physical activity and body mass index on the development of Type 2 Diabetes - a metaanalysis of 9 prospective cohort studies. Int J Behav Nutr Phys Act. 2015;12: 147.

Cong YJ, Gan Y, Sun HL, et al. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. British journal of cancer. 2014;110(3):817-26.

Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2013;2(1): e004473.

Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonized meta-analysis of data from more than 1 million men and women. Lancet. 2016;388(10051): 1302-10.

Gao HL, Gao HX, Sun FM, et al. Effects of walking on body composition in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Menopause. 2016;23(8): 928-34.

Gezondheidsraad. Beweegrichtlijnen 2017. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/08.

Gezondheidsraad (2017a). Physical activity and risk of chronic diseases. Background document to the Dutch physical activity guidelines 2017. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/08B.

Gezondheidsraad. (2017b) Sedentary behaviour and the risk of chronic diseases. Background document to the Dutch physical activity guidelines 2017. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/08C.

Hespanhol Junior LC, Pillay JD, van Mechelen W, et al. MetaAnalyses of the Effects of Habitual Running on Indices of Health in Physically Inactive Adults. Sports Med. 2015;45(10): 1455-68.
Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, et al. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. Hypertens Res. 2016;39(2): 88-94.
Kuhle CL, Steffen MW, Anderson PJ, et al. Effect of exercise on Gezondheidsraad. Nr. 2017/08 literatuur Beweegrichtlijnen 2017. Pagina 38 van 45. Anthropometric measures and serum lipids in older individuals: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2014;4(6): e005283.
Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease—a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Environ Res Public Health. 2012;9(2): 391-407.
Lin X, Zhang X, Guo J, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2015;4(7).
Mann S, Beedie C, Balducci S, et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30(4): 257-68.
Murtagh EM, Nichols L, Mohammed MA, et al. The effect of walking on risk factors for cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomised control trials. Prev Med. 2015;72: 34-43.
Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20(4): 537-44.
Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. Circulation. 2015; 132(19): 1786-94.
Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation. 2011;124(7): 789-95.
Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, et al. Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2011;124(8):747-55.
US Department of Health and Human Services. Phyiscal activity guidelines advisory committee report. Washington: US Department of Health and Human Services, 2008.
Weber Buchholz S, Wilbur J, Halloway S, et al. Physical activity intervention studies and their relationship to body composition in healthy women. Editor: Kasper CE and Smith BA. Annual review of nursing research. Excercise in health and disease: 71-142. New York: Springer Publishing Company; 2013.
Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and metaanalysis. Diabetologia. 2012;55(11):2895-905.
Zhai L, Zhang Y, Zhang D. Sedentary behaviour and the risk of depression: a meta-analysis. Br J Sports Med. 2015;49(11): 705-9.
Zhou Y, Zhao H, Peng C. Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. Annals of epidemiology. 2015;25(9): 687-97.

2.1.4 Stoppen met roken interventie

Uitgangsvraag
Welke adviezen en interventies dienen te worden gegeven ten aanzien van het stoppen met roken?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:
- Is het type roken en de hoeveelheid roken van invloed op het risico op hart- en vaatziekten?
- Verhoogt meeroken het risico op hart- en vaatziekten?
- Wat is het effect van stoppen met roken op het risico van hart- en vaatziekten?
- Welke interventies gericht op stoppen met roken zijn effectief?

Inleiding
Roken is een dodelijke verslavende aandoening. Een levenslange roker heeft een risico van 50% aan het roken te overlijden en verliest gemiddeld 10 levensjaren vergeleken met <3 jaar door ernstige hypertensie en <1 jaar door lichte hypertensie (Doll, 2004; Kiiskinen, 1998). Van roken is bekend dat het allerlei ziekten veroorzaakt en roken is verantwoordelijk voor 50% van alle vermijdbare sterfgevallen onder rokers, waarvan de helft door hart- en vaatziekten.

Hoewel het aantal rokers in Nederland afneemt, blijft het veelvoorkomend: 23,1% van de volwassen bevolking rookt (RIVM-leefstijlmonitor). In veel Europese landen is een groeiend, aan opleiding gerelateerd verschil zichtbaar in het aantal personen dat stopt met roken. In het EUROASPIRE IV-onderzoek onder patiënten met ischemische hartklachten, rookte 16% na een gemiddelde follow-uptijd van zestien maanden en bijna de helft van de deelnemers die op het moment van hun coronaire gebeurtenis rookten, was hardnekkig roker. Het onderzoek toonde ook aan dat evidence-based behandelingen om te stoppen met roken te weinig werden gebruikt (Kotseva, 2016).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Risico op hart - en vaatziekten
Een roker heeft een 2 tot 6 keer verhoogd risico op coronaire aandoeningen of een beroerte en een 2 tot 4 keer verhoogd risico op hartfalen of perifeer vaatlijden dan een niet-roker. Bij 1 op de 6 personen die overlijden ten gevolge van een coronaire aandoening is de oorzaak roken. Dat zijn circa 1600 personen per jaar in Nederland. Bij hartfalen is 1 op de 9 sterfgevallen te wijten aan roken (circa 800 personen). Bij een beroerte is dat bij 1 op de 14 sterfgevallen (circa 600 personen) (Hartstichting).

Zelfs matig tot weinig roken geeft een vasculair risico (Prescott, 2002). Roken versterkt het ontstaan van zowel atherosclerose en gesuperponeerde trombotische fenomenen.

Roken beïnvloedt de werking van het endotheel, oxidatieve processen, werking van trombocyten, fibrinolyse, ontstekingen, lipide-oxidatie en vasomotorische werking. Experimentele onderzoeken hebben aangetoond dat verschillende van deze effecten geheel of deels omkeerbaar zijn binnen een zeer korte periode. Plaqueformatie is waarschijnlijk niet volledig omkeerbaar en rokers zullen dus naar verwachting nooit het risiconiveau bereiken van personen die nooit hebben gerookt wat betreft hart- en vaatziekten. Nicotinevervanging heeft geen negatief gevolg op de uitkomst bij patiënten met hartaandoeningen (Critchley, 2004; Woolf, 2012).

Dosering en soort

De risico's van roken vertonen een dosis-responsrelatie zonder ondergrens voor schadelijke gevolgen (Centers for Disease Control 2010). Duur speelt eveneens een rol, en hoewel het roken van sigaretten het meest gebruikelijk is, zijn alle vormen van gerookte tabak, met inbegrip van sigaretten met een laag teergehalte (mild of light), filtersigaretten, sigaren en pijpen, schadelijk (He, 1999). Roken is schadelijk, in welke vorm dan ook, inclusief roken met een waterpijp. Tabaksrook is schadelijker bij inhaleren, maar rokers die beweren niet te inhaleren (bijvoorbeeld pijprokers) hebben ook een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Rookloze tabak wordt eveneens geassocieerd met een klein maar statistisch significant verhoogd risico op een myocardinfarct (MI)en beroerte.

Passief roken

Passief roken verhoogt het risico op ischemische hartklachten (Law, 1997; Joseph, 1996). Een rokende partner of blootstelling op de werkplek verhoogt het risico op hart- en vaatziekten naar schatting met 30%. Een omgeving met minder tabaksrook levert grote voordelen op voor de gezondheid en het rookverbod op openbare plekken in verschillende geografische locaties heeft geleid tot een significante daling van het aantal gevallen van MI (zie module 4.1).

Stoppen met roken

Er zijn veel aanwijzingen voor de voordelen van stoppen met roken. Sommige voordelen hebben direct effect; andere hebben meer tijd nodig. Het risico op hart- en vaatziekten van voormalige rokers ligt tussen dat van rokers en nooit-rokers. Stoppen met roken na een MI is mogelijk de meest effectieve van alle preventieve maatregelen: een systematisch onderzoek en meta-analyse toonde een vermindering aan in het aantal MI's en de samengestelde eindpunten van overlijden/MI (RR respectievelijk 0,57 en 0,74) vergeleken met doorgaan met roken (Chow, 2010). Het voordeel is consistent voor geslacht, duur van follow-up, onderzoekslocatie en tijdsperiode. Significante reducties in morbiditeit vinden plaats in de eerste zes maanden (Stead, 2008). Gerandomiseerde onderzoeken tonen ook het voordeel aan van stoppen met roken, waarbij het risico op hart- en vaatziekten het risico van nooit-rokers binnen 10 tot 15 jaar benadert (maar nooit gelijk wordt aan).

Van minderen met roken is nooit aangetoond dat het de kans op stoppen met roken in de toekomst doet verminderen, maar sommigen pleiten voor nicotine-geassisteerd minder roken voor rokers die niet kunnen of willen stoppen. Alle rokers moeten worden aangemoedigd te stoppen met roken. Er is geen leeftijdsgrens voor de voordelen van stoppen met roken. Passief roken moet ook worden vermeden.

Professionele hulp kan de kansen dat personen stoppen vergroten (RR 1,66 95% BI 1,42 tot 1,94) (Heatherton, 1991). Een diagnose van of (invasieve) behandeling voor hart- en vaatziekten is vaak een stimulans voor het stoppen met roken. Iemand aanmoedigen om te stoppen, een korte herhaling van de hart- en vaatziekten en andere gezondheidsgevaren en het eens worden over een gericht plan met follow-up zijn evidence-based interventies.

Interventies gericht op stoppen met roken

Deze CVRM-richtlijn verwijst naar Richtlijn behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken en de NHG behandelrichtlijn Stoppen met Roken voor de ondersteuning bij het stoppen met roken (Trimbos, 2016). Het gebruik van de e-sigaret bij stoppen met roken is momenteel onderwerp van discussie. Er is nu geen bewijs dat deze effectief is bij het stoppen met roken. De e-sigaret geeft ook gezondheidsschade, deze is minder dan bij roken.

Aanbevelingen

Beschouw roken in alle vormen als de belangrijkste vermijdbare risicofactor voor hart- en vaatziekten en het overlijden aan hart- en vaatziekten en adviseer om te stoppen met alle tabaksproducten.

Adviseer om meeroken te vermijden.

Adviseer stoppen met roken en begeleiding op maat en geef bij herhaling advies om te stoppen met roken. Zie voor de interventies ter ondersteuning stoppen met roken de CBO-richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving of de NHG behandelrichtlijn Stoppen met roken.

Literatuur

Centers for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease 2010. A Report of the Surgeon General. http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html.

Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010;121:750–758.

Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;1:CD003041.

Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004;328:1519.

Hartstichting. www.hartichting.nl, infosheet Roken.

He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med. 1999;340:920–926.

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, et al. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict. 1991;86:1119–1127.

Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. N Engl J Med. 1996;335:1792–1798.

Kiiskinen U, Vartiainen E, Puska P, et al. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension. J Hypertens. 1998;16:1103–1112.

Kotseva K,Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:636–648.

Law MR, Morris JK,Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. BMJ. 1997;315:973–980.

Prescott E, Scharling H, Osler M, etal. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in the Copenhagen City Heart Study. J Epidemiol Community Health. 2002;56:702–706.

RIVM Leefstijlmonitor. www.rivm.nl zoekterm leefstijlmonitor. Ingezien 7 december 2017.

Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2:CD000165.

Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2:CD000165.

Trimbos. Richtlijn behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning (herziening 2016).

Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, et al. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2012;110:968–970.

2.1.5 Voeding

Uitgangsvraag
Welke voeding verlaagt het risico op hart- en vaatziekten, in het bijzonder die voor de Nederlandse situatie?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:
1. Welke voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen verlagen het risico op hart- en vaatziekten?
2. Hoe ziet de huidige voedselconsumptie in Nederland eruit en welke adviezen zijn wenselijk?

Inleiding
Zowel de richtlijn 'European guidelines on CVD prevention in clinical practice' uit 2016 als het Nederlandse Gezondheidsraadsadvies 'Richtlijnen goede voeding 2015' beschrijven de wetenschappelijke stand van zaken met betrekking tot voeding in relatie tot hart- en vaatziekten (Piepoli, 2016; Richtlijnen goede voeding, Gezondheidsraad, 2015). Het Gezondheidsraadadvies beschrijft daarnaast ook de relatie van voeding tot andere welvaartsziekten (Richtlijnen goede voeding, Gezondheidsraad, 2015). In de Europese richtlijn wordt het accent op voedingsstoffen gelegd, terwijl de Gezondheidsraad in haar advies vooral ingaat op voedingsmiddelen en voedingspatronen. Het Voedingscentrum heeft de recente adviezen van de Gezondheidsraad in combinatie met de adviezen ten aanzien van voedingsnormen (aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voedingsstoffen) vertaald naar hoeveelheden voedingsmiddelen in de nieuwe 'Schijf van Vijf' (Voedingsnormen, Gezondheidsraad, 2001; Brink, Richtlijnen Schijf van Vijf, 2015).

Het uitbrengen van nieuwe voedingsadviezen vraagt om actualisatie van voedingsadviezen in de standaarden en zorgmodules Leefstijl van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de zorgstandaard Vasculair Risicomanagement van het Platform Vitale Vaten.

Uit de Voedsel Consumptiepeilingen in Nederland blijkt dat een groot aantal personen de aanbevelingen van de Richtlijnen goede voeding niet haalt.

Zoeken en selecteren
Om de eerste uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016), de 'Voedingsnormen' en 'Richtlijnen goede voeding' van de Gezondheidsraad en de 'Richtlijnen Schijf van Vijf' van het Voedingscentrum (Piepoli, 2016; Voedingsnormen, Gezondheidsraad, 2001; Richtlijnen goede voeding, Gezondheidsraad, 2015; Brink, Richtlijnen Schijf van Vijf, 2015). Sinds het verschijnen van deze richtlijnen zijn enkele onderzoeken gepubliceerd, die over controversiële voedingsproblemen op het terrein van alcohol, vetten en zout meer helderheid verschaffen (Holmes, 2014; Wood, 2018 Sacks, 2017; Mensink, 2016; Olde Engberink, 2017). Deze onderzoeken zijn meegenomen in de overwegingen. Verder is er een aparte alinea opgenomen over functionele voedingsmiddelen in relatie tot hart- en vaatziekten. Deze komen niet aan bod in de

'Richtlijnen goede voeding 2015' van de Gezondheidsraad. Er is voor de uitgangsvraag van deze module geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

1. Welke voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen verlagen het risico op hart- en vaatziekten?

Indeling:

a. voedingsstoffen
- vetzuren
- mineralen
- vitaminen
- vezels

b. voedingsmiddelen
- groente en fruit
- noten
- vis
- alcoholische dranken
- frisdrank en suiker
- functionele voedingsmiddelen

c. voedingspatronen

Introductie

Voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen beïnvloeden het risico op hart- en vaatziekten, omdat zij risicofactoren zoals cholesterol, bloeddruk, lichaamsgewicht en diabetes mellitus beïnvloeden (European Heart Network, 2017). Een samenvatting van de adviezen uit de Richtlijnen goede voeding (2015) van de Gezondheidsraad is opgenomen in Kader 2.3 (Gezondheidsraad, 2015). In Kader 2.4 staat een verkorte beschrijving van de vertaling van deze richtlijn in het voorlichtingsmodel: de 'Schijf van Vijf' van het Voedingscentrum. In 2.5 Kader 3 staan de aanbevolen hoeveelheden en porties (Brink, 2016).

De meeste bewijzen voor het verband tussen voeding en hart- en vaatziekten zijn gebaseerd op observationele onderzoeken en een beperkt aantal gerandomiseerde klinische onderzoeken. De invloed van voeding wordt op drie niveaus bestudeerd: voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen. Van die laatste is het mediterrane voedingspatroon het meest bestudeerd.

De voedingstoffen die van invloed zijn op hart- en vaatziekten zijn vetzuren (effect op lipoproteïnenspiegels), mineralen (effect op bloeddruk), vitaminen en vezels. De hoeveelheid energie in een voedingsmiddel of dagvoeding hangt af van de hoeveelheid vetten, koolhydraten, eiwitten en alcohol: 1 gram vet levert 9 kcal, 1 gram koolhydraten levert 4 kcal, 1 gram eiwit levert 4 kcal en 1 gram alcohol levert 7 kcal. Water, vitamines en mineralen leveren geen calorieën, vezels heel weinig (Bron: www.voedingscentrum.nl, geraadpleegd maart 2018). De energiebehoefte van mannen tussen de 30 en 50 jaar met een inactieve leefstijl ligt rond de 2.500 kilocalorieën per dag en van vrouwen 2.000 kilocalorieën. Tien energie% betekent dat 10% van de energie-inname (= 250 kcal bij mannen en 200 kcal bij vrouwen) afkomstig is van een bepaalde voedingsstof. In geval van

vetten 250 kcal gedeeld door 9 kcal = 28 gram vet bij mannen en 220 kcal gedeeld door 9 kcal = 22 gram vet bij vrouwen.

Kader 2.3 Samenvatting advies Gezondheidsraad Richtlijnen goede voeding 2015

Eet volgens een meer plantaardig en minder dierlijk voedingspatroon conform de onderstaande richtlijnen:

- Eet dagelijks ten minste 200 gram groente* en ten minste 200 gram fruit.
- Eet dagelijks ten minste 90 gram bruin brood, volkorenbrood of andere volkorenproducten.
- Eet wekelijks peulvruchten.
- Eet ten minste 15 gram ongezouten noten per dag.
- Neem enkele porties zuivel per dag, waaronder melk of yoghurt.
- Eet een keer per week vis, bij voorkeur vette vis.
- Drink dagelijks drie koppen zwarte of groene thee.
- Vervang geraffineerde graanproducten door volkorenproducten.
- Vervang boter, harde margarine en bak- en braadvetten door zachte margarine, vloeibaar bak- en braadvet en plantaardige oliën.
- Vervang ongefilterde door gefilterde koffie.
- Beperk de consumptie van rood vlees en met name bewerkt vlees.
- Drink zo min mogelijk suikerhoudende dranken.
- Drink geen alcohol of in ieder geval niet meer dan één glas per dag.
- Beperk de inname van keukenzout tot maximaal 6 gram per dag.
- Het gebruik van voedingsstofsupplementen is niet nodig, behalve voor personen die tot een specifieke groep behoren waarvoor een suppletieadvies geldt.

* Het Voedingscentrum adviseert in haar "Schijf van Vijf" om 250 gram groente per dag te eten om deze norm te halen (Brink, Richtlijnen Schijf van Vijf, 2015).

Kader 2.4 Voorlichtingsmodel Schijf van Vijf van het Voedingscentrum

Schijf van Vijf

Om de Richtlijnen goede voeding te kunnen implementeren in de dagelijkse praktijk en in aanbevolen hoeveelheden voedingsmiddelen te kunnen formuleren heeft het Voedingscentrum de Schijf van Vijf als voorlichtingsmodel (opnieuw) uitgebracht. In de Schijf van Vijf staan productgroepen die de basis vormen van een gezond voedingspatroon en buiten de Schijf van Vijf staan voedingsmiddelen die niet bijdragen aan een gezond voedingspatroon.

Het advies is om vooral de voedingsmiddelen uit de Schijf van Vijf te eten, en 3 tot 5 keer per dag iets kleins en maximaal 3 keer per week iets groots buiten de Schijf van Vijf te eten. Buiten de Schijf van Vijf staan bijvoorbeeld snoep, koek, snacks, frisdrank, zoet beleg.

Om meer plantaardig en minder dierlijk te eten kan de volgende weekindeling een leidraad zijn:

1 dag vis, 1 dag peulvruchten, 1 dag noten, 2 dagen rund- of varkensvlees en 2 dagen kip of ander gevogelte. Vlees kan ook vervangen worden door tofu, tempé of ei.

Hoeveelheden en porties

Op de website van het Voedingscentrum staat een tool waarmee een consument kan zien hoeveel en wat je kunt eten (zie http://www.voedingscentrum.nl/nl/gezond-eten-met-de-schijf-van-vijf.aspx).

De 'Schijf van vijf' is gebaseerd op de Voedingsnormen (2001) en de Richtlijnen goede voeding (2015) van de Gezondheidsraad.

Onderstaande voedingsmiddelen dekken 85% van de energiebehoefte en voorzien in voldoende essentiële voedingsstoffen per doelgroep voor het Nederlandse voedingspatroon.

Kader 2.5 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voedingsmiddelen (per dag of week) per leeftijdscategorie en geslacht

	19 tot 50 j man	19 tot 50 j vrouw	51 tot 69 j man	51 tot - 69 j vrouw	>70 j man	>70 j vrouw
Groente (gram/dag)	250	250	250	250	250	250
Fruit (gram/dag)	200	200	200	200	200	200
Brood (sneetjes/dag)	6 tot 8	4 tot 5	6 tot 7	3 tot 4	4 tot 6	3 tot 4
Graanproducten (minimaal helft volkoren; opscheplepels per dag) en aardappelen (stuks per dag)	4-5	4-5	4	3-4	4	3
Vis (keer per week)	1	1	1	1	1	1
Peulvruchten (opscheplepels per week)	2 tot 3	2 tot 3	2 tot 3	2 tot 3	2 tot 3	2 tot 3
Vlees (gram per week) Niet meer dan 5x per week vlees, waarvan max. 300 gram rood vlees	<500	<500	<500	<500	<500	<500
Ei (aantal per week)	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
Noten (gram/dag)	25	25	25	15	15	15
Melk en melkproducten (porties per dag)	2 tot 3	2 tot 3	3	3 tot 4	4	4
Kaas (gram/dag)	40	40	40	40	40	40
Smeer- en bereidingsvetten (gram per dag)	65	40	65	40	55	35

Aanbevelingen zijn afkomstig van het Voedingscentrum (Richtlijnen Schijf van Vijf, 2015)

1.a. Voedingsstoffen

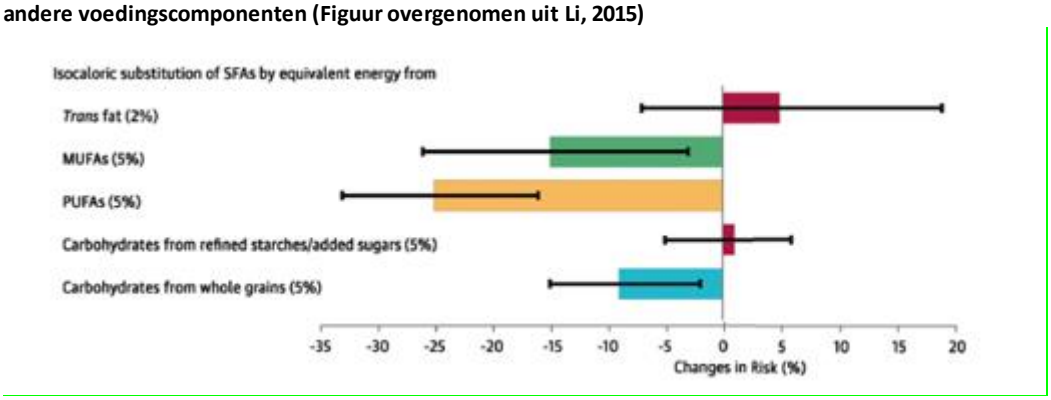
Vetzuren

Ter preventie van hart- en vaatziekten is het belangrijk verzadigd vet te vervangen door onverzadigd vet en complexe koolhydraten en daarbij de hoeveelheid verzadigd vet te beperken tot maximaal 10 energieprocent (Astrup, 2011; Sacks, 2017; EFSA, 2010; Gezondheidsraad, 2001). Deze beperking heeft mogelijk een additioneel gunstig effect op verbetering van het lipidenprofiel (Mensink, 2016).

Verzadigde vetten

Het is het zeer belangrijk om aan te geven door welke type vet en koolhydraat verzadigd vet vervangen wordt. Door verzadigd vet te vervangen door geraffineerde/toegevoegde suikers neemt het risico op hart- en vaatziekten toe met 1% (Li, 2015; zie ook figuur 2.1). Dit risico neemt juist af met 25%, 15% en respectievelijk 9% als verzadigd vet vervangen wordt door meervoudig onverzadigde vetzuren (HR 0,75, 95%BI 0,67 tot 0,84), enkelvoudig onverzadigde vetzuren (HR 0,85, 95%BI 0,74 tot 0,97) of koolhydraten uit volkoren producten (HR 0,91, 95%BI 0,85 tot 0,98). Even grote effecten van vervanging van verzadigd vet door meervoudig en enkelvoudig onverzadigde vetzuren op de totale sterfte en van meervoudig onverzadigde vetzuren op de sterfte aan hart- en vaatziekten werden in een separate analyse aangetoond (Wang, 2016). Deze laatste bevindingen zijn gebaseerd op de Nurses' Health Study en Health Professionals Follow-up studie, die zich kenmerken door bepaling van de voedingssamenstelling op basis van meerdere voedsel frequentie vragenlijsten (om de 4 jaar) en lange follow-up tijd (24 tot 30 jaar). De totale bewijslast, ook die uit RCT's in kader van primaire en secundaire preventie, op een rij gezet door onafhankelijke experts van de American Heart Association bevestigt deze resultaten (Sacks, 2017).

Figuur 2.1 Geschatte daling in cardiovasculair risico (in %) bij een isocalorische vervanging van verzadigd vet door andere voedingscomponenten (Figuur overgenomen uit Li, 2015)



Trans fat = Trans vet; MUFA = EOV; PUFA = MOV; Carbohydrates from refined starch: Koolhydraten van geraffineerde en toegevoegde suikers; Carbohydrates from whole grains: Complexe koolhydraten (volkoren granen). Verschil in hazard risico's (balken) uitgedrukt in % met 95% betrouwbaarheidsinterval (zwarte lijn).

Onverzadigde vetzuren

Enkelvoudig onverzadigde vetzuren (EOV's) hebben een gunstig effect op LDL-cholesterol wanneer zij verzadigde vetzuren of koolhydraten (suikers) vervangen, maar het effect op coronaire hartziekten (CHZ) is kleiner dan bij vervanging van verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren (Mensink, 2016; Sacks, 2017).

Meervoudig onverzadigde vetzuren (MOV's) kunnen worden onderverdeeld in twee subgroepen: omega-6 vetzuren, voornamelijk uit plantaardige olie en margarines

(linolzuur) en omega-3 vetzuren, voornamelijk uit visolie en plantaardige oliën (alpha-linoleenzuur). De omega-6 vetzuren verlagen het LDL-cholesterol en in mindere mate het HDL-cholesterol wanneer zij verzadigde vetzuren vervangen. De omega-3 vetzuren uit visolie zijn vooral eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur (EPA/DHA) van groot belang. Vette vis bevat naast deze vetzuren ook andere gunstige voedingsstoffen zoals vitamine D en jodium.
Visoliesupplementen wijzigen het serumcholesterolgehalte echter niet en met de momenteel beschikbare behandelingen ter verlaging van het cardiovasculair risico valt te betwijfelen of ze een gunstige invloed hebben op mortaliteit door alle oorzaken, ischemische hartziekten en beroerte (Wen, 2014; Rizos, 2012). In de Alpha Omega-trial met bijna 5.000 hartinfarct patiënten die optimaal met medicatie behandeld werden, werd geen effect van margarines verrijkt met visvetzuren en alfa-linoleenzuur op hart- en vaatziekten aangetoond (Kromhout, 2010). Wel werd aangetoond dat degenen die gezond aten een 30% lager cardiovasculair en sterfterisico hadden ten opzichte van degenen die ongezond aten (Sijtsma, 2015).

Transvetzuren
Van de transvetzuren, een subgroep van de onverzadigde vetzuren, is aangetoond dat ze zeer schadelijk zijn door hun ongunstige invloed op zowel totaalcholesterol (toename) als HDL-cholesterol (afname). Deze vetzuren worden gevormd tijdens industriële bewerking (harding) van vetten en zijn aanwezig in, bijvoorbeeld, harde margarine en bakkerijproducten. Een meta-analyse van prospectieve cohortonderzoeken heeft aangetoond dat een 2% toename in energie-inname door transvetzuren het risico op ischemische hartziekten doet toenemen met 23% (Mozaffarian, 2006).
Er wordt maximaal 1 energieprocent uit transvetzuren aanbevolen: hoe minder hoe beter. Door modernere hardingstechnieken wordt In Nederland dit maximum gehaald (zie onderstaand).

Voedingscholesterol
De invloed van cholesterol uit voeding op serumcholesterolspiegels is beperkt vergeleken met het aandeel van vetzuren in de voeding. Wanneer de richtlijnen om de inname van verzadigd vet te verlagen worden opgevolgd, leidt dit meestal tot een verlaging van inname van cholesterol uit voeding. Sommige richtlijnen (waaronder deze) over gezonde voeding geven daarom geen specifieke richtlijnen over cholesterol uit voeding; andere noemen een beperkte inname van <300 mg/dag.

<u>Mineralen</u>
Volgens een meta-analyse vermindert zelfs een bescheiden vermindering van natriuminname van 1g/dag de systolische bloeddruk met 3,1 mmHg bij hypertensieve patiënten en 1,6 mmHg bij normotensieve patiënten (He, 2002). Het Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) onderzoek toonde een dosis–responsrelatie aan tussen zoutreductie en verlaging van bloeddruk (Sacks, 2001). In de meeste westerse landen ligt het zoutgebruik hoog (ca. 9 tot 10 g/dag). De Nederlandse Gezondheidsraad adviseert maximaal 6 gram zout per dag. De optimale hoeveelheid is mogelijk nog wel lager: ca. 3 g/dag. Hoewel het verband tussen zoutgebruik en bloeddruk soms controversieel blijft, zijn er voldoende bewijzen om zoutreductie aan te bevelen als een belangrijke manier om ischemische hartziekten en beroerte te voorkomen.

Recentelijk zijn er enkele onderzoeken gepubliceerd waarbij een J-vormige relatie werd gevonden, dat wil zeggen een hoger risico bij een lage zoutinname (O'Donnell, 2011). Deze studies kenmerken zich doordat het zoutgehalte in slechts een monster urine is bepaald, gevolgd door een omrekening met een formule naar 24-uurs urine gehalte. Idealiter wordt het zoutgehalte in meerdere 24-uurs urineverzamelingen bepaald om tot een goede schatting te komen (Olde Engberink, 2017). Dit J-vormig verband kan ook verklaard worden doordat in de laagste zoutinname groep personen zitten die ziek zijn, medicatie gebruiken, een zoutbeperkt-dieet op doktersadvies volgen, geen eetlust hebben (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen) en personen die onderrapporteren (bijvoorbeeld obese personen). Zij hebben op andere gronden een hoger risico.
Op basis van dergelijk onderzoek met methodologische beperkingen kan daarom niet worden gesteld dat een voeding laag in zout een hogere risico op hart- en vaatziekten met zich meebrengt.

Gemiddeld 80% van het zout in de voeding is afkomstig uit bewerkte voedingsmiddelen en slechts 20% wordt later zelf toegevoegd. Zoutreductie kan worden bereikt door andere voeding te kiezen (minder bewerkt voedsel, meer basisvoedingsmiddelen) en een andere samenstelling van voedsel (lager zoutgehalte).

Kalium en kaliumrijke voedingsmiddelen hebben een gunstig effect op de bloeddruk (Gijsbers, 2015. Groenten en fruit zijn de belangrijkste bron van kalium. Er bestaat een statistisch significante omgekeerde relatie tussen kaliuminname en het risico op beroerte (RR 0,76 (95% CI 0,66, 0,89)) (Aburto, 2013). Naast het verminderen van de zoutinname kan een verhoging van de kaliuminname bijdragen aan een verlaging van de bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden met kaliumrijke voeding bij patiënten met hart- en nierziekten en slecht gereguleerde diabetes mellitus (met name in combinatie met RAAS-remmers).

Vitaminen
Meerdere case-controle en prospectieve observationele onderzoeken hebben een omgekeerd verband aangetoond tussen spiegels voor vitamine A en E en het risico op hart- en vaatziekten. De resultaten van deze observatieonderzoeken zijn echter niet bevestigd door interventie onderzoeken. Onderzoek heeft geen voordeel kunnen aantonen voor de B-vitaminen (B6, foliumzuur en B12) en vitamine C.

In de onderste tertiel van serumspiegels voor vitamine D liggen hart- en vaatziekten en totale mortaliteit 35% hoger (RR 1,35 (95% CI 1,13, 1,61)) dan in het bovenste tertiel (Chowshury, 2012). Een 41% hoger risico op mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten (RR 1,41 (95% CI 1,18, 1,68)) en 57% hoger risico op mortaliteit door alle oorzaken (RR 1,57 (95% CI 1,36, 1,81)) is gemeld voor het onderste versus het bovenste kwintiel van vitamine D (Schottker, 2014). Een veel kleiner effect werd gezien bij RCT's: een vermindering van 11% in mortaliteit door alle oorzaken werd gezien bij vitamine D3-supplementen (RR 0,89 (95% CI 0,80, 0,99)), maar niet voor vitamine D2-supplementen (Chowdhury, 2012). Door de kleine aantallen was het niet mogelijk een uitspraak te doen over het eindpunt cardiovasculaire mortaliteit.
Conclusies over aanvulling van het voedingspatroon met vitamine D (soort supplement (D2 of D3), dosering en duur) ter preventie van hart- en vaatziekten kunnen dus nog niet worden gemaakt.
De Gezondheidsraad brengt wel voedingsnormen voor vitamine D uit ter bevordering van een goede botopbouw.

Vezels

Vezels zijn afkomstig van granen, groenten en fruit. Recente meta-analyses van prospectieve cohortonderzoeken tonen aan dat een verhoging van de totale dagelijkse inname van vezels met 7 g/dag is geassocieerd met een 9% lager risico op ischemische hartziekten (RR 0,91 (95% CI 0,87, 0,94)) en een verhoging van de dagelijkse vezelinname naar 10 g/dag is geassocieerd met een 16% lager risico op beroerte (RR 0,84 (95% CI 0,75, 0,94)) en een 6% lager risico op type 2 diabetes mellitus (RR 0,94 (95% CI 0,91, 0,97)) (Threapleton, 2013; Zhang, 2013; Yao, 2014). Er is nog geen bewijs voor een vergelijkbare associatie met vezels uit groenten en fruit. Wel is bekend dat fruitvezels (pectines) het LDL-cholesterol verlagen (Gezondheidsraad, achtergrond document Voedingsvezel, 2015). Hoewel nog niet helemaal duidelijk is hoe het mechanisme werkt, is wel bekend dat een hogere vezelinname de postprandiale glucoserespons na koolhydraatrijke maaltijden vermindert en het totaalcholesterol en het LDL-cholesterol verlaagt. De aanbevolen hoeveelheid vezels vastgesteld door de Gezondheidsraad is 30 tot 40 g/dag vanaf de leeftijd van 14 jaar. In de leeftijd onder de 14 jaar loopt deze hoeveelheid geleidelijk op (Richtlijn voor de vezelconsumptie, Gezondheidsraad, 2006).
De Richtlijn goede voeding van de Gezondheidsraad uit 2015 adviseert om geraffineerde graanproducten te vervangen door volkorenproducten, door dagelijks tenminste 90 gram bruin brood, volkorenbrood en andere volkorenproducten te eten.

1.b. Voedingsmiddelen

In kader 3 zijn de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voor onderstaand vermelde voedingsmiddelen opgenomen.

Groenten en fruit

Prospectieve cohortonderzoeken hebben aangetoond dat het eten van groenten en fruit een beschermend effect heeft op hart- en vaatziekten, maar er zijn weinig RCT's beschikbaar. Een meta-analyse toonde een daling aan van 4 % (RR 0,96 (95% CI 0,92, 0,99)) op sterfte door hart – en vaatziekten voor elke extra portie fruit (gelijk aan 77g) en groenten (gelijk aan 80g) per dag, terwijl mortaliteit door alle oorzaken niet verder afnam met een inname van meer dan vijf porties (Wang, 2014). Een meta-analyse meldde een verlaagd risico voor beroerte van 11% (RR 0,89 (95% CI 0,83, 0,97)) bij drie tot vijf porties groenten en fruit per dag en van 26% (RR 0,74 (95% CI 0,69, 0,79)) voor meer dan vijf porties vergeleken met minder dan drie porties (He, 2006). Een meta-analyse naar ischemische hartziekten meldde een daling van 4% in het risico op ischemische hartziekten (RR 0,96 (95% CI 0,93, 0,99)) voor elke extra portie groenten en fruit per dag (Dauchet, 2006).

Noten

Een meta-analyse van prospectieve cohortstudies heeft aangetoond dat een dagelijkse consumptie van 30 gram noten het risico op hart- en vaatziekten met ca. 30% (RR 0,71 (95% CI 0,59, 0,85)) vermindert (Luo, 2014). Hierbij moet worden opgemerkt dat noten veel energie bevatten.

Vis

Het beschermend effect van vis op hart- en vaatziekten wordt onder andere toegeschreven aan de omega-3-vetzuren in vette vis. Gepoolde risicoschattingen uit prospectieve cohortstudies tonen aan dat ten minste een keer per week vis eten leidt tot een verlaging van het risico op ischemische hartziekten met 16% (RR 0,85 (95% CI 0,75, 0,95)) vergeleken met het eten van minder vis (Zheng, 2012). Een recente meta-analyse heeft aangetoond dat twee tot vier keer per week vis eten het risico op een beroerte met 6% vermindert (RR 0,94 (95% CI 0,90, 0,98)) vergeleken met minder dan een keer per week vis eten (Chowdhury, 2014). De relatie tussen vis eten en het risico op hart- en vaatziekten is niet lineair. Het risico is vooral verhoogd voor personen die nauwelijks tot geen vis eten. Een kleine toename in de visconsumptie door de algemene bevolking kan dus grote gevolgen hebben voor de algehele gezondheid.

Peulvruchten

De Gezondheidsraad heeft op basis van RCT's vastgesteld dat de consumptie van peulvruchten (soja-)bonen, linzen, kikkererwten en spliterwten het LDL-cholesterol verlaagt.

Alcoholische dranken

Drie of meer alcoholische dranken per dag drinken is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De resultaten van epidemiologische onderzoeken geven aan dat er een lager risico op hart- en vaatziekten is bij gematigde (één tot twee eenheden per dag) alcoholconsumptie vergeleken met niet-drinkers. Deze associatie lijkt niet verklaard te kunnen worden door specifieke kenmerken van geheelonthouders, hoewel de kans op omgekeerde causaliteit niet helemaal kan worden uitgesloten (Ronksley, 2011).

De Gezondheidsraad adviseert om geen alcohol of in ieder geval niet meer dan één glas per dag te drinken. De Gezondheidsraad concludeert dat het aannemelijk is dat een matig gebruik (tot 15 gram per dag = 1,5 standaard glas alcoholische drank) samenhangt met een lager risico op hart- en vaatziekten, diabetes mellitus en dementie en een hoger risico op borstkanker.

Een recent Mendeliaans randomisatieonderzoek met daarin analyses van 59 epidemiologische onderzoeken heeft vraagtekens gezet bij een eventueel gunstig effect van gematigde alcoholconsumptie en het lijkt erop te wijzen dat de laagste risico's voor hart- en vaatziekten te vinden waren bij geheelonthouders en dat elke hoeveelheid alcohol geassocieerd wordt met een verhoogde bloeddruk en BMI (Holmes, 2014). In een recente analyse van data uit drie grote databanken waaronder EPIC-CVD werd een cumulatief hoger risico (HR 1,14, 95% BI 1,10-1,17) op herseninfarct, lager risico op hartinfarct (HR 0,94, 95% BI 0,91-0,97) en hoger risico op hartfalen (HR 1,09, 95% BI 1,03-1,15) per iedere 100 gram toename aan alcoholconsumptie per week (Wood, 2018). De totale mortaliteit was het laagst in de groep alcoholdrinkers <100 gram per week en dit risico nam boven deze consumptie recht evenredig toe met toename in gebruik.

Frisdrank en suiker

Met suiker gezoete frisdranken is een belangrijke bron van calorieën in het Europese voedingspatroon. Onder kinderen en adolescenten leveren deze dranken inmiddels zelfs 10 tot 15% van de geconsumeerde calorieën. Regelmatige consumptie van frisdranken wordt geassocieerd met overgewicht, metabool syndroom en type 2 diabetes mellitus.

Vervanging van met suiker gezoete frisdranken door frisdranken gezoet met kunstmatige zoetstoffen leidde tot minder grote gewichtstoename bij kinderen gedurende een periode van achttien maanden (de Ruyter, 2012). Met suiker gezoete dranken leiden ook tot gewichtstoename bij volwassenen. Regelmatige consumptie van met suiker gezoete dranken (dat wil zeggen twee porties per dag vergeleken met een portie per maand) werd geassocieerd met een 35% hoger risico op ischemische hartziekten bij vrouwen, zelfs na correctie voor een ongezonde leefstijl en voedingsfactoren, terwijl met kunstmatige zoetstoffen gezoete dranken niet waren geassocieerd met hart- en vaatziekten. De WHO-richtlijn raadt een maximale consumptie aan van 10% van de energie uit suiker (mono- en disachariden). Dit omvat ook toegevoegde suikers en suikers in fruit en vruchtensappen (WHO, 2015 in ESC guideline 2017). Voorkeur gaat uit naar water, filterkoffie, groene en zwarte thee (Rogers, 2016; Gezondheidsraad, 2015).

Functionele voedingsmiddelen

Er zijn een aantal functionele voedingsmiddelen die claimen het cholesterol te verlagen. Zij vallen niet onder de Wet op de Geneesmiddelen omdat zij niet claimen hart- en vaatziekten te voorkomen. Aangezien er veelvuldig gebruik van wordt gemaakt en de middelen soms ook bijwerkingen kunnen geven, worden ze in deze module besproken.

Fytosterolen

Functionele voedingsmiddelen die fytosterolen (plantaardige sterolen en stanolen) bevatten, kunnen het LDL-cholesterol met gemiddeld 10% verlagen bij een dagelijkse consumptie van 2 g/dag. Het cholesterolverlagend effect komt bovenop het effect dat wordt verkregen met een voeding laag in verzadigd vet of bij statinegebruik. Het cholesterolgehalte kan verder worden verlaagd met hogere doses (max. 3 g/dag) fytosterolen (Ras, 2014). De Europese Voedselwaren Autoriteit (EFSA) heeft de claim dat een dagelijkse hoeveelheid van 1,5-2,4 gram plantensterolen/stanolen een LDL-cholesterol daling van 7 tot 10% respectievelijk van 2,5-3 gram een daling van 10 tot 12,5% goedgekeurd (EFSA, 2018). Er zijn nog geen onderzoeken gedaan met klinische eindpunten, zodat de werkgroep geen aanbeveling kan geven over het gebruik van fytosterolen met als doel het verlagen van (recidief) hart- en vaatziekten.

Rode gist rijst

Supplementen met rode gist rijst bevatten het cholesterolverlagende monacoline K (10 mg) = lovastatine (circa 1%) en verlagen het LDL-cholesterol met gemiddeld 0,9 mmol/l (Li, 2014). De RCT's kenmerken zich door een klein aantal proefpersonen, korte duur van interventie (meeste studies rond de 12 tot 16 weken) en langetermijneffecten ontbreken. Tevens bevatten de meeste supplementen andere ingrediënten zoals artisjok extract, policosanol en phytosterolen. De Europese Voedselwaren Autoriteit (EFSA) keurt de claim "Monacolin K uit rode gist rijst draagt bij aan het behoud van een normaal LDL-cholesterol" goed. Echter, het Bijwerkingencentrum Lareb waarschuwt voor de bijwerkingen van rode gist rijst, voor variaties in de hoeveelheid monacoline K in supplementen en de mogelijkheid dat door het gistingsproces ook de giftige stof citrinine (een mycotoxine) ontstaat (Lareb, 2017; Brouwers, 2016). De 'ESC/EAS guidelines for management of dyslipidaemias (2016)' concludeert dat functionele voedingsmiddelen met rode gist rijst overwogen mogen worden bij personen met verhoogde cholesterolwaarden die niet in aanmerking komen voor statines op basis van hun risicoschatting voor hart- en vaatziekten (Catapano, 2016). Deze werkgroep raadt Rode gist rijst niet aan.

Visoliesupplementen
Een meta-analyse van 20 onderzoeken, grotendeels naar preventie van recidief hart- en vaatziekten en grotendeels met visoliesupplementen, kon geen voordeel aantonen van visoliesupplementen op recidief hart- en vaatziekten (Rizos, 2012). Een meta-analyse van 14 RCT's naar het effect van visoliesupplementen voor tenminste 6 maanden liet een mogelijk geringe reductie zien op cardiale mortaliteit, RR 0,92 (95% BI 0,86 tot 0,98), ten opzichte geen gebruik (Maki, 2017). Een recente meta-analyse van 10 RCT's voor tenminste 1 jaar onder hoog risico personen liet geen effecten van visoliesupplementen zien op fatale en niet-fatale CHD en niet-fatale hartinfarcten (Aung, 2018).

1.c. Voedingspatronen

Door het hele voedingspatroon te bestuderen kan het gecombineerde effect van de afzonderlijke voedingstoffen aangetoond worden op de preventie van hart- en vaatziekten. Het mediterrane voedingspatroon omvat een groot aantal voedingstoffen en levensmiddelen die hiervoor zijn besproken: hoge consumptie van fruit, groenten, peulvruchten, volkorenproducten, vis en onverzadigde vetzuren (vooral olijfolie); matige alcoholconsumptie (met name wijn bij maaltijd gedronken) en een beperkte consumptie van (rood) vlees, zuivel en verzadigde vetzuren. Een meta-analyse van prospectieve cohortonderzoeken heeft aangetoond dat naarmate de voeding meer overeenkomt met een mediterraan voedingspatroon wordt geassocieerd met een 10% daling van incidentie van hart- en vaatziekten of mortaliteit (gepoold RR 0,90 (95% CI 0,87, 0,93)) en een vermindering van 8% bij mortaliteit door alle oorzaken (gepoold RR 0,92 (95% CI 0,90, 0,94)) (Sofi, 2010). In de PREDIMED-RCT onder personen met een hoog risico werd gevonden dat na een mediterraan voedingspatroon met olijfolie (Extra Vierge) of met 30 gram gemengde noten gedurende een periode van vijf jaar, vergeleken met een controlevoedingspatroon, er een 28-30% lager risico bestond op hart- en vaatziekten (RR voor olijfolie groep 0,70 (95% CI 0,54, 0,92) respectievelijk notengroep 0,72 (95% CI 0,54 – 0,96)) (Estruch, 2013).

2. Hoe ziet de huidige voedselconsumptie in Nederland eruit en welke wijzigingen zijn wenselijk?
Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) brengt middels voedselconsumptiepeilingen (VCP) de voeding van Nederlanders in kaart (van Rossum, 2012; van Rossum, 2017). In de resultaten van deze peilingen wordt de consumptie van voedingsmiddelen en niet van voedingsstoffen gepresenteerd. Aanvullend wordt voedingsstatusonderzoek verricht waarbij onder andere de zoutexcretie gemeten wordt (Hendriksen, 2016).

Vetten
Uit de VCP over de periode 2007 tot 2010 en periode 2012 tot 2016 (www.wateetnederland.nl) bleek dat inname van verzadigd vet 12 tot 13 energie% bedroeg. Meer dan 85% van de bevolking at meer verzadigd vet dan de maximumgrens van 10 energie%. Door modernere hardingsmethoden en andere grondstoffen van vetten ontstaan er nog nauwelijks transvetten in vetten en oliën. De inname van transvetzuren is in Nederland dan ook gedaald naar minder dan 1 energie%. Op dit moment vormt zuivel (waarin natuurlijke transvetten) de belangrijkste, maar kleine bron van transvetzuren. De meest recente VCP van 2012 tot 2014 laat zien dat tweederde (17/27 gram) van de

geconsumeerde smeer- en bereidingsvetten smeerbaar of vloeibaar is, in overeenstemming met de Richtlijnen goede voeding (2015) die aanbeveelt om deze vetten zo veel mogelijk in deze vorm te gebruiken (Richtlijnen goede voeding, Gezondheidsraad, 2015). Ongeveer een derde van de volwassenen eet één keer en 23% twee of meer keren vis per week. Ouderen eten vaker vis dan jongeren.

Groenten, fruit, noten en peulvruchten

Volwassenen eten gemiddeld 139 gram groenten en 113 gram fruit per dag. Ouderen en vrouwen eten meer groenten en/of fruit. Vijftien procent van de volwassen voldoet aan het Gezondheidsraad advies "Eet dagelijks ten minste 200 gram groente respectievelijk eet ten minste 200 gram fruit". De aanbeveling van het Voedingscentrum in de 'Schijf van Vijf' is om 250 gram groente en 200 gram fruit per dag te eten om de voedingsnormen te halen (Brink, Richtlijnen Schijf van Vijf, 2015).
De nieuwe aanbevelingen om ten minste 15 gram ongezouten noten per dag wordt door 7% gehaald en wekelijks peulvruchten eten blijkt in de praktijk eens in de drie weken te zijn.

Zout

Uit voedingsstatusonderzoek blijkt dat de zoutinname 8,5 gram per dag bedraagt (mannen 9,7 gram en vrouwen 7,4 gram) terwijl de Gezondheidsraad aanbeveelt om maximaal 6 gram keukenzout per dag te eten. Uit de VCP van 2007 tot 2010 bleek dat 3% van de mannen en 19% van de vrouwen een zoutconsumptie heeft beneden dit maximum. De zoutinname is in de afgelopen decennia helaas niet gedaald.

Schijf van Vijf

Op basis van een Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) rapportage is berekend dat uitgedrukt in energie ongeveer éénderde van onze voedselproducten binnen de 'Richtlijnen Schijf van Vijf' valt (Brink, Richtlijnen Schijf van Vijf, 2015).

Conclusie

Uit bovenstaande blijkt dat de meeste aanbevelingen niet gehaald worden, op die voor transvetten na.

Aanbevelingen

Adviseer een voeding conform 'Richtlijnen Goede Voeding'; Gezondheidsraad en de "Richtlijnen Schijf van Vijf' met als doel het voorkomen van hart- en vaatziekten.

Raad het gebruik van supplementen met rode gist rijst met het doel het LDL-cholesterol te verlagen *niet* aan.

Raad het gebruik van visoliesupplementen met het doel het LDL-cholesterol en de kans op hart- en vaatziekten te verlagen *niet* aan.

Literatuur

Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2013;346:f1378.

Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? Am J Clin Nutr. 2011;93:684–688.

Aung et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular diseas risks. JAMA Cardiol, January 31, 2018

Brink L, Postma-Smeets A, Stafleu A, Wolvers D. Richtlijnen Schijf van Vijf. Voedingscentrum, Den Haag, 2016

Brouwers JR, Roeters van Lennep JE, Maas AH. ('Red yeast rice' as a cholesterol-lowering substance?Caution is warranted). Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160(0):D99. Dutch. PubMed PMID: 27438400.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. (2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias). Kardiol Pol.2016;74(11):1234-1318. doi: 10.5603/KP.2016.0157. Polish. PubMed PMID: 27910077.

Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e6698.

Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ. 2014;348:g1903.

Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. J Nutr. 2006;136:2588–2593.

EFSA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. EFSA Journal. 2010; 8(3):1461.

EFSA, 2018 website https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2693, geraadpleegd op 14-06-2018

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013;368:1279–1290.

European Heart Network. Transforming European food and drink policies for cardiovascular health, Brussels, Belgium: European Heart Network, 2017

Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding, 2015.

Gezondheidsraad. Richtlijn voor de vezelconsumptie, Gezondheidsraad, 2006

Gezondheidsraad. Voedingsnormen energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten, 2001.

Gezondheidsraad. Voedingsvezel - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. A15/30. ISBN 978-94-6281-073-0

Gijsbers et al. Effects of sodium and potassium supplementation on blood pressure and arterial stiffness: a fully controlled dietary intervention study Journal of Human Hypertension advance online publication, 12 February 2015; doi:10.1038/jhh.2015.3

He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet. 2006;367:320–326.

Hendriksen M. et al. Zout-, jodium- en kaliuminname 2015. Voedingsstatusonderzoek bij volwassenen uit Doetinchem. RIVM Briefrapport. 2016-0081.

Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al.; InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individualparticipant data. BMJ. 2014 Jul 10;349:g4164.

Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med. 2010;363(21):2015-26.

Lareb. Red yeast rice – an overview of the reported ADRs. Gepubliceerd op 11 juli 2017. (https://www.lareb.nl/nl/news/rode-gist-rijst-dezelfde-bijwerkingen-als-statines). 2017.

Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. PLoS One. 2014;9(6):e98611. doi: 10.1371/journal.pone.0098611. eCollection 2014. PubMed PMID: 24897342; PubMed Central PMCID: PMC4045580.

Li Y et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease. A prospective cohort study. JACC. 2015;66:1538-48.

Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2014;100:256–269.

Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. J Clin Lipidol. 2017 Sep - Oct;11(5):1152-1160.e2. doi:10.1016/j.jacl.2017.07.010. Epub 2017 Aug 2. Review. PubMed PMID: 28818347.

Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. WHO, 2016.

Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2006;354:1601–1613.

O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. JAMA. 2011;306:2229-38.

Olde Engberink RHG, van den Hoek TC, van Noordenne ND, et al. Use of a single baseline versus multi-year 24-hour urine collections for estimation of long-term sodium intake and associated cardiovascular and renal risk. Circulation 2017.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. (2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation). G Ital Cardiol (Rome). 2017;18(7):547-612. doi: 10.1714/2729.27821. Italian. PubMed PMID: 28714997.

Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. Br J Nutr 2014;112:214–219.

Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;308:1024–1033.

Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. Int J Obes. 2016;40:381-394.

Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;342:d671.

de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, et al. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. N Engl J Med. 2012;367:1397–1406.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344:3–10.

Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation 2017;136:18.

Schottker B, Jorde R, Peasey A, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. BMJ. 2014;348:g3656.

Sijtsma FPC, Soedamah-Muthu SS, de Goed J et al. Healthy eating and lower mortality risk in a large cohort of cardiac patients who received state-of-the art drug treatment. AJCN. 2015.

Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2010;92:1189–1196.

Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347:f6879.

van Rossum CTM, Buurma-Rethans EJM, Fransen HP, et al. Zoutconsumptie van kinderen en volwassenen in Nederland. Resultaten uit de Voedselconsumptiepeiling 2007 tot 2010. RIVM rapport 350050007/2012.

van Rossum CTM, Buurma EJM, Vennemann, FBC et al. Voedselcomsuptie in 2012 tot 2014 vergeleken met de Richtlijnen geode voeding 2015. RIVM Briefrapport. 2017-0095.

Yao B, Fang H, XuW, et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2014;29:79–88.

Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ. 2014;349:g4490.

Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. JAMA Intern Med. 2016;176:1134-45.

Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24:470–475.

World Health Organization. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization, 2015.

Zhang Z, Xu G, Liu D, et al. Dietary fiber consumption and risk of stroke. Eur J Epidemiol. 2013;28:119–130.

Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. Public Health Nutr. 2012;15:725–737.

2.1.6 Lichaamsgewicht

Uitgangsvraag
Welk behandelbeleid kan het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met overgewicht of obesitas verminderen?

Inleiding
In veel landen zijn gunstige trends geobserveerd wat betreft belangrijke risicofactoren zoals bloedcholesterol, bloeddruk en roken, wat zich vertaalt in een lagere sterfte aan hart- en vaatziekten. In alle landen is de BMI in de afgelopen decennia echter gestegen, wat heeft geleid tot een gelijktijdige toename in de prevalentie van type 2 diabetes mellitus. Ook in Nederland is het aantal personen met overgewicht (BMI ≥25 kg/m^2) sterk gestegen, van één op de drie in 1990 naar één op de twee anno 2016. Het aantal personen met obesitas (BMI ≥30 kg/m^2) is in die periode verdrievoudigd, van 5,5% naar 14,2% in 2016. De laatste jaren vlakt de stijging af (Hartstichting, 2016).

Het RIVM heeft berekend wat het effect is van diverse toekomstscenario's met betrekking tot overgewicht op het aantal personen met coronaire hartziekten in de komende 30 jaar. Hierbij is uitgegaan van 1,7 miljoen Nederlanders met obesitas in 2011. Als de trend in obesitas niet verbetert, zal het aantal personen met coronaire hartziekten stijgen van ruim 600.000 in 2011 naar 930.000 in 2040 (een stijging van 55%). Als iedereen een gezond gewicht zou hebben, dan zou de stijging beperkt blijven tot 816.000 in 2040 (een stijging van 36%). Hierbij dient aangetekend te worden dat dit effect vooral een gevolg is van vergrijzing en veroudering van de bevolking en indirecte effecten van overgewicht op de bloeddruk en cholesterol niet meegenomen zijn (Hartstichting, 2015).

De belangrijkste klinische complicaties van toegenomen lichaamsgewicht zijn verhoging van bloeddruk, dyslipidemie, insulineresistentie, systemische ontstekingen en trombofilie en albuminurie, en het optreden van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten (HF, ischemische hartziekten, AF en beroerte).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Welke obesitasindex heeft de beste voorspellende waarde voor cardiovasculair risico?
BMI, gewicht (in kg) gedeeld door lengte kwadraat (in m^2), is eenvoudig te meten en wordt veel gebruikt om categorieën voor lichaamsgewicht te bepalen (zie tabel 2.3) (Poirier, 2009).

Gezond gewicht is gedefinieerd als een BMI van 18,5 tot 25 kg/m^2.

Tabel 2.3 World Health Organization classificatie van het lichaamsgewicht volgens de body mass index bij volwassenen

Definitie	BMI (kg/m²)	
	Volwassenen	Ouderen
Ondergewicht	<18,5	<21,9
Normaal	18,5 tot 24,9	22 tot 27,9
Overgewicht	25 tot 29,9	28 tot 29,9
Obesitas • Klasse 1 • Klasse 2 • Klasse 3	≥30 30 tot 34,9 35 tot 39,9 ≥40	≥30

BMI = body mass index.

De BMI-meting is echter niet voor iedereen geschikt. De BMI is bedoeld voor personen met een gemiddelde spier- en vetmassa. De uitkomst van de BMI is minder geschikt voor personen die <1,58 meter, >1,90 meter, een grote spiermassa (atletische bouw) of een andere lichaamsbouw hebben (bijvoorbeeld Aziatische bouw), of zwanger zijn. Bij het ouder worden veranderd het lichaam. Personen verliezen spier- en botmassa, terwijl het vetweefsel minder afneemt. Het vet verplaatst zich richting de buik. Dat is minder gunstig. Met deze veranderingen houdt de BMI geen rekening (https://www.hartstichting.nl/downloads/brochure-overgewicht). Voor kinderen en ouderen liggen de BMI-afkapwaarden anders. In de tabel zijn deze voor volwassenen (18 t/m 69 jaar) en ouderen (≥70 jaar) weergegeven van.

Behalve de hoeveelheid lichaamsvet is ook de vetverdeling belangrijk. Lichaamsvet dat is opgeslagen in het abdomen (intra-abdominaal vet) heeft een hoger risico dan subcutaan vet. Naast overgewicht is de distributie van het vet relevant. Bij mannen is dit vaker in de buikholte en bij vrouwen vaker rond de heupen. Veel buikvet geeft een hoger risico op hart- en vaatziekten. Vet rond de heupen heeft hier nauwelijks invloed op (https://www.hartstichting.nl/overgewicht/meten-middelomtrek).

De optimale manier om de buikomvang te meten is halverwege tussen de onderste rib en de bovenkant van het bekken, in staande positie. Meet op de blote huid en trek het meetlint niet te strak aan (https://www.hartstichting.nl/overgewicht/meten-middelomtrek).

Op basis van de grenswaarden van de WHO worden twee actieniveaus aanbevolen:
(i) omtrek middel ≥94 cm bij mannen en ≥80 cm bij vrouwen is de grenswaarde waarbij het gewicht niet meer mag toenemen en
(ii) omtrek middel ≥102 cm bij mannen en ≥88 cm bij vrouwen is de grenswaarde waarbij gewichtsafname moet worden aanbevolen.

Deze grenswaarden zijn gebaseerd op personen met Kaukasische afkomst en het is duidelijk dat verschillende ijkpunten vereist zijn voor antropometrische gegevens van verschillende rassen en etniciteiten. De middelomtrek is gevoeliger voor variatie, maar kan voor de follow-up van individuele patiënten handiger zijn om leefstijl verbetering te volgen, en voorspelt even goed als de BMI.

Een meta-analyse concludeerde dat zowel BMI als de omtrek van het middel even goed zijn en over de gehele linie zijn geassocieerd met hart- en vaatziekten en type 2 diabetes mellitus (Emerging Risk Factors Collaboration, 2011). De meting van BMI is dus over het algemeen voldoende in de dagelijkse praktijk. In de richtlijn wordt de nadruk gelegd op

BMI omdat lengte en gewicht eenvoudig en betrouwbare metingen zijn en minder inter- en intraobserver variatie vertonen dan meting van de buikomvang. Als de buikomvang beschikbaar is kan deze vanzelfsprekend gebruikt worden. Zowel BMI als buikomvang zijn niet geschikt om de risicoschatting te verbeteren (geen reclassificatie). Zie paragraaf 1.3.2. BMI.

Bestaat 'metabool gezonde obesitas'?

Het fenotype van metabool gezonde obesitas (MHO), gedefinieerd als de aanwezigheid van obesitas bij het ontbreken van metabole risicofactoren, is recent in de belangstelling gekomen. Sommige onderzoeken stellen dat een specifieke subgroep van personen met overgewicht resistent is voor metabole complicaties zoals arteriële hypertensie en insulineresistentie. Personen met MHO hebben echter een hogere mortaliteit door alle oorzaken vergeleken met metabool gezonde personen met een normaal gewicht (Kramer, 2013; van der AD, 2014). Langetermijnresultaten uit het Whitehall-onderzoek ondersteunen het idee dat MHO een overgangsfase is (Bell, 2015) naar abnormaliteiten in de glucosestofwisseling en niet een specifieke 'staat'.

De obesitasparadox bij bestaande hartaandoening

Op populatieniveau wordt obesitas in verband gebracht met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Onder degenen met bestaand ischemische hartziekten, is het bewijs tegenstrijdig. Systematische reviews van patiënten met ischemische hartziekten of patiënten die percutane coronaire interventie ondergaan wijzen op een obesitasparadox waarbij obesitas bescherming lijkt te bieden (Iliodromiti, 2018; Oreopoulos, 2008; Romero-Corral, 2006). Dit geldt ook voor patiënten met HF. Deze bewijzen moeten echter niet verkeerd worden geïnterpreteerd als aanbeveling voor een hogere doel-BMI voor personen met bestaande hart- en vaatziekten aangezien hier sprake kan zijn van omgekeerde causaliteit. De conditie van hart- en longen beïnvloedt bij de obesitasparadox mogelijk de relatie tussen overgewicht en klinische prognose. Alle niet-fitte personen, ook degenen met gezond gewicht, hebben een sterk verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Personen met een goede conditie met obesitas of overgewicht hebben een mortaliteitsrisico dat vergelijkbaar is met personen met een goede conditie en een normaalgewicht (Barry, 2014). De resultaten van het EPIC-onderzoek wijzen bovendien uit dat de invloed van een gebrek aan lichaamsbeweging op mortaliteit groter is dan die van een hoge BMI (Lassale, 2017),(Ekelund, 2015).

Behandeldoelen en modaliteiten

Het risico op hart- en vaatziekten heeft een voortdurende positieve relatie met BMI en andere vormen van vetmeting van het lichaam. Omdat mortaliteit door alle oorzaken lijkt toe te nemen bij een BMI <20 kg/m^2 (Berrington de Gonzalez, 2010), kunnen we een dergelijk lage BMI niet aanraden als behandeldoel.

Behandeling van overgewicht en obesitas bestaat uit veranderingen in voeding, beweging en gedrag, om gewicht te verlagen en fitheid te doen toenemen. Als veranderingen in leefstijl niet succesvol zijn, kan bariatrische chirurgie worden overwogen. Een recente meta-analysis heeft uitgewezen dat patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan een verlaagd risico hebben op MI, beroerte, hart- en vaatziekten en mortaliteit vergeleken met een controlegroep die geen operatie onderging (Kwok, 2014). Zie ook de Richtlijn Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen (CBO, 2008).

Aanbevelingen

Adviseer personen met een gezond gewicht (≤70 jaar: BMI 20 tot 25 kg/m^2, >70 jaar: BMI 22 tot 28 kg/m^2) gewichtsbehoud en gezond te eten conform de Richtlijnen goede voeding 2015 (zie module 2.1.5 Voeding) en te bewegen (zie module 2.1.3 Sedentaire leefstijl en fysieke activiteit).

Adviseer personen met overgewicht of obesitas (≤70 jaar: BMI ≥ 25 kg/m^2, >70 jaar: BMI ≥28 kg/m^2) in het algemeen om voldoende te bewegen en op gezonde wijze af te vallen. Zie bijlage 2.16 over adviezen over afvallen.

Literatuur

Barry VW, Baruth M, Beets MW, et al. Fitness versus fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56:382–390.

Bell JA, Hamer M, Sabia S, et al. The natural course of healthy obesity over 20 years. J Am Coll Cardiol. 2015;65:101–102.

Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med. 2010;363:2211–2219.

Ekelund U, Ward HA, Norat T, et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). Am J Clin Nutr. 2015;101:613–621.

Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet 2011;377:1085–1095.

Hartstichting, https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/overgewicht/cijfers-context/huidige-situatie. 2016.

Hartstichting, https://www.hartstichting.nl/downloads/cijfers/hart-en-vaatziekten-in-Nederland. 2015.

Hartstichting. https://www.hartstichting.nl/downloads/brochure-overgewicht

Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Gray SR, Mackay DF, Nelson SM, Welsh P, Pell JP, Gill JMR, Sattar N. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. Eur Heart J. 2018 May 1;39(17):1514-1520. doi: 10.1093/eurheartj/ehy057.

Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159:758–769.

Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2014;173:20–28.

Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. Eur Heart J. 2017;14. doi: 10.1093/eurheartj/ehx448. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29020414.

Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. Obesity. 2008;16:442–450.

Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2009;120:86–95.

Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet. 2006;368:666–678.

Van der A DL, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, et al. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPICMORGEN study. Obesity. 2014;22:557–564.

Bijlagen bij submodule 2.1.6

Adviezen over afvallen

Adviezen over afvallen (zie voor details https://www.hartstichting.nl/gezond-leven/tips-om-af-te-vallen):

- Afvallen is een kwestie van structureel gezond en minder eten, en meer bewegen.
- Afvallen kost tijd. Geleidelijk afvallen werkt op de lange termijn het beste.
- Een eet- en beweegplan en (zelf)beloning (als het goed gaat), stimuleert om door te gaan.
- Begin met het op een rijtje zetten van het eet- en beweegpatroon op dit moment en de gewenste veranderingen.
- Streng lijnen (crashdieet) wordt ontraden.

Om af te vallen moet de gemiddelde volwassene de inname beperken tot circa:

- Mannen: 1500 tot 2000 kilocalorieën per dag
- Vrouwen: 1000 tot 1500 kilocalorieën per dag

De caloriebehoefte verschilt echter sterk met de leeftijd, activiteiten en ruststofwisseling. Het verdient aanbeveling om het gemiddeld aantal kcal dat beperkt moet worden persoonlijk te berekenen.

Bij een dieet met nog minder calorieën bestaat het risico dat:

- De spiermassa afneemt in plaats van de vetmassa.
- Ondervoeding ontstaat (te weinig vitamines en mineralen).
- Het dieet minder lang vol te houden is en men weer snel terugvalt (jojo-effect).

De tekst van deze module is intergraal overgenomen uit het in 2017 gepubliceerde addendum (kwetsbare) ouderen bij de multidisciplianire richtlijn CVRM. Het addendum is beschikbaar in de Richtlijnendatabase.

2.1.7 Leefstijladviezen bij (kwetsbare) ouderen

Uitgangsvraag
Verlagen leefstijlinterventies ook bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar) het risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:
1. Verlaagt het stoppen met roken bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar) het risico op hart- en vaatziekten?
2. Verlaagt reductie van het gewicht het risico op hart- en vaatziekten bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

Inleiding
Leefstijladviezen of niet-farmacologische preventieve maatregelen vormen een belangrijke interventiestap in richtlijnen bij ouderen met of zonder hart- en vaatziekten. Het magere en bij een populatie van vooral middelbare leeftijd verkregen bewijs wordt in deze richtlijnen geëxtrapoleerd naar ouderen. Bij zowel medische professionals als bij niet-medici leeft de overtuiging dat het doorbreken van een lang bestaande verslaving als roken juist bij ouderen niet meer haalbaar is of dat stoppen geen gezondheidsvoordeel meer zal bieden. Met betrekking tot gewichtreductie bij ouderen betreft de zorg vooral het mogelijk bijkomende verlies van spiervolume (sarcopenie) en botdichtheid (osteoporose) met als mogelijk gevolg toenemend functieverlies, verhoogde valneiging of fracturen.

Voor de belangrijkste leefstijladviezen, namelijk stoppen met roken en gewichtsreductie door middel van dieet en/of lichaamsbeweging, hebben wij literatuur gezocht waarin verslag wordt gedaan van de effectiviteit van deze interventies bij (kwetsbare) ouderen.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de effectiviteit van een interventie gericht op het stoppen met roken of het reduceren van gewicht vergeleken met geen interventie bij (kwetsbare) ouderen van 70 jaar of ouder?

P: (kwetsbare) ouderen van 70 jaar of ouder;
I: 1) stoppen met roken; 2) gewichtsreductie;
C: geen leefstijlinterventie of placebo interventie;
O: mortaliteit; incidentie van hart- en vaatziekten; kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte hart- en vaatziekten, kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen (onbedoelde neveneffecten) en totale mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische review, gerandomiseerde gecontroleerde trial en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 815 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews met een gedetailleerde zoekstrategie, evidence-tabellen en risico op bias beoordeling;
- gerandomiseerde gecontroleerde trials en observationele studies met deelnemers van 70 jaar of ouder of met gemiddeld leeftijd van 70 jaar of ouder of een subgroepanalyse van 70-jarigen of ouder een interventie gericht op het stoppen met roken of gewichtsreductie vergeleken met geen interventie.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 30 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 30 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en geen studies definitief geselecteerd.

Resultaten
Geen van de onderzoeken kon worden opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur
Er zijn geen studies gevonden die in aanmerking kwamen voor inclusie.

Overwegingen
Leefstijladviezen vormen een belangrijke interventiestap in richtlijnen bij ouderen met of zonder hart- en vaatziekten. Het magere en bij een populatie van vooral middelbare leeftijd verkregen bewijs wordt in deze richtlijnen geëxtrapoleerd naar ouderen. Bij ouderen is geen bewijs voor de effectiviteit van leefstijladviezen gericht op het stoppen met roken en gewichtsreductie.

Ten aanzien van stoppen met roken blijkt uit een meta-analyse van Mons (2015) dat ook voor ouderen van 70 jaar en ouder die gestopt zijn met roken een afname van de cardiovasculaire mortaliteit aantoonbaar is die toeneemt met het aantal jaar dat ze gestopt zijn. Deze associatie is echter pas na 20 jaar significant hetgeen betekent dat de meeste ouderen in deze meta-analyse ruim voor hun 70^{e} gestopt zullen zijn.

In een Japanse cohortstudie (Iso, 2005) werd het risico van cardiovasculaire ziekten bij ouderen bestudeerd. Bij de deelnemers van 65 tot 79 jaar werd 10 jaar na het stoppen met roken een significante reductie van cardiovasculaire ziekten ten opzichte van

deelnemers die zijn blijven roken vastgesteld. Ook in dit onderzoek geldt dat het stoppen met roken deels voor het 70e jaar heeft plaatsgevonden. In cohortstudies met jongere deelnemers wordt gezondheidswinst binnen 5 jaar na het stoppen met roken gevonden. De aanwijzingen dat het bij ouderen ogenschijnlijk langer duurt voordat zij hiervan aantoonbaar voordeel ondervinden wordt toegeschreven aan het healthy survivor effect. Hiermee wordt bedoeld dat degenen die tot op hoge leeftijd zonder geassocieerde aandoeningen te krijgen, kunnen blijven roken minder bevattelijk zijn voor de schadelijke effecten ervan dan zij die door deze effecten ziek zijn geworden of dood zijn gegaan.

In diverse studies naar de effecten van gewichtsverlies bij obese ouderen worden deelnemers van 50 jaar en ouder bestudeerd. In een studie van Villareal (2011) bleek bij obese ouderen van 65 jaar en ouder het fysiek functioneren te verbeteren bij het combineren van dieet met oefentherapie. Er werden bij deze studie noch bij vergelijkbare studies cardiovasculaire eindpunten gerapporteerd.

Buiten de afwezigheid van bewijs met betrekking tot gezondheidswinst en overlevingsvoordeel van stoppen met roken en gewichtsverlies, ontbreken voor ouderen ook gegevens over relevante uitkomstmaten als behoud van functioneren en kwaliteit van leven. Prospectief onderzoek naar deze vragen bij ouderen is dringend gewenst.

In afwezigheid van bewijs en in het licht van de hiervoor vermeldde overwegingen is de werkgroep van mening dat behandelaren van rokende en van obese ouderen moeten adviseren om het roken te staken en dagelijkse lichamelijk actief te zijn. Een praktische handreiking hiervoor wordt geboden in de zorgmodules leefstijl op de website van de NHG: https://www.nhg.org/thema/nhg-zorgmodules.

De waarde van dieet als enkelvoudige interventie gericht op gewichtsreductie bij ouderen wordt als te omstreden gezien om te kunnen aanbevelen.

Aanbeveling

Vitale en kwetsbare ouderen

Adviseer (kwetsbare) ouderen te stoppen met roken.

Adviseer (kwetsbare) ouderen (inclusief ouderen met overgewicht of obesitas) om dagelijks te bewegen volgens de Nederlandse Norm Gezond Bewegen.

Literatuur

Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. Am J Epidemiol. 2005;161:170-9.

Mons U, Müezzinler A, Gellert C. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. BMJ. 2015;350:h1551. doi:10.1136/bmj.h1551.

Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. N Engl J Med. 2011;364:1218-29. doi: 10.1056/NEJMoa1008234.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Review filter	
Hartley, 2014	Niet gericht op gewichtsreductie
Aucott, 2009	Studies included with age at recruitment between 18 and 65 years
RCT-filter	
Waters, 2013	Gezocht in 1 database en geen zoekstrategie beschikbaar
Espeland, 2013	Gericht op patiënten met Diabetes in de leeftijd tussen 65 en 76 jaar
Oerkild, 2012	Lichamelijk oefeningen gericht op revalidatie
Pascual, 2011	Studieprotocol; check voor publicatie (niet gevonden)
Arnold, 2010	Betreft veranderingen in gewicht en het effect op mortaliteit. Veranderingen in gewicht niet door een interventie
Richard, 2009 Moll van Charante, 2016*	Betreft risicofactoren voor hart- en vaatziekten Individueel afgestemde interventie. Resultaten niet per onderdeel weergegeven
Clark, 2009	Algemene interventie; niet in het bijzonder gericht op het stoppen met roken of gewichtsreductie
Andersson, 2009	Beschrijving van de lead-periode van een RCT; voor-na vergelijkingen
Pischke, 2008	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Perreault, 2008	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar; deelnemers met een verhoogde kans op diabetes
Katcher, 2008	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Joseph, 2008	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Reid, 2007	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Mohiuddin, 2007	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Keogh, 2007	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Burke, 2007	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Kuller, 2006	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Zwisler, 2005	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Hatsukami, 2005	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
De Simone, 2005	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Sivarajan Froelicher, 2004	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Fleming, 2002	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
McCarron, 2001	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Metz, 2000	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
Simkin-Silverman, 1998	Interventie gericht op leefstijladviezen, niet op het stoppen met roken of gewichtsreductie
Ornish, 1999	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar
McCarron, 1997	Vergelijking tussen twee verschillende diëten
Suurkala, 1996	Deelnemers waren gemiddeld jonger dan 70 jaar; interventie niet alleen gericht op het stoppen met roken of gewichtsreductie

*** Een recentere publicatie van dezelfde studie is ook bekeken. Beide publicatie voldeden niet aan de inclusiecriteria.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		Totaal
Medline (OVID) 1980-juni 2016 Engels, Nederlands, Duits	1	Cardiovascular Diseases/pc (Prevention & Control) (27444)	815
	2	exp Heart Diseases/pc (Prevention & Control) (63611)	
	3	exp Vascular Diseases/pc (Prevention & Control) (117823)	
	4	(cardiovascular or heart*).ti. (367954)	
	5	1 or 2 or 3 or 4 (506200)	
	6	exp Aged/ or aged.ti. or exp Frail Elderly/ or "Aged, 80 and over"/ or exp Aging/ or exp Geriatric Assessment/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian or octogenarian or nonagenarian or centenarian or 'old people' or eldest or oldest).ti,ab. or (individual adj2 (patient* or participant*) adj1 data*).ti,ab. (2873749)	
	7	5 and 6 (104476)	
	8	exp *"Tobacco Use Cessation"/ (16980)	
	9	*Weight Loss/ (12336)	
	10	(Weight adj3 (loss or reduction)).ti,ab. (77528)	
	11	(smoking adj3 (cess* or stopp* or quit*)).ti,ab. (24350)	
	12	8 or 9 or 10 or 11 (109146)	
	13	7 and 12 (1257)	
	14	limit 13 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english or german)) (1173)	
	15	12 and 14 (1173)	
	16	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (276516)	
	17	15 and 16 (48) – 46 uniek	
	18	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1558455)	
	19	15 and 18 (503)	
	20	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (2590118)	
	21	15 and 20 (555)	
	2	17 or 19 (517)	
	23	21 not 22 (328)	
	24	22 or 23 (845)	
	25	19 or 21 (839)	
	26	25 not 17 (797)	
	27	remove duplicates from 26 (769)	

2.2 Lipiden

De tekst van deze module is intergraal overgenomen uit de in 2018 gepubliceerde richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn. De richtlijn is beschikbaar in de Richtlijnendatabase.

2.2.1 Wat is het advies ten aanzien van het nuchter of niet nuchter bloedprikken in het kader van dyslipidemieën?

Overwegingen

Recent is een consensus statement gepubliceerd van de EAS en de European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine waarin wordt gesteld dat het niet meer nodig is dat de patiënt nuchter is als het traditionele lipiden en lipoproteïnenprofiel wordt bepaald (Nordestgaard, 2016). In tabel 1 vindt u de waarden die als abnormaal moeten worden beschouwd, die aanbevolen worden, als er niet nuchter bloed is afgenomen.

Tabel 1 Overzicht van afkapwaarden bij niet-nuchter afgenomen bloed

Lipoproteine	Niet-nuchter (80st percentiel)
Totaalcholesterol	>5 mmol/l
Triglyceriden	>2 mmol/l
HDL-C	<1,0 mmol/l
LDL-C	>3 mmol/l
Non-HDL-C*	>3,9 mmol/l
apoB	>1,0 g/l
apoA1	<1,25 g/l
Lp(a)	>50 mg/dl
Remnant cholesterol**	>5 mmol/l

*** Non-HDL-C = totaalcholesterol – HDL-C**

**** Remnant cholesterol = TC – (HDL-C + LDL-C).**

Wanneer niet-nuchtere triglyceriden >5 mmol/l is, dan wordt aanbevolen om nuchter triglyceriden te meten. In tabel 2 staat benoemd in welke omstandigheden nuchter, dan wel niet-nuchter bloed kan worden geprikt.

Tabel 2 Wanneer niet-nuchter en nuchter bloed kan worden geprikt voor het bepalen van een lipoproteïnenprofiel

	Patiënten bij wie een lipoproteïnenprofiel bepaald dient te worden
Niet-nuchter	Bij de meeste patiënten, inclusief:
	• Initiële lipoproteïnenprofiel bij elke patiënt
	• Voor het bepalen van het risico op hart- en vaatziekten
	• Patiënten opgenomen met acuut coronair syndroom
	• Bij kinderen
	• Indien gewenst door de patiënt
	• Bij diabetische patiënten (als gevolg van een hypoglycemisch risico)
	• Bij ouderen
	• Patiënten op stabiele medicamenteuze behandeling
Nuchter	Kan soms in volgende situaties nodig zijn:
	• Niet-nuchter triglyceriden van >5 mmol/l
	• Bekende hypertriglyceridemie gevolgd in een lipidenkliniek
	• Herstellend van hypertriglyceridemische pancreatitis
	• Het starten met medicatie dat een ernstige hypertriglyceridemie kan veroorzaken
	• Additionele aangevraagde laboratoriumtesten die nuchter of ochtend bloedprikken vereisen

TC, HDL-C en TG worden direct gemeten. Het LDL-C kan worden berekend middels de Friedewald formule (totaalcholesterol minus HDL-cholesterol minus (triglycerides/2,2) (in mmol/l)). Van oudsher mag de Friedewald formule alleen worden toegepast als TG <4,5 mmol/l. Het maakt niet uit of de patiënt nuchter is. Tegenwoordig zijn er laborotia die de Friedewald formule toepassen bij TG <8 mmol/l. Afhankelijk van de lokale situatie dient LDL-C in het laboratorium direct gemeten te worden bij een TG van >4,5 of >8 mmol/l.

Aanbevelingen

Bepaal het traditionele lipiden- en lipoproteïnenprofiel bestaande uit TC, TG, HDL-C en LDL-C niet nuchter. De volgende waarden moeten als 'abnormaal' worden beschouwd, die aanbevolen worden, als er niet nuchter bloed is afgenomen: TC >5 mmol/l; TG >2; HDL-C <1,0; LDL-C >3. Voor het meten van apoB hoeft een patiënt überhaupt niet nuchter te zijn.

NB: bij het gebruik van het algoritme dient de lipiden en lipoproteinen nuchter (12 uur vasten) te worden bepaald.

Bepaal nuchter triglyceriden wanneer de niet-nuchtere triglyceriden waarde >5 mmol/l is.

Bereken LDL-C middels de Friedewald formule behalve bij verhoogd TG (definitie hiervan is afhankelijk van lokaal laboratorim). Meet LDL-C direct bij verhoogd TG.

Literatuur

Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J. 2016;37(25):1944-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehw152.

2.2.2 Streefwaarden van LDL-C

Uitgangsvraag
Welke streefwaarden van LDL-C dienen te worden gehanteerd bij de behandeling met lipidenverlagende medicatie bij personen met een (zeer) hoog risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
Cholesterol is een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Verlaging van cholesterol vermindert de kans op hart- en vaatziekten. De streefwaarden voor LDL-C kunnen voor verschillende groepen patiënten verschillen en is mede afhankelijk van de hoogte van het baseline vasculaire risico.

Lipiden, zoals cholesterol en triglyceride, circuleren in het bloedplasma als lipoproteïnen, waarbij de lipiden zijn verbonden aan eiwitten (met name apolipoproteïnen). De belangrijkste drager van cholesterol in plasma (LDL-C) is atherogeen. De rol van triglyceriderijke lipoproteïnen wordt momenteel actief onderzocht: chylomicronen en grote very-low-density lipoproteïnen (VLDL's) lijken niet atherogeen, maar zeer hoge concentraties van deze triglyceriderijke lipoproteïnen kunnen pancreatitis veroorzaken. Restanten van lipoproteïnen (totaalcholesterol − (LDL-C + HDL-C)) zijn in Mendeliaanse randomisatie-onderzoeken onlangs geïdentificeerd als pro-atherogene lipoproteïnen.

Totaal en low-density lipoproteïnecholesterol
De meeste cholesterol wordt normaal gesproken vervoerd in LDL-C. Binnen een brede reeks plasmacholesterolconcentraties is er een krachtige en gegradeerde positieve associatie tussen totaal en LDL-C en het risico op hart- en vaatziekten (Neaton, 1992). Die associatie geldt voor zowel mannen als vrouwen en zowel voor personen met- als zonder hart- en vaatziekten.

Het bewijs dat vermindering van plasma LDL-C het risico op hart- en vaatziekten vermindert is ondubbelzinnig; de resultaten van epidemiologische onderzoeken en onderzoeken naar statines, ezetimib of PCSK9-antilichamen met klinische eindpunten bevestigen dat verlaging van LDL-C een belangrijk doel is bij de preventie van (recidief) hart- en vaatziekten (Reiner, 2011).

Meta-analyses van meerdere onderzoeken naar statines tonen aan dat er een dosis-afhankelijke relatieve vermindering van hart- en vaatziekten bestaat bij verlaging van LDL-C. Elke vermindering van LDL-C met 1,0 mmol/l is geassocieerd met een corresponderende 20 tot 25% reductie in mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten en niet-fatale MI (Mihaylova, 2012).

LDL-C kan rechtstreeks worden gemeten, maar in de meeste onderzoeken en in veel laboratoria wordt LDL-C berekend aan de hand van de Friedewald-formule (Friedewald, 1972):
In mmol/l: LDL-C = totaalcholesterol − HDL-C − (0,45 × triglyceriden)

Veel laboratoria hanteren een triglyceridengrens van 4,5 mmol/l tot waar het LDL-C automatisch wordt berekend, maar LDL-C kan met de Friedewald formule betrouwbaar worden uitgerekend tot een triglyceriden concentratievan 8 mmol/l (Demacker, 1996).

Zeer hoge plasmaconcentraties LDL-C (>95ste percentiel in geslacht/leeftijdscategorie) in combinatie met een familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten en/of verhoogd cholesterol, en/of klinische kenmerken (peesxanthomen of arcus lipoides bij een leeftijd jonger dan 40 jaar) kunnen verder genetische evaluatie naar Familiaire Hypercholesterolemie rechtvaardigen (zie module Diagnostiek van dyslipidemieën uit de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn).

Steeds meer laboratoria berekenen en rapporteren automatisch non-HDL-C (= totaalcholesterol – HDL-C) net zoals LDL-C (berekend met Friedewald-formule). Veel clinici zijn vertrouwd met LDL-C-streefwaarden. Waar in deze module LDL-C-streefwaarden staan, kan ook non-HDL-C worden gelezen. In grote populaties komt gemiddeld een LDL-C 1,8 mmol/l overeen met non-HDL-C 2,6 mmol/l, en LDL-C 2,6 mmol/l komt gemiddeld overeen met non-HDL-C 3,4 mmol/l (zie ook module 2.2.3 Non-HDL-cholesterol).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

> Welke streefwaarde van LDL-C dient te worden gehanteerd bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op het hart- en vaatziekten?

P: patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten;
I: behandeling onder streefwaarde 1 van LDL-C;
C: behandeling onder streefwaarde 2 van LDL-C;
O: morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het risico op hart- en vaatziekten en bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten: De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Deze definities komen overigens erg vaak overeen.

Klinische relevantie

De werkgroep definieerde een minimale absolute risicoreductie >2% over 10 jaar als een klinisch relevant verschil. De corresponderende NNT is 50. Een hart- en vaatziekte-event wordt voorkomen wanneer 50 personen behandeld worden voor 10 jaar. De absolute risicoreductie moet tegen mogelijke nadelen van dagelijks medicatie gebruik, kans op bijwerkingen en eventueel kosten worden afgewogen. Hierdoor kan een hogere of een lagere absolute risicoreductie relevant zijn.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 26 juni 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 828 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Systematische review van RCT's met de vergelijking tussen verschillende streefwaarden voor LDL-C met een gedetailleerde zoekstrategie en evidence-tabellen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 29 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en geen studies definitief geselecteerd. Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan waar specifieke streefwaarden voor LDL-C met elkaar zijn vergeleken.

Echter, er is wel literatuur beschikbaar over het effect van intensieve lipiden-verlaging (zoals hoge dosis atorvastatine (40 of 80 mg) of rosuvastatine (20 of 40 mg) of combinatie van gemiddelde dosis statine en ezetimib of PCSK9-antilichaam) met minder intensieve lipidenverlagende medicatie op morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten. Ondanks dat dit niet voldoet aan de opgestelde PICO, kunnen de resultaten van deze studies wel een deel van de vraag beantwoorden.

Drie systematische reviews konden een deel van de vraag beantwoorden:

- Chan (2011) beschreef de resultaten van een systematische review naar een intensieve behandeling met een hoge dosis statine vergeleken met een normale dosis statine.
- Nuβbaumer (2016) ondernam een systematische zoekactie naar trials die ezetimib in combinatie met statine vergeleken met alleen statine.
- Schmidt (2017) beschreef een systematische review van studies die een behandeling met PCSK9-antilichamen vergeleken met placebo bovenop reguliere behandeling (statine met of zonder ezetimib).

De resultaten van de geïncludeerde trials zullen per trial beschreven worden. Een additioneel criterium is dat de trials als primaire uitkomst hart- en vaatziekten benoemd moeten hebben.

Voor de uitwerking van de resultaten wordt er geen onderscheid gemaakt in het type lipidenverlagende medicatie; in de samenvatting literatuur zal alleen over lipidenverlagende medicatie worden gesproken. Meta-analyses laten zien dat de risicoreductie op hart- en vaatziekten recht evenredig is met de daling in LDL-C. Hoe deze LDL-C-daling bereikt wordt, blijkt niet veel uit te maken.
De resultaten zijn per subgroep beschreven. Het gaat om de volgende subgroepen:

- personen zonder hart- en vaatziekten ≤70 jaar;
- patiënten met hart- en vaatziekten ≤70 jaar;
- patiënten met diabetes mellitus zonder hart- en vaatziekten;
- personen met chronische nierschade.

De literatuur bij patiënten boven de 70 jaar met en zonder hart- en vaatziekten is apart beschreven in de sub-module Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Chan (2011) ondernam een meta-analyse naar het effect van intensieve lipidenverlaging door statines op hart- en vaatziekten bij patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. RCT's met ten minste een jaar follow-up kwamen in aanmerking als het intensief verlagen van lipiden werd onderzocht en de LDL-C-streefwaarde in de buurt van 2,1 mmol/L lag. De auteurs doorzochten de databases Medline en Embase tot april 2009.

Nuβbaumer (2016) ondernam een systematische review naar de effectiviteit en veiligheid van ezetimib toegevoegd aan statine op het voorkomen van hart- en vaatziekten bij patiënten met hyperlipidemie en atherosclerose en/of diabetes mellitus. Medline, EMBASE en de Cochrane Library werden tot juli 2015 doorzocht voor relevante artikelen. In totaal kwamen negen gerandomiseerde gecontroleerde trials in aanmerking. Alle RCT's vergeleken ezetimib (10 milligram) in combinatie met een statine met alleen een statine.

Schmidt (2017) kwantificeerde de korte en langetermijneffecten van PCSK9-antilichamen op lipidenmarkers en de incidentie van hart- en vaatziekten. De auteurs doorzochten tot mei 2016 CENTRAL, Medline, Embase en Web of Science. Lopende studies werden tijdens de selectie geïdentificeerd, waarvan drie in maart 2017 gepubliceerd waren. Deze studies zijn aan de review toegevoegd. Alleen gerandomiseerde, gecontroleerde trials met een follow-up tijd van ten minste 24 weken kwamen in aanmerking. In totaal werden 20 studies geïncludeerd en beschreven. Van deze 20 studies bleken vijf studies alleen gepubliceerd te zijn als een congresabstract. Deze vijf studies zijn verder buiten beschouwing gelaten.

<u>Personen zonder hart- en vaatziekten ≤70 jaar</u>

Verlaging van LDL-C bij personen zonder hart- en vaatziekten jonger dan 70 jaar is effectief om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Er zijn geen trials gedaan bij personen zonder hart- en vaatziekten die een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie vergeleek met een minder intensieve behandeling, met als primaire uitkomst hart- en vaatziekten.

<u>Patiënten met hart- en vaatziekten ≤70 jaar</u>

In totaal evalueerden zeven trials het effect van een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie met een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten en als primaire uitkomst hart- en vaatziekten hadden. Het ging om de volgende studies: A tot Z-trial, IDEAL-trial, PROVE-IT-trial, TNT-trial, IMPROVE-IT-trial, FOURIER-trial en SPIRE-1/2-trial. In tabel 1 wordt een overzicht weergegeven van baseline en bereikte LDL-C-waarden.

Tabel 2.4 Overzicht van de LDL-verandering per trial

Trial	Interventie (I) /controle (C)	N patienten	Initieel LDL-C (mmol/l)	Gemiddelde LDL-C tijdens behandeling (mmol/l)
A-Z	I: Simvastatine 40 mg, 1m/ 80 mg	2265	2,90 (mediaan)	1,71 (mediaan)
	C: placebo, 4m/ simvastatine 20 mg	2232	2,87 (mediaan)	2,10 (mediaan)
PROVE-IT	I: Atorvastatine 80 mg	2099	2,74 (mediaan)	1,60
	C: Pravastatine 40 mg	2063	2,74 (mediaan)	2,46
IDEAL	I: Atorvastatine 80 mg	4439	3,14	2,07
	C: Simvastatine 20 mg	4449	3,14	2,58
TNT	I: Atorvastatine 80 mg	4995	2,51	1,99

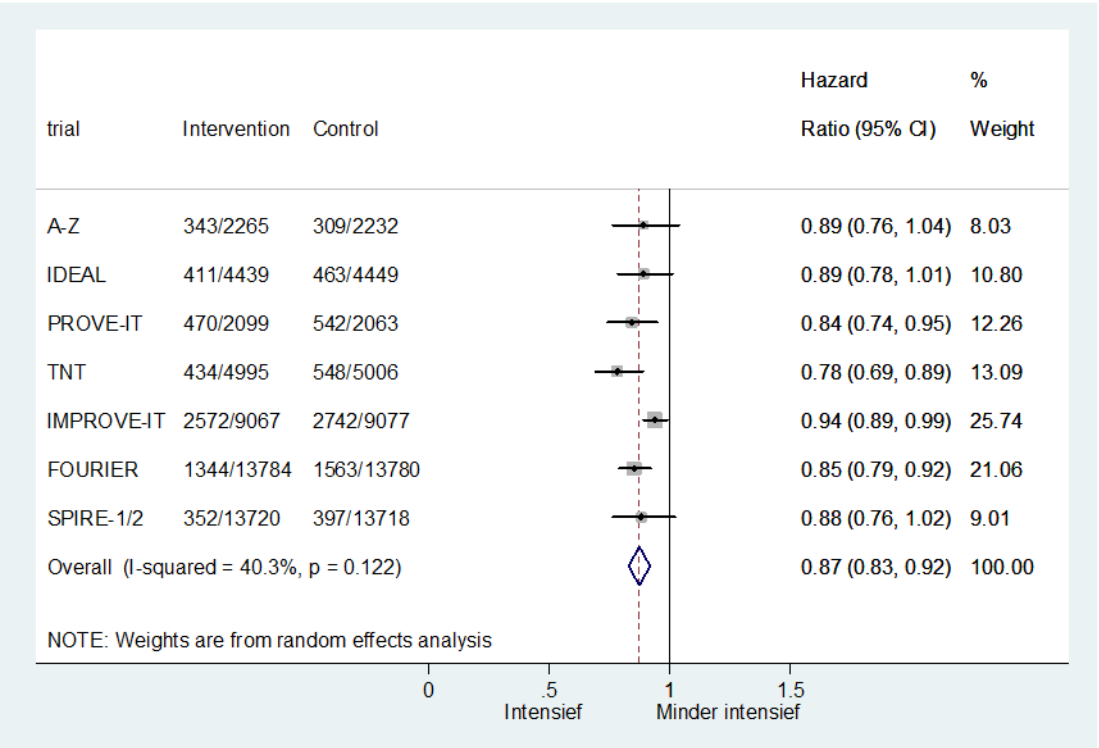
	C: Atorvastatine 10 mg	5006	2,53	2,61
IMPROVE-IT	I: Simvastatine 40 mg + ezetimib 10 mg	9067	2,4	1,4
	C: Simvastatine 40 mg + placebo	9077	2,4	1,8
FOURIER	I: Evolocumab (background therapy: statin)	13784	2,4 (mediaan)	0,8
	C: Placebo (background therapy: statin)	13780	2,4 (mediaan)	2,3
SPIRE-1	I: Bococizumab (background therapy: statin)	8408	2,4	1,5
	C: Placebo (background therapy: statin)	8409	2,4	2,4
SPIRE-2	I: Bococizumab (background therapy: statin)	5312	3,5	2,3
	C: Placebo (background therapy: statin)	5309	3,4	3,7

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

De resultaten van het risico op hart- en vaatziekten bij een intensieve behandeling versus een minder intensieve behandeling staan in figuur 2.5 weergegeven. Gepoold is het risico op een event gedurende follow-up 13% lager bij een intensieve behandeling vergeleken met een minder intensieve behandeling (HR 0,87 95%BI: 0,83 tot 0,92). De follow-up duur per trial is gemiddeld genomen 3 jaar. In deze 3 jaar wordt een absolute risicoreductie van 1,4% bereikt. Een lineair verband aannemend is deze risicoreductie over 10 jaar ongeveer 4,2%. De bijbehorende NNT is 24. Dit effect is klinisch relevant volgens de MID van 2% over 10 jaar.

Figuur 2.5 Meta-analyse van trials met patiënten met hart- en vaatziekten en het risico op hart- en vaatziekten

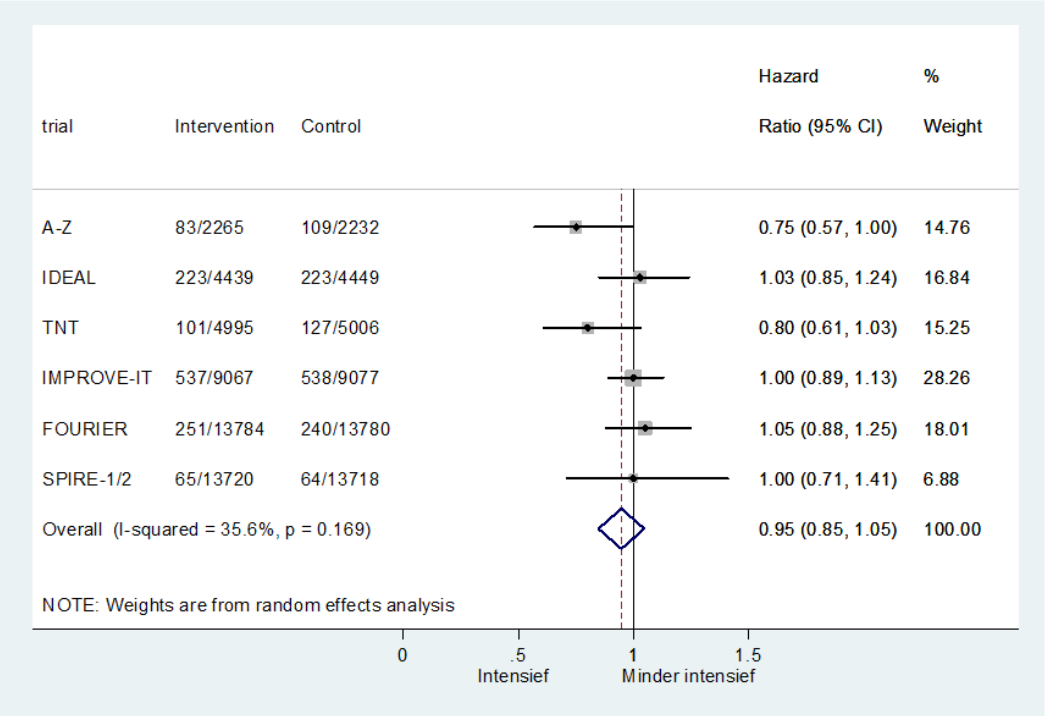


2. Mortaliteit hart- en vaatziekten

Op een trial na rapporteerden de trials gegevens over mortaliteit van hart- en vaatziekten die een meta-analyse mogelijk maakte. In figuur 2.6 is te zien dat het risico om te

overlijden gedurende follow-up bij een intensieve behandeling gelijk is aan een minder intensieve behandeling (HR 0,95 95%BI: 0,85 tot 1,05).

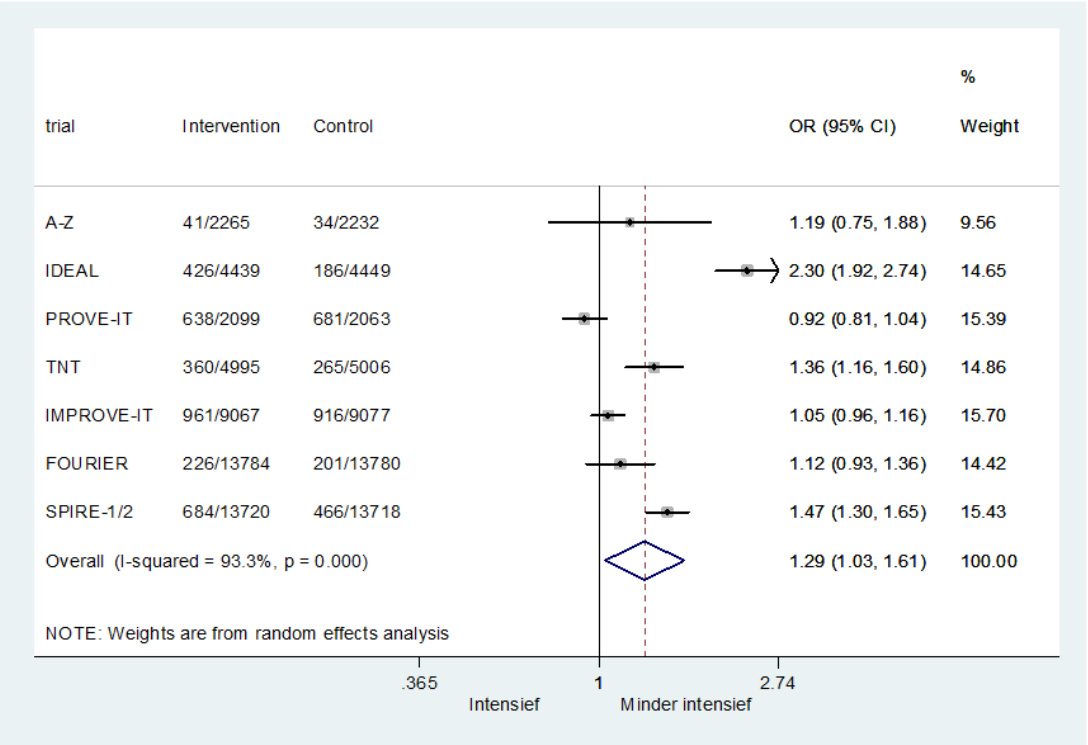
Figuur 2.6 Meta-analyse van trials met patiënten met hart- en vaatziekten en het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten



3. Bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling

Alle zeven trials hebben gegevens gerapporteerd over bijwerkingen die resulteerden in het stoppen met behandeling. De trial specifieke resultaten als ook het gepoolde resultaat is in figuur 2.10 weergegeven. De odds ratio voor bijwerkingen resulterend in het stoppen van behandeling was 1,29 (95%BI: 1,03 tot 1,61). Aangezien deze uitkomst niet frequent voorkwam, kan de odds ratio als een risk ratio worden geïnterpreteerd. Met andere woorden, het risico op een bijwerking resulterend in het stoppen van behandeling was 29% hoger bij een intensieve behandeling dan bij een minder intensieve behandeling (OR 1,29 95%BI: 1,03 tot 1,61) waarbij moet worden aangetekend dat het absolute verschil in stoppen met medicatie vanwege bijwerking tussen de intensieve en minder intensieve behandeling betrekkelijk laag was. Tevens moet worden aangetekend dat voor deze analyse trials met intensieve statine behandeling of toevoegen van ezetimib of PCSK9-antilichamen zijn gepoold. Bijwerkingen in de SPIRE1/2 trials hebben ertoe geleid dat bococizumab niet verder wordt ontwikkeld en niet klinisch beschikbaar komt. De gepoolde schatting van bijwerkingen die resulteerden in stoppen van de behandeling zonder het resultaat uit de SPIRE-1/2-trial was OR 1,26 95%BI 0,97 tot 1,63.

Figuur 2.7 Meta-analyse van trials met patiënten met hart- en vaatziekten en het risico op bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling



Bewijskracht van de literatuur

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met een niveau verlaagd vanwege indirectheid (geen trials beschikbaar waar specifieke streefwaarden voor LDL-C met elkaar worden vergeleken).

Mortaliteit:De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met twee niveaus verlaagd gezien imprecisie (betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grenzen van klinisch relevant verschil) en indirectheid (geen trials beschikbaar waar specifieke streefwaarden voor LDL-C met elkaar worden vergeleken).

Bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd gezien heterogeniteit (I^2 hoger dan 90% en verschil in effectschattingen (drie trials suggereren geen verschil in het risico en vier suggereren een verhoogd risico op een bijwerking)) en indirectheid (geen trials beschikbaar waar specifieke streefwaarden voor LDL-C met elkaar worden vergeleken).

Conclusies

Hart- en vaatziekten

Redelijk GRADE	Het risico op hart- en vaatziekten bij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is waarschijnlijk lager dan bij een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten. *Bronnen (A-Z; IDEAL; PROVE-IT; TNT; IMPROVE-IT; FOURIER; SPIRE-1/2)*

Mortaliteit

Laag GRADE	Het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten bij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is mogelijk gelijk aan het risico bij een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten gedurende de looptijd van de trials (mediane follow-up van 10 maanden tot 6 jaar). *Bronnen (A-Z; IDEAL; TNT; IMPROVE-IT; FOURIER; SPIRE-1/2)*

Bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling

Laag GRADE	Het risico op een bijwerking gedurende de looptijd van de trials (mediane follow-up van 10 maanden tot 6 jaar) is mogelijk hoger bij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie dan bij een minder intensieve behandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten. *Bronnen (A-Z; IDEAL; PROVE-IT; TNT; IMPROVE-IT; FOURIER; SPIRE-1/2)*

Patiënten met diabetes mellitus zonder hart- en vaatziekten

Verlaging van LDL-C bij patiënten met diabetes mellitus is effectief om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen (Kearney, 2008). Er zijn geen trials gedaan bij patiënten met diabetes mellitus zonder hart- en vaatziekten waarbij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is vergeleken met een minder intensieve behandeling, met hart- en vaatziekten als primaire uitkomst.

Patiënten met chronische nierschade

Verlaging van LDL-C bij patiënten met chronische nierschade zonder nierfunctievervangende therapie, is waarschijnlijk effectief om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen (Baigent, 2010). Er zijn geen trials gedaan bij patiënten met chronische nierschade waarbij een intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie is vergeleken met een minder intensieve behandeling, met als primaire uitkomst hart- en vaatziekten.

Patiënten met of zonder hart- en vaatziekten >70 jaar

De literatuur bij patiënten boven de 70 jaar met en zonder hart- en vaatziekten is apart beschreven in de sub-module Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen.

Overwegingen

LDL-C-streefwaarde

Hoewel strikt wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor het verlagen van het risico op hart- en vaatziekten bij het streven naar een bepaald maximaal LDL-C-concentratie (2,6 mmol/l of 1,8 mmol/l) is in deze richtlijn toch gekozen voor drempel- en streefwaarden van LDL-C. De reden hiervoor is dat gebruik van streefwaarden in de praktijk hanteerbaar is en een eenduidig doel vormen voor behandelaren in 1e en 2e lijn en voor de patiënt, en een manier kan zijn om therapietrouw te bevorderen. Voor patiënten ≤70 jaar met hart- en vaatziekten bestaat bewijs dat intensieve lipidenverlaging gepaard gaat met een lager risico op hart- en vaatziekten, waarbij een LDL-C-streefwaarde <1,8 mmol/l een redelijk doel is, gezien de trials waarin intensieve lipidenverlaging met minder intensieve lipidenverlaging. Er moet worden gerealiseerd dat het behalen van een dergelijk

behandeldoel aanzienlijke inspanning vergt van patiënt en behandelaar. Hoewel het niet onaannemelijk is, bestaat voor overige patiënten geen bewijs dat intensieve lipidenverlaging tot een lager risico leidt in vergelijking met gemiddelde lipidenverlaging. Een LDL-C-streefwaarde <2,6 mmol/l is bij deze patiënten daarom een redelijk doel. Uiteraard is het belangrijk om de patiënt te betrekken bij de afweging en beslissing om te starten met lipidenverlagende therapie en gezamenlijk het therapie doel vast te stellen.

Mocht een patiënt door de lipidenverlagende medicatie aanzienlijk lagere LDL-C-waarden bereiken dan de streefwaarde, maar de behandeling wel goed verdragen, dan kan dat worden geaccepteerd. Er bestaan namelijk aanwijzingen dat het bereiken van een LDL-C (veel) lager dan de streefwaarde veilig is en mogelijk zelfs gepaard gaat met een (nog) lager risico op hart- en vaatziekten.

Bij mensen die niet tot een risicocategorie behoren op basis van een eerdere hart- en vaatziekte, diabetes, nierfunctiestoornissen of een ernstig verhoogde totaalcholesterol of bloeddrukwaarde en ook geen verhoogd risico hebben door een combinatie van risicofactoren (10-jaars hart- en vaatziekten sterfterisico <5% op basis van een risicoscoretabel (zoals SCORE)) lijkt het redelijk om te streven naar een LDL-C <3,0 mmol/l (non-HDL-C <3,8 mmol/l) middels leefstijlmaatregelen (vetbeperkt dieet, lichamelijke activiteit, gezond gewicht).

Voor patiënten boven de 70 jaar zijn de aanbevelingen omtrent lipidenverlagende behandeling anders. Dit is uitvoerig gemotiveerd en beschreven in de module Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen. In essentie komen de aanbevelingen neer op een restrictiever beleid ten aanzien van het starten van lipidenverlagende therapie, waarbij aanwezigheid van ernstige risicofactoren en/of een hoog geschat hart- en vaatziekten risico (zoals een eerder doorgemaakt hartinfarct of TIA/herseninfarct), maar ook kwetsbaarheid en resterende levensverwachting moeten worden gewogen. (Inter)Nationaal is er discussie over de LDL-streefwaarden bij ouderen met een doorgemaakte hart- en vaatziekte, waarbij sommige (inter)nationale richtlijnen adviseren om ook voor ouderen >70 jaar met een hart- of vaatziekte een streefwaarde van 1,8 of lager aan te houden. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om bij ouderen met hart- en vaatziekte deze lagere LDL-streefwaarde generiek aan te bevelen, maar bij goed verdragen van de medicatie kan een lagere streefwaarde dan 2,6 mmol/l wel overwogen worden. Ook hangt de intensiviteit van behandeling af van de motivatie van de patiënt en of de patiënt de therapie goed verdraagt.

Triglyceriden

Hypertriglyceridemie is een significante onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, maar de associatie is veel minder sterk dan bij hypercholesterolemie (Sarwar, 2007). Het risico is sterker geassocieerd met gematigde dan met zeer ernstige hypertriglyceridemie (>10 mmol/l), die als risicofactor voor pancreatitis geldt. Er zijn echter geen gerandomiseerde onderzoeken geweest die voldoende bewijs bieden om doelwaarden te kunnen vaststellen voor triglyceriden. Meta-analyses wijzen erop dat een gerichte aanpak van triglyceriden hart- en vaatziekten kan verlagen bij patiënten met diabetes mellitus met hoge triglyceriden en lage HDL-C. Op het moment worden nuchtere triglyceriden >1,7 mmol/l gezien als een marker voor verhoogd risico op hart- en vaatziekten, maar er is onvoldoende bewijs voor specifieke triglyceriden-verlagende behandeling om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen.

Zeer hoge plasmatriglyceridewaarden (>10 mmol/l) waar geen duidelijke onderliggende oorzaak voor kan worden aangewezen (bijvoorbeeld alcohol of slechte glycemische controle bij diabetes mellitus) vereisen nadere diagnostische analyse, in gespecialiseerde klinieken, naar specifieke oorzaken waaronder genetische mutaties (zoals familiaire dysbètalipoproteïnemie, LPL-deficiëntie). Voor meer informatie wordt verwezen naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de 2e en 3e lijn.

HDL-C

Laag HDL-C is onafhankelijk geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekten (Chapman, 2011). Laag HDL-C is mogelijk even ernstig als hypercholesterolemie (door hoge concentraties LDL-C) als een risicofactor voor ischemische hartziekten (Fruchart, 2008). De combinatie van matig verhoogde triglyceriden en lage concentraties HDL-C komt veel voor bij patiënten met type 2 diabetes mellitus, abdominale obesitas en insulineresistentie en bij personen die fysiek weinig actief zijn. Dit lipidenpatroon wordt ook gekenmerkt door de aanwezigheid van kleine, relatief zware, atherogene LDL-deeltjes. Een HDL-C-spiegel <1,0 mmol/l bij mannen en <1,2 mmol/l bij vrouwen kan worden gezien als een marker voor verhoogd risico. Recente Mendeliaanse randomisatieonderzoeken hebben echter vraagtekens gezet bij de causale rol van HDL-C bij hart- en vaatziekten (Voight, 2012). Specifieke farmacologische interventies om HDL-C te verhogen leidden bij grote gerandomiseerde onderzoeken niet tot verlaging van het risico op hart- en vaatziekten. Lichaamsbeweging en andere leefstijlfactoren blijven belangrijk als methoden om de HDL-C-spiegels te laten stijgen. Zeer lage HDL-C-plasmaspiegels (<0,60 mmol/l) kunnen, wanneer er geen zeer hoge TG-spiegel is, worden veroorzaakt door een onderliggende stoornis in de metabolisme van HDL-C, zoals mutaties in de apoA-, LCAT- of ABCA1-genen en rechtvaardigt verder onderzoek in gespecialiseerde klinieken. Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn verwezen.

Lipoproteïne(a)

Lipoproteïne(a) (Lp(a)) is een low-density lipoproteïne waar een extra proteïne aan bevestigd is, het zogeheten apolipoproteïne(a). Hoge concentraties Lp(a) worden geassocieerd met een verhoogd risico op ischemische hartklachten, TIA en herseninfarct; Mendeliaanse randomisatieonderzoeken hebben de causale rol van Lp(a) bij hart- en vaatziekten aangetoond. Er is nog geen gerandomiseerd interventieonderzoek dat aantoont dat verlaging van Lp(a) leidt tot een vermindering van het risico op hart- en vaatziekten (Nordestgaard, 2010). Op dit moment is er nog geen rechtvaardigingsgrond om de algemene bevolking te screenen op Lp(a), maar dit kan worden overwogen voor patiënten met een matig verhoogd risico om de risicobeoordeling te verfijnen, bij patiënten met onverklaard prematuur of progressief vaatlijden of bij personen met familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten. Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de 2e en 3e lijn verwezen.

Apolipoproteïnen

Apolipoproteïnen zijn structuureiwitten op lipoproteïnen. ApoB zit op VLDL- en LDL-partikels en apoA zit op HDL-partikels. Het routinematig meten van apolipoproteïnen (zoals apoA of apoB) wordt niet aanbevolen. In bijzondere situaties kan de hoogte van het apoB in samenhang met plasma lipiden gebruikt worden om een specifieke lipidendiagnose te stellen. Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn verwezen.

Uitsluiting van secundaire oorzaken van dyslipidemie

De aanwezigheid van dyslipidemieën die secundair zijn aan andere aandoeningen moet worden uitgesloten voor begin van de behandeling, want behandeling van de onderliggende aandoeningen leidt tot verbetering van hyperlipidemie zonder dat er lipidenverlagende medicatie nodig is. Dit geldt vooral voor hypothyroïdie en nefrotisch syndroom. Secundaire dyslipidemieën kunnen ook worden veroorzaakt door overmatig alcoholgebruik, diabetes mellitus, syndroom van Cushing, leveraandoeningen en geneesmiddelen (bijvoorbeeld corticosteroïden). Voor meer informatie wordt naar de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn verwezen.

Aanbevelingen over lipidenverlagende medicatie

Streef naar een LDL-C <1,8 mmol/l bij patiënten met hart- en vaatziekten ≤70 jaar*.

Streef naar een LDL-C <2,6 mmol/l bij een van de (of combinatie van de) volgende situaties:

- een 10-jaars hart- en vaatziekte sterfterisico ≥5%**;
- patiënten met diabetes mellitus;
- patiënten met chronische nierschade;
- ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥180 mmHg.

** De genoemde leeftijdsgrens is geen absolute grens. Kwetsbaarheid is niet altijd gebonden aan de leeftijd van de patiënt.*

*** Op basis van een risicoscoretabel (zoals SCORE-tabel)*

Literatuur

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670–1681.

Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, et al. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. Acta Neurol Scand. 2011;124(3):188-95. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01450.x. Epub 2010 Oct 27. PubMed PMID: 20979581.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011;32:1345–1361.

Demacker PN, Toenhake-Dijkstra H, de Rijke YB, Stalenhoef AF, Stuyt PM, Willems HL. On the presumed inaccuracy of the Friedewald formula in hypertriglyceridemic plasma: a role for imprecise analysis? Clin Chem. 1996 Sep;42(9):1491-4. PubMed PMID: 8787712.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499–502.

Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet. 2017;390(10106):1962-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0. Epub 2017 Aug 28. PubMed PMID: 28859947.

Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;371(9607):117-25. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X. PubMed PMID: 18191683.

Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380:581–590.

Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med. 1992;152:1490–1500.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010;31:2844–2853.

Nußbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(26):445-53. doi: 10.3238/arztebl.2016.0445. PubMed PMID: 27412989; PubMed Central PMCID: PMC4946327.

Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. Circulation 2009;119:1728–1735.

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the Euro pean Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769–1818.

Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 2007;115:450–458.

Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2. Review. PubMed PMID: 28453187.

Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. Lancet. 2012;380:572–580.

Bijlagen bij submodule 2.2.2

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Schmidt, 2017 (individual study characteristics deduced from Schmidt, 2017) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to May 2016* **D**: FOURIER **S**: SPIRE 1/2 <u>Study design</u>: All were RCTs <u>Setting</u>: For all: outpatient care <u>Source of funding:</u> All RCTs were funded by pharmaceutical companies.	Inclusion criteria SR: • Parallel-group and factorial RCTs with follow-up of at least 24 weeks • Included adults 18 years of age or older, with or without a prior history of CVD • Randomised to a PCSK9 inhibitor or to placebo, statin, ezetimib of combination of these. Exclusion criteria SR: • Cluster RCTs, cross-over trails and non-	**D**: Evolocumab **S**: Bococizumab Background therapy: **D**: Statin therapy **S**: Statins and/or ezetimib	**D**: Placeb **S**: Placebo	<u>End-point of follow-up</u>: **D**: 157 weeks **S**: 143 weeks <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **D**: Unclear **S**: Unclear	<u>Outcome measure-1</u> Defined as LDL Results on LDL levels were deduced from the individual trial publications <u>Outcome measure-2</u> Defined as CVD Results on LDL levels were deduced from the individual trial publications <u>Outcome measure-3</u> Defined as mortality due to CVD Results on LDL levels were deduced from the individual trial publications <u>Outcome measure-4</u> Defined as adverse events Results on LDL levels were deduced from the	**S**: Many participants were lost to follow-up due to antidrug antibody response

		randomised studies *20 studies included, of which five studies were only published as conference abstracts. These studies were excluded. A further 13 were excluded as the primary endpoint was not cardiovascular disease.* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age</u> **D**: 27564 patients, 63 (SD 9) yrs **S**: 27438 patients, 63 (SD 9) yrs <u>Sex</u>: **D**: 75% Male **S**: 70% Male				individual trial publications	

		History of CVD: **D**: 27564 (100%) **S**: 23198 (85%) Participants with FH: **D**: NA **S**: 1072 (4%)					
Nusbaumer, 2016 (individual study characteristics deduced from Nusbaumer, 2016) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	See the full article for all relevant information https://www-ncbi-nlm-nih-gov.eur.idm.oclc.org/pubmed/27412989						
Chan, 2011	SR and meta-analysis of RCTs	Inclusion criteria SR: • At least one of the aims	**A**: Simvastatin 40 mg, 1m/80 mg **B**: Atorvastatin 80 mg **C**: Atorvastatin 80 mg	**A**: placebo, 4 m/ simvastatin 20 mg **B**: Pravastatin 40 mg **C**: Simvastatin 20 mg	End-point of follow-up: **A**: 0.5 to 2 years, median 2.0 years	Outcome measure-1 Defined as LDL-concentration, percent change from baseline (%)	* Definition of major cardiovascular events was not only an event of CVD, but also deaths.

(individual study characteristics deduced from Chan, 2011) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	*Literature search up to April 2009* **A**: De Lemos, 2004 **B**: Cannon, 2004 **C**: Pedersen, 2005 **E**: LaRosa, 2005 <u>Study design</u>: RCT (parallel) <u>Setting and Country</u>: Not reported <u>Source of funding:</u> Not reported for included studies; unclear what kind of funding the review received.	was to lower lipid levels • Lipid lowering was intensive and that the target LDL-C was in the vicinity of <2.1 mmol/l • Minimum follow-up period of 12 months post-intervention • Study population considered to be at high risk of vascular events • Data of the individual components of composite secondary end-points were available *7 studies included of which 3 were excluded as the primary endpoint was*	**E**: Atorvastatin 80 mg	**E**: Atorvastatin 10 mg	**B**: 1.5 to 3 years, mean 2 years **C**: 4.0 to 5.9 years, median 4.8 years **E**: Median 4.9 years <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported	(mean LDL level during treatment (mmol/l) **A**: I: -41.03 (1.71) C: -27.18 (2.10) **B**: I: -41.61 (1.60) C: -10.22 (2.46) **C:** I: -34.08 (2.07) C: -17.83 (2.58) **E**: I: -20.72 (1.99) C: 3.16 (2.61) <u>Outcome measure-2</u> Defined as major coronary events*, odds ratio (95%CI) **A**: 0.88 (0.75 to 1.03) **B**: 0.86 (0.74 to 0.99) **C**: 0.77 (0.70 to 0.85) **E**: 0.79 (0.68 to 0.91) <u>Outcome measure-3</u> Defined as cardiovascular/coronary heart disease deaths, odds ratio (9%CI) **A**: 0.74 (0.55 to 0.99) **B**: 0.78 (0.45 to 1.35) **C**: 0.98 (0.80 to 1.22) **E**: 0.79 (0.61 to 1.03)	Authors' conclusions: In those at high risk of cardiovascular events, intensive lipid lowering with statins to LDL-C level <2.1 mmol/l significantly reduces risk of stroke, major coronary events and CVD or CHD deaths compared to LDL-C level ≥2.1 mmol/l. Remarks: • All included trials included patients with CVD.

		not cardiovascular disease <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age</u> **A**: 4497 patients, 61 yrs **B**: 4162, 58 yrs **C**: 8888, 62 yrs **E**: 10001, 61 yrs <u>*Sex*</u>*:* Not reported Criteria: **A**: Post acute coronary syndrome **B**: Post acute coronary syndrome **C**: Previous MI **E**: Clinically evident CHD, LDL<3.4				<u>Outcome measure-4</u> Defined as treatment discontinuation due to side effects, odds ratios (95%CI) **A**: 1.19 (0.75 to 1.88) **B**: 0.89 (0.78 to 1.01) **C**: 2.43 (2.04 to 2.91) **E**: 1.39 (1.18 to 1.64)	

Risk of Bias tabel

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Schmidt, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
Nuβbaumer, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	Yes
Chan, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Unclear

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, Risk of Bias table et cetera).**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2005-juni 2017 Engels, Nederlands	1 exp *Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular disease* or CVD or vascular disease* or vascular event* or coronary heart disease or CHD).ti,ab,kf. (1961435) 6 *Cholesterol, LDL/ or ((LDL or low-density lipoprotein) adj3 (C or cholesterol)).ti,ab,kf. (53396) 7 (preventi* or statin* or control or therapy).ti,ab,kf. (4244147) 8 (dt or tu or pc).fs. (3562424) 9 exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ (35783) 10 (hmg coa reductase inhibitor* or statin* or Atorvastatin* or Lovastatin* or Meglutol* or Pravastatin* or Rosuvastatin* or Simvastatin*).ti,ab,kf. (49677) 11 Reference Values/ or target*.ti,ab,kf. or risk.ti. or mortality.ti,ab. or incidence.ti. or relation*.ti. or association.ti. or lipid-modifying.ti. or lipid level*.ti,ab. or reduction.ti,ab. or lowering.ti,ab. (3613106) 12 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (8796660) 13 1 and 6 and 12 (20559) 14 limit 13 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english)) (12440) 15 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (331922) 16 14 and 15 (702) 17 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or clinic$ trial$1.tw. or (clinic$ adj trial$1).tw. or ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random$).tw.) not (animals/ not humans/) (1372576) 18 14 and 17 (4183) 21 18 not 16 (3791) 26 remove duplicates from 16 (643) – 638 uniek	828
Embase (Elsevier)	'low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR ((ldl OR 'low-density lipoprotein*') NEAR/3 (c OR cholesterol)):ti,ab AND ('cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab) AND (preventi*:ti,ab OR control:ti,ab OR therapy:ti,ab OR 'drug therapy':lnk OR prevention:lnk OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj OR 'hmg coa reductase inhibitor*':ti,ab OR statin*:ti,ab OR atorvastatin*:ti,ab OR lovastatin*:ti,ab OR meglutol*:ti,ab OR pravastatin*:ti,ab OR rosuvastatin*:ti,ab OR simvastatin*:ti,ab OR target*:ti,ab OR risk:ti OR mortality:ti,ab OR incidence:ti OR relation*:ti OR association:ti OR 'lipid modifying':ti OR 'lipid level*':ti,ab OR reduction:ti,ab OR lowering:ti,ab OR 'reference value'/exp) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim AND (2005-2017)/py NOT 'conference abstract':it AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (622) – 190 uniek	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Soran, 2017	Gezocht in 1 database; zoekstrategie niet beschikbaar
Olsson, 2017	Narratieve review
Bahiru, 2017	Niet alleen cholesterolverlagende medicatie; vergeleken met placebo
Lafeber, 2017	RCT polypill versus usual care
Schmidt, 2017	Systematische review naar effectiviteit van PCSK9-antilichamen
Jena, 2016	Data uit een cohortstudie

Peng, 2016	Geen Risk of Bias beoordeling per studie (wel voor publicatie bias)
Webster, 2016	Geen systematische zoekactie
Cai, 2015	Associatie tussen genetische afwijking en HVZ
Cholesterol Treatment Trialists, 2015	Geen systematische zoekactie
Karlson, 2015	Geen systematische zoekactie; gesponsord door farmaceut
Preiss, 2015	RCT's vergeleken met placebo geïncludeerd
Thomopoulos, 2015	RCT's vergeleken met placebo geïncludeerd
Boekholdt, 2014	Gezocht in 1 database
Bruckert, 2014	Narratieve review
Gudzune, 2014	Systematische review van intensieve behandeling met lipidenverlagende medicatie versus minder intensief
Naci, 2014	Effectschatters niet gerapporteerd omdat het doel van review het onderzoeken van industry-sponsored bias was
Soran, 2014	Narratieve review
Karlson, 2013	Geen systematische zoekactie; gesponsord door farmaceut
Naci, 2013	Effectschatters niet gerapporteerd omdat het doel van review het onderzoeken van industry-sponsored bias was
Ribeiro, 2013	Geen uitkomst LDL-waarde
Ye, 2012	Uitkomst van interesse endotheel functie
Morrone, 2012	Niet systematisch gezocht
Cholesterol Treatment Trialists, 2012	Geen systematische zoekactie
McKinney, 2012	RCT's vergeleken met placebo geïncludeerd
Sniderman, 2011	Verschil tussen markers LDL, non-HDL en apoB
Chan, 2011	Systematische review van intensieve behandeling met statines versus minder intensief
Ramjee, 2011	Niet origineel; beschrijving van de CTT meta-analyse
Seehusen, 2011	Case report met review van literatuur

2.2.3 Non-HDL-cholesterol

Uitgangsvraag
Is de associatie tussen de hoogte van het non-HDL-cholesterol en het risico op een hart - en vaatziekte vergelijkbaar met de associatie tussen de hoogte van het LDL-cholesterol en het risico op een hart- en vaatziekte bij personen met een verschillende mate van verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

Inleiding
Non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) is het totaalcholesterol verminderd met het HDL-cholesterol (HDL-C). Er zijn aanwijzingen dat non-HDL-C net zoals LDL-C gebruikt kan worden als streefwaarde bij de CVRM en dat de hoogte van het non-HDL beter correspondeert met het risico op een hart- en vaatziekte dan de hoogte van het LDL-C. Het LDL-C wordt meestal berekend met de Friedewald-formule tenzij de triglyceriden (TG) >4,5 mmol/l zijn of wanneer sprake is van dysbetalipoproteinemie. Oorspronkelijk was een voorwaarde voor berekenen van het LDL-C dat bloed nuchter werd afgenomen, maar dat blijkt maar weinig invloed op de bepaling te hebben. Gebruik van non-HDL-C heeft als theoretisch voordeel dat alle atherogene lipidendeeltjes worden meegenomen (inclusief LDL-C, VLDL-C, IDL-C en Lp(a)), waardoor een betere risicoschatting kan worden gemaakt en het effect van behandeling beter kan worden gemonitord (Boekholdt, 2012). Met het meten van apolipoproteine B kan vergelijkbare informatie worden verzameld over atherogene lipidendeeltjes. Tevens heeft gebruik van non-HDL-C een aantal praktische voordelen waaronder bruikbaarheid bij hoge TG (>4,5 mmol/l) en het is kosteloos in tegenstelling tot het meten van apolipoproteine B.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

> Is de associatie tussen de hoogte van het non-HDL-cholesterol en het risico op een hart -en vaatziekte vergelijkbaar met de associatie tussen de hoogte van het LDL-cholesterol en het risico op een hart- en vaatziekte bij personen met een verschillende mate van verhoogd risico op hart- en vaatziekten?

P: patiënten met verschillende mate van risico op hart - en vaatziekten;
I: behandeling onder streefwaarde van non-HDL-C;
C: behandeling onder streefwaarde van LDL-C;
O: verschil tussen LDL-C en non-HDL-C.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte als relevante uitkomstmaat dat non-HDL-C minimaal net zo goed is LDL-C om het risico in te schatten en het effect van cholesterolverlagende therapie te beoordelen.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op (8 mei 2017) met relevante zoektermen gezocht naar meta-analyses en RCT's De zoekverantwoording is

weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 241 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Systematische review van RCT's met de vergelijking tussen verschillende streefwaarden voor LDL-C en non-HDL-C met een gedetailleerde zoekstrategie en evidence-tabellen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De meta-analyse van Boekholdt had als doel het bepalen of bij patiënten behandeld met een statine het non-HDL-C een sterkere associatie heeft met hart- en vaatziekten dan LDL-C (Boekholdt, 2012). Hiervoor includeerde de meta-analyse 8 RCT's met een behandeling met een statine in minimaal 1 onderzoeksarm. Er was een baseline meting en vervolgen van TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, TG en apolipoproteine. Onderzoeken met een mean follow-up korter dan 2 jaar werden geëxcludeerd. De auteurs van de meta-analyse gebruikten de data van de RCT's. De primaire uitkomstmaat was de eerste belangrijke hart- en vaatziekte. Alleen patiënten behandeld met een statine zijn geïncludeerd in de meta-analyse (n= 38.153).

De geïncludeerde patiënten hadden een hart- en vaatziekte doorgemaakt, een stabiele coronaire hartziekte, angina pectoris, diabetes mellitus of hadden geen hart- en vaatziekten. De opzet van de meta-analyse beantwoordt gedeeltelijk, maar wel voldoende de zoekvraag. De geïncludeerde onderzoeken in de meta-analyse hadden als primair eindpunt de effectiviteit van een behandeling met statine.

Resultaten

<u>Risico op hart- en vaatziekte</u>

LDL-C: De trend voor het risico op een hart- en vaatziekte is per 1 - SD toename 1,13 (95% BI: 1,10 tot 1,17) P<0,001. 1- SD toename is 0,8 mmol/l van LDL-C.

Non-HDL-C: De trend voor het risico op een hart- en vaatziekte is per 1 - SD toename 1,16 (95% BI: 1,12 tot 1,19) P<0,001. 1- SD toename is 0,9 mmol/l van non-HDL-C.

De bootstrapanalyse voor het verschil tussen LDL-C en non-HDL-C is significant in het voordeel van non-HDL-C.

Het risico op een hart- en vaatziekte bij het wel of niet behalen van de streefwaarde met een behandeling met een statine is ook onderzocht. De gebruikte streefwaarde voor LDL-C was lager dan 2,6 mmol/l en voor non-HDL-C lager dan 3,4 mmol/l. Tabel 2.8 geeft de associatie weer tussen het risico op een hart- en vaatziekte en de combinatie van de hoogten van het LDL-C en het non-HDL-C.

Tabel 2.8 Associatie tussen LDL-C en non-HDL-C en het risico op een hart – en vaatziekte

LDL-C (mmol/l)	Non-HDL-C (mmol/l)	Risico op hart- en vaatziekten HR (95% BI)
≥ 2,6	≥ 3,4	1,21 (1,13 tot 1,29)
≥ 2,6	<3,4	1,02 (0,92 tot 1,12)
<2,6	≥ 3,4	1,32 (1,17 tot 1,50)
<2,6	<3,4	1,00 (Referentie)

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat is verlaagd met een niveau vanwege indirectheid. De geïncludeerde onderzoeken in de meta-analyse hadden niet als primaire eindpunt het onderzoeken van de associatie tussen LDL-C en non-HDL-C en welke streefwaarden overeenkomen.

Conclusie

Redelijk GRADE	De relatie tussen de hoogte van het non-HDL-C en het risico op hart- en vaatziekten is waarschijnlijk minstens even sterk (waarschijnlijk zelf sterker) als tussen de hoogte van het LDL-C en het risico op hart- en vaatziekten. *Bronnen (Boekholdt, 2012)*

Overwegingen
Routinematig gebruik van non-HDL-C heeft een aantal praktische voordelen ten opzichte van LDL-C, met name dat het ook gebruikt kan worden bij TG >4,5 mmol/l, en dat het risico op hart- en vaatziekten minimaal even goed en mogelijk beter kan worden ingeschat met non-HDL-C dan met LDL-C, omdat alle atherogene (apoB-houdende) lipoproteinen worden meegenomen in de non-HDL-C-berekening. De non-HDL-C berekening is eenvoudig, kosteloos en wordt al vaak door laboratoria automatisch berekend en gerapporteerd. Non-HDL-C is even goed om residueel risico tijdens lipiden-verlagende therapie te monitoren als LDL-C of apolipoproteine B (Arsenault, 2009; van den Berg, 2016).

Door dit recente inzicht zou de non-HDL-C-meting de voorkeur genieten boven LDL-C. Veel behandelaren zijn echter in de afgelopen jaren gewend aan de LDL-C-metingen en streefwaarden en in klinische trials met lipiden-verlaging is LDL-C meestal prominent gerapporteerd. Er zijn aanwijzingen dat gecombineerd gebruik in de klinische praktijk van non-HDL-C en LDL-C additieve voordelen heeft voor het schatten van het (residuele) risico op hart – en vaatziekten (zie tabel 2.12), waarbij het laagste risico wordt gezien bij LDL-C <2,6 mmol/l en tevens non-HDL-C <3,4 mmol/l.

Bij individuele patiënten kunnen aanzienlijke verschillen worden gemeten in LDL-C en non-HDL-C. In grote studies bij patiënten met of zonder hart- en vaatziekte is het non-HDL-C gemiddeld 0,8 mmol/l hoger dan het LDL-C (Arsenault, 2009; van den Berg, 2016). Om aan te sluiten bij de LDL-C-streefwaarden kan derhalve gekozen worden voor de volgende grenswaarden van non-HDL-C:

Tabel 2.9 Corresponderende waarden LDL-C en non-HDL-C

LDL-C	non-HDL-C
1,8 mmol/l	2,6 mmol/l
2,6 mmol/l	3,4 mmol/l
3,0 mmol/l	3,8 mmol/l

De keuze voor LDL-C of Non-HDL-C als streefwaarde is gelijkwaardig volgens de werkgroep. In samenspraak met het laboratorium, vakgroep en/of zorggroep kan een praktische keuze worden gemaakt.

Aanbeveling

Gebruik LDL-C of non-HDL-C voor het monitoren van het effect van cholesterolverlagende behandeling, waarbij een LDL-C van 1,8 en 2,6 mmol/l correspondeert met een non-HDL-C van 2,6 en 3,4 mmol/l.

Literatuur

Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. J Am Coll Cardiol. 2009; 55: 35–41.

Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(12):1302-9. doi: 10.1001/jama.2012.366.

van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Triglycerides, and Apolipoprotein B and Cardiovascular Risk in Patients With Manifest Arterial Disease. Am J Cardiol. 2016;118(6):804-810. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.048.

Bijlagen bij submodule 2.2.3

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Boekholdt 2012	Meta-analysis 8 onderzoeken (RCT'S) Sponsering: De meta-analyse is niet gesponserd. Alle geincludeerde onderzoeken zijn gesponserd. De sponsors leverde de data voor de meta-analyse, maar hadden geen verdere betrokkenheid bij de meta-analyse. 16 van de 19 auteurs geven een mogelijke belangenverstrengeling aan. Doel van meta-analyse was het bepalen of bij patienten behandeld met een statine het non-HDL een sterkere associatie heeft met HVZ dan LDL. Geincludeerde RCT's 1. 4S P: Stabiele CHZ I: Placebo VS Simvastatin 20-40 mg 2. AFCAPS-TexCAPS P: Geen HVZ I: Placebo VS Lovastatin 20-40 mg 3. LIPID P. Stabiel CHZ I: Placebo VERSUS Pravastatin 40 mg 4. CARDS P: DM type 2 I: Placebo VERSUS Atorvastatin 10 mg	Inclusie criteria: • RCT • Behandeling met statine in minmaal 1 onderzoeksarm • Baseline meting en vervolgen van TC, LDL-C, HDL-C, TG en apoliproteine Exclusie criteria: • Mean follow-up <2 jaar • N <1000 patienten N=62,154 Mean leeftijd: 62.1 ± 8.9 jaar Sex: 75 % M / 25% V Patienten (Placebo of lage dosis statine VERSUS (Hoge dosis) statine) 1. 2223/2221 2. 3301/3304 3. 4502/4512 4. 1410/1428 5. 5006/4995 6. 4449/4439 7. 2365/2366 8. 8901/8901 er zijn 38.153 patienten geicnludeerd in de meta-analyse, deze zijn behandeld met een statine en alle data was compleet. (Lost tot follow-up 8%)	Non-HDL (formule TC minus HDL)	Mean follow-up: range 1.9 tot 6.1 jaar)	Eerste belangrijke hart-en vaatziekte **LDL** *1e quartile* Mean 1.3mmol/l Range <1.6 mmol/l Event ratio 7.3% (697/9538) HR 1 (Referentie) *2e quartile* Mean 1.9 mmol/l Range 1.6-2.2 mmol/l Event ratio 14.2% (1360/9573) HR 1.06 (95% BI: 0.97 tot 1.17) *3e quartile* Mean 2.5 mmol/l Range 2.2-2.8 mmol/l Event ratio 17.1% (1616/9478) HR 1.15 (95% BI: 1.05 tot 1.27) *4e quartile* Mean 3.3 mmol/l Range ≥ 2.8 mmol/l Event ratio 17.9% (1714/9564) HR 1.26 (95% BI: 1.14 tot 1.39) Lineare trend P<.001 Per 1 - Sd toename 1.13 (95% BI: 1.10 tot 1.17) P<.001	Amstar score 8 uit 11

	5. TNT *P:* Stabiel CHZ *I:* Atorvastatin 10 mg VERSUS Atorvastatin 80 mg 6. IDEAL P: Stabiel CHZ I: Simvastatin 20-40 mg versus Atorvastatin 80 mg 7. SPARCL P: CVA I: Placebo VERSUS Atorvastatin 80 mg 8. JUPITER P: Geen HVZ I: Placebo VERSUS Rosuvastatin 20 mg Primaire uitkomstmaat: Eerste belangrijke hart-en vaatziekte (MI, CHZ, AP, CVA)				**Non-HDL** *1e quartile* Mean 1.78 mmol/l Range <2.2 mmol/l Event ratio 7.3% (701/9659 HR 1 (Referentie) *2e quartile* Mean 2.5 mmol/l Range 2.2-2.9 mmol/l Event ratio 14.2% (1340/9404) HR 1.12 (95% BI: 1.02 tot 1.24) *3e quartile* Mean 3.2 mmol/l Range 2.9-3.5 mmol/l Event ratio 16.4% (1568/9564) HR 1.17 (95% BI: 1.06 tot 1.28) *4e quartile* Mean 4.2 mmol/l Range>3.5 mmol/l Event ratio 18.7% (1778/9526) HR 1.42 (95% BI: 1.29 tot 1.56) Lineare trend P<.001 Per 1 - Sd toename 1.16 (95% BI: 1.12 tot 1.19) P<.001 Bootstrapanalyse tussen LDL en Non-HDL voor het verschil in voorspellen van HVZ per 1-SD toename is significant in het voordeel van Non-HDL. 1-sd toename is 0.9 mmol/L non-HDL Effect van statine op risico HVZ LDL Non-HDL HR (95% CI) ≥ 2.6 ≥ 3.4 1.21 (1.13 tot	

					1.29) ≥ 2.6 <3.4 1.02 (0.92 tot 1.12) <2.6 ≥ 3.4 1.32 (1.17 tot 1.50) <2.6 <3.4 1.00 (Referentie)	

Grade beoordeling kwaliteit systematische reviews

Onderzoek	Risico op bias	Inconsistentie	Indirectheid	Onprecies	Publicatie bias	Oordeel
Boekholdt 2012	Laag	Afwezig	Ja[1]	Niet	Afwezig	Redelijke kwaliteit van bewijs

1. De geïncludeerde onderzoeken in de meta-analyse hadden niet als primaire eindpunt het onderzoeken van de associatie tussen LDL-C en non-HDL-C en welke streefwaarden van LDL-C en non-HDL-C overeenkomen.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2005-mei 2017 Engels, Nederlands	1 exp *Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular disease* or CVD or vascular disease* or vascular event* or coronary heart disease or CHD):ti,ab (1945995) 2 (Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol 6 ("non-HDL cholesterol" or "non-HDL C" or "non-high density" or "nonhigh-density"):ti,ab (2759) 7 *Cholesterol, HDL/ (6512) 8 *"Cholesterol"/bl (Blood) (17998) 9 6 or 7 or 8 (26208) 10 (preventi* or statin* or control or therapy):ti,ab (4204637) 11 (dt or tu or pc).fs. (3537667) 12 exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ (35366) 13 (hmg coa reductase inhibitor* or statin* or Atorvastatin* or Lovastatin* or Meglutol* or Pravastatin* or Rosuvastatin* or Simvastatin*):ti,ab (49036) 14 Reference Values/ or target*:ti,ab or risk.ti. or mortality:ti,ab. or incidence.ti. or relation*.ti. or association.ti. or lipid-modifying.ti. or lipid level*:ti,ab. or target*.ti. or reduction:ti,ab. or lowering:ti,ab. (3572844) 15 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (8719776) 16 1 and 9 and 15 (6754) 17 limit 16 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english)) (3166) 18 remove duplicates from 17 (3004) 19 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (326312) 20 18 and 19 (165) – 164 uniek	241
Embase (Elsevier)	'cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab AND ('non-hdl cholesterol':ti,ab OR 'non-hdl c':ti,ab OR 'non-high density':ti,ab OR 'nonhigh-density':ti,ab OR 'high density lipoprotein cholesterol'/exp/mj) AND (preventi*:ti,ab OR control:ti,ab OR therapy:ti,ab OR 'drug therapy':lnk OR prevention:lnk OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj OR 'hmg coa reductase inhibitor*':ti,ab OR statin*:ti,ab OR atorvastatin*:ti,ab OR lovastatin*:ti,ab OR meglutol*:ti,ab OR pravastatin*:ti,ab OR rosuvastatin*:ti,ab OR simvastatin*:ti,ab OR (target*:ti,ab OR risk:ti OR mortality:ti,ab OR incidence:ti OR relation*:ti OR association:ti OR 'lipid modifying':ti OR "lipid level*":ti,ab) OR reduction:ti,ab OR lowering:ti,ab OR 'reference value'/exp) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim AND (2005-2017)/py AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)"(149)> 77 uniek MW-Kennisinstituut/LH-NHG	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Inclusie - of exclusiereden	Artikel
Exclusie, cohort, geen meta-analyse	Barzi, F. and Patel, A. and Woodward, M. and Lawes, C. M. and Ohkubo, T. and Gu, D. and Lam, T. H. and Ueshima, H. and Asia Pacific Cohort Studies, Collaboration. A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region,2005,1,1,Annals of Epidemiology,1047-2797
Inclusie	Boekholdt, S. M. and Arsenault, B. J. and Mora, S. and Pedersen, T. R. and LaRosa, J. C. and Nestel, P. J. and Simes, R. J. and Durrington, P. and Hitman, G. A. and Welch, K. M. and DeMicco, D. A. and Zwinderman, A. H. and Clearfield, M. B. and Downs, J. R. and Tonkin, A. M. and Colhoun, H. M. and Gotto, A. M., Jr. and Ridker, P. M. and Kastelein, J. "Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of

	cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA. 2012;307(12):1302-1309
Exclusie, niet zoekvraag	Boekholdt, S. M. and Hovingh, G. K. and Mora, S. and Arsenault, B. J. and Amarenco, P. and Pedersen, T. R. and LaRosa, J. C. and Waters, D. D. and DeMicco, D. A. and Simes, R. J. and Keech, A. C. and Colquhoun, D. and Hitman, G. A. and Betteridge, D. J. and Clearfield, M. B. and Downs, J. R. and Colhoun, H. M. and Gotto, A. M., Jr. and Ridker, P. M. and Grundy, S. M. and Kastelein, J. J." Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. ,Journal of the American College of Cardiology,,64,5,485-94," Comment in: J Am Coll Cardiol. 2014 Aug 5
	Cziraky, M. J. and Watson, K. E. and Talbert, R. L. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. Journal of Managed Care Pharmacy,1083-4087,14,8,S3-28
Inclusie, maar meer recente meta-analyse	Emerging Risk Factors, Collaboration and Di Angelantonio, E. and Sarwar, N. and Perry, P. and Kaptoge, S. and Ray, K. K. and Thompson, A. and Wood, A. M. and Lewington, S. and Sattar, N. and Packard, C. J. and Collins, R. and Thompson, S. G. and Danesh. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. 2009,1,1,JAMA,,302,18,1993-2000
Exclusie, niet zoekvraag	Karlson, B. W. and Palmer, M. K. and Nicholls, S. J. and Lundman, P. and Barter, P. J. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. European Journal of Preventive Cardiology,2047-4873,23,7,744-7
Exclusie, niet zoekvraag	Kuhnast, S. and Fiocco, M. and van der Hoorn, J. W. and Princen, H. M. and Jukema, J. W. Innovative pharmaceutical interventions in cardiovascular disease: Focusing on the contribution of non-HDL-C/LDL-C-lowering versus HDL-C-raising: A systematic review and meta-analysis of relevant preclinical studies and clinical trials. European Journal of Pharmacology.763,,48-63
Exclusie, niet zoekvraag	Liu, H. and Deng, X. and Peng, Y. and Zeng, Q. and Song, Z. and He, W. and Zhang, L. and Gao, G. and Xiao, T. and Yu. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population. Clinica Chimica Acta.7.0.p07.
Exclusie, narratieve review	Rana, J. S. and Boekholdt, S. M. Should we change our lipid management strategies to focus on non-high-density lipoprotein cholesterol? Current Opinion in Cardiology. 2012. 25,6,622-6
Exclusie, narratieve review	Rana, J. S. and Boekholdt, S. M. and Kastelein, J. J. and Shah, P. K. The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. Current Atherosclerosis Reports. 2010. 14,2,130-4
Exclusie, niet zoekvraag	Robinson, J. G. and Wang, S. and Jacobson, T. A. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. American Journal of Cardiology 110,10,1468-76
Inclusie, maar meer recente meta-analyse	Robinson, J. G. and Wang, S. and Smith, B. J. and Jacobson. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. Journal of the American College of Cardiology.2009. 53,4,316-22
Exclusie, niet zoekvraag	Sandhu, P. K. and Musaad, S. M. and Remaley, A. T. and Buehler, S. S. and Strider, S. and Derzon, J. H. and Vesper, H. W. and Ranne, A. and Shaw, C. S. and Christenson, R. Lipoprotein Biomarkers and Risk of Cardiovascular Disease: A Laboratory Medicine Best Practices (LMBP) Systematic Review. The Journal of Applied Laboratory Medicine. 1,2,214-229
Exclusie, narrative review	Sniderman, A. and McQueen, M. and Contois, J. and Williams, K. and Furberg, C. D. Why is non - High-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? Journal of Clinical Lipidology. 2010. 4,3,152-155.
Inclusie, maar meer recente meta-analyse	Sniderman, A. D. and Williams, K. and Contois, J. H. and Monroe, H. M. and McQueen, M. J. and de Graaf, J. and Furberg, C. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk" Circulation. Cardiovascular Quality & Outcomes.4,3,337-45.
Exclusie, narrative review	Sniderman, A. D. and Williams, K. and McQueen, M. J. and Furberg, C. D. When is equal not equal? Journal of Clinical Lipidology. 4,2,83-88
Exclusie, niet zoekvraag	Soran, H. and Kwok, S. and Adam, S. and Ho, J. H. and Durrington, P. Evidence for more intensive cholesterol lowering. Current Opinion in Lipidology.,15.0.p15

Exclusie, niet zoekvraag	Thanassoulis, G. and Williams, K. and Ye, K. and Brook, R. and Couture, P. and Lawler, P. and de Graaf, J. and Furberg, C. D. and Sniderman. Relations of change in plasma levels LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis randomized trials. Journal of the American Heart Association.2014.3.2
Exclusie, niet zoekvraag	Toth, P. and Doyle, C. and Henriksson, K. Lack of improvement in non-high-densi lipoprotein cholesterol levels in the united states: A time-sensitivity analysis from NHANI 2003-2010. Atherosclerosis. 235,2,e261
Exclusie, niet zoekvraag	Toth, P. P. and Massaro, J. and Jones, S. and Lirette, S. and Griswold, M. and Martin, S. ar Joshi, P. and D'Agostino, R. Quantitative impact of remnant lipoproteins on risk for ha CHD events: A meta-analysis of the framingham offspring and ja ckson heart studies. Journ of the American College of Cardiology.63,12,A1460
Exclusie, niet zoekvraag	Williams, K. and Lawler, P. and Sniderman, A. D. Implications of the selection of targe markers for LDL lowering. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2011.4,6.

2.2.4 Behandeling lipiden

Uitgangsvraag
Wat is het effect van ezetimib en PCSK9-antilichamen op het krijgen van hart- en vaatziekte bij patiënten met verhoogd risico op hart- en vaatziekte die worden behandeld met een statine?

Inleiding
Cholesterol is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, en cholesterolverlagende therapie leidt tot een lager risico op hart- en vaatziekten. In de behandeling zijn statines het middel van eerste keuze. In de afgelopen jaren zijn nieuwe cholesterolverlagende therapieën beschikbaar gekomen die via andere mechanismen dan HMG-CoA-reductase remming het cholesterol verlagen. De vraag is wat de plaats is van die nieuwere cholesterolverlagende geneesmiddelen en voor wie en wanneer die ingezet kunnen worden.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van ezetimib vergeleken met placebo of reguliere zorg bij patiënten reeds behandeld met een statine?

P: patiënten behandeld met een statine;
I: ezetimib;
C: placebo of reguliere zorg;
O: LDL-C-concentratie, morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, bijwerkingen.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van PCSK9-antilichamen vergeleken met placebo of reguliere zorg bij patiënten reeds behandeld met een statine?

P: patiënten behandeld met een statine;
I: PCSK9-antilichamen;
C: placebo of reguliere zorg;
O: LDL-C-concentratie, morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte hart- en vaatziekten en bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en LDL-C-concentratie en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Hart- en vaatziekten en mortaliteit: De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep

definieerde 2% absolute risicoreductie (NNT = 50) van hart- en vaatziekte morbiditeit en mortaliteit over 10 jaar als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 26 oktober 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 201 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriterium:

- Systematische review van RCT's met de vergelijking tussen PCSK9-antilichamen en placebo of ezetimib en placebo met een gedetailleerde zoekstrategie en evidence-tabellen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 37 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 35 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Een systematische review (Nuβbaumer, 2016) over ezetimib en een systematische review (Schmidt, 2017) over PCSK9-antilichamen zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur
Ezetimib
Nuβbaumer (2016) ondernam een systematische review naar de effectiviteit en veiligheid van ezetimib toegevoegd aan statine voor het voorkomen van hart- en vaatziekten events in patiënten met hyperlipidemie en atherosclerose en/of diabetes mellitus. Medline, EMBASE en de Cochrane Library werden tot juli 2015 doorzocht voor relevante artikelen. In totaal kwamen negen gerandomiseerde gecontroleerde trials in aanmerking. Alle RCT's vergeleken ezetimib (10 milligram) bovenop een statine met alleen een statine.

Resultaten
1. LDL-C
De auteurs hebben de resultaten over het effect op LDL-C niet gerapporteerd. Gegevens over bereikt LDL-C-niveau is uit de publicaties van de individuele trials gehaald. De wijze waarop de resultaten waren gerapporteerd, maakte een meta-analyse niet mogelijk. Daarom is ervoor gekozen om de resultaten in een tabel (tabel 2.10) weer te geven.

Voor het evalueren van het effect van ezetimib op LDL-C worden alleen de trials bekeken waar de dosering statine in de interventiearm gelijk is aan de dosering in de controlearm. Een aantal trials hebben niet de percentuele daling in LDL-C gerapporteerd. Om een indicatie te krijgen van deze daling is ervoor gekozen om deze, op basis van de gerapporteerde gemiddelde LDL-C-niveaus, te berekenen (weergegeven in italics). De daling in LDL-C bij ezetimib met statine is tussen de 9% en 20% groter dan bij alleen statine.

Tabel 2.10 Overzicht van gegevens over LDL-C-waardes per trial

Trial	Interventie (I) /controle (C)	N patiënten	Initieel LDL-C(mmol/l)	Gemiddelde LDL-C tijdens behandeling (mmol/l)	Percentage verandering ten opzichte van baseline	Verschil tussen interventie en controle*
Vergelijking: Statine met of zonder ezetimib						
Arimura, 2012	I: Ezetimib 10 mg + atorvastatine 10 mg	25	-	1,55 (SD 0,44)	-	-0,34 (SE 0,12)
	C: Atorvastatine 10 mg	25	-	1,89 (SD 0,41)	-	
Feldman, 2004	I1: Simvastatine 10 mg + ezetimib 10 mg	251	4,27 (SD 0,89)	-	-47% (SE 0,8)	-9% (SE 1,13)
	C: Simvastatine 10 mg	253	4,49 (SD 1,16)	-	-38% (SE 0,8)	
IMPROVE-IT	I: Simvastatine 40 mg + ezetimib 10 mg	9067	2,43	1,38	*-43%*	-0,43 (SE?); *-17%*
	C: Simvastatine 40 mg	9077	2,43	1,81	*-26%*	
Masuda, 2015	I: Rosuvastatine 5 mg + ezetimib 10 mg	21	3,40 (SD 0,66)	1,48 (SD 0,52)	-55,8% (SD 18,9)	-0,46 (SE 0,17); -19% (SE 5,98)
	C: Rosuvastatine 5 mg	19	3,18 (SD 0,70)	1,94 (SD 0,55)	-36,8% (SD 18,9)	
West, 2011	I1: Ezetimib 10 mg + Simvastatine 40 mg	22	3,05 (SE 0,23)	1,73 (SE 0,26)	*-43%*	-0,62 (SE 0,38); *-20%*
	C: Simvastatine 40 mg	22	3,05 (SE 0,26)	2,35 (SE 0,28)	*-23%*	
Vergelijking: Ezetimib + lage dosis statine versus hoge dosis statine						
Dagli, 2007	I: Pravastatine 10 mg + ezetimib 10 mg	50	4,09 (SD 1,23)	3,02 (SD 0,68)	-	-0,43 (SE 0,14)
	C: Pravastatine 40 mg	50	4,28 (SD 0,77)	3,45 (SD 0,69)	-	
Gaudiani, 2005	I: Simvastatine 20 mg + ezetimib	103	2,43 (SD 0,74)	-	-20,8% (SD 22,3)	-20,5% (SE 3,11)
	C: Simvastatine 40 mg	107	2,37 (SD 0,63)	-	-0,3% (SD 22,8)	
Meaney, 2009	I: Ezetimib 10 mg + simvastatine 20/40 mg	30	3,39 (SD 1,01)	1,24 (SD 0,80)	-	0,08 (SE 0,23)
	C: simvastatine 40/80 mg	30	3,36 (SD 0,85)	1,16 (SD 0,96)	-	
Nakamura, 2012	I: Ezetimib 10 mg + statine	29	3,10	2,38	-23,8% (SD 15,7)	-2,9% (SE 4,51)
	C: Dubbele dosering statine	28	3,13	2,48	-20,9% (SD 18,3)	

*** Gemiddeld verschil in mmol/l, tenzij anders aangegeven**

2. Hart- en vaatziekten

Van de negen geïncludeerde RCT's rapporteerden vier RCT's gegevens over hart- en vaatziekten morbiditeit. De auteurs van de review hadden geen meta-analyse uitgevoerd vanwege verschillende definities van hart- en vaatziekten of vanwege het ontbreken van gegevens om risico ratio's te kunnen berekenen.

Tabel 2.11 Overzicht van trials met een gerapporteerd resultaat over morbiditeit van hart- en vaatziekten

Trial	Uitkomst	Ezetimib (+statine) n/N	Statine n/N	Effectschatter (95%BI)
Arimura, 2012	Niet-fatale MI	0/25	0/25	-
IMPROVE-IT	Samengesteld eindpunt*	2572/9067 (33%)	2742/9077 (35%)	HR 0,94 (0,89 tot 0,99)
Masuda, 2015	MI Coronaire revascularisatie	0/26 1/26 (4%)	0/25 1/25 (4%)	- -
West, 2011	MACE**	4/22 (18%)	2/22 (10%)	RR 2,22 (0,36 tot 13,62)

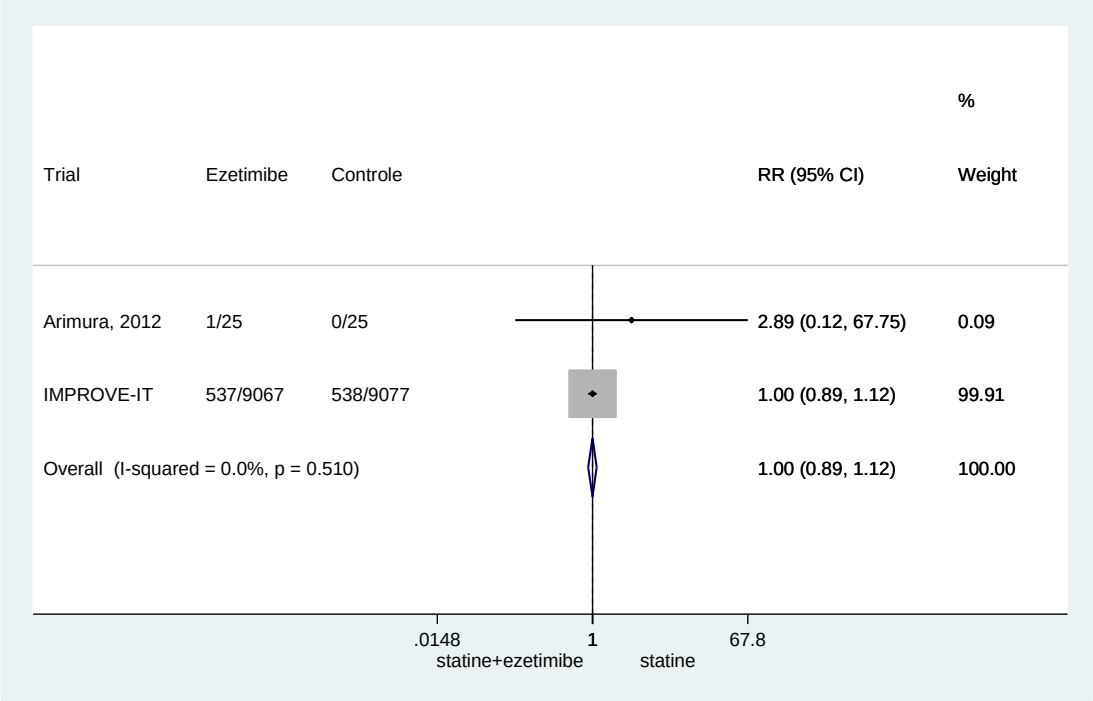
MI, myocardinfarct
*** Cardiovasculaire dood, MI, onstabiele AP met ziekenhuisopname tot gevolg, coronaire revascularisatie en beroerte**
**** Dood, MI, beroerte, TIA**

In tabel 2.11 is kort weergegeven de resultaten van de trials die de uitkomst morbiditeit van hart- en vaatziekten rapporteerde. De vier trials uit tabel 2.11 hadden allen statine met of zonder ezetimib vergeleken. Uiteindelijk heeft een trial voldoende power om een effect op morbiditeit van hart- en vaatziekten te observeren, namelijk de IMPROVE-IT-trail. Het risico op hart- en vaatziekten was 6% lager bij een behandeling van ezetimib en statine vergeleken met alleen statine (HR 0,94 95%BI:0,89 tot 0,99). De absolute risico reductie betrof 2% (NNT = 50) in het voordeel van ezetimib en statine na zeven jaar.

3. Hart- en vaatziekten mortaliteit

Twee RCT's rapporteerden gegevens over het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten en maakte daarmee een meta-analyse mogelijk. Beide trials vergeleken statine plus ezetimib met statine zonder ezetimib. Het risico was gelijk tussen de groepen (RR 1,00 95%BI: 0,89 tot 1,12). De forestplot wordt weergegeven in figuur 2.12.

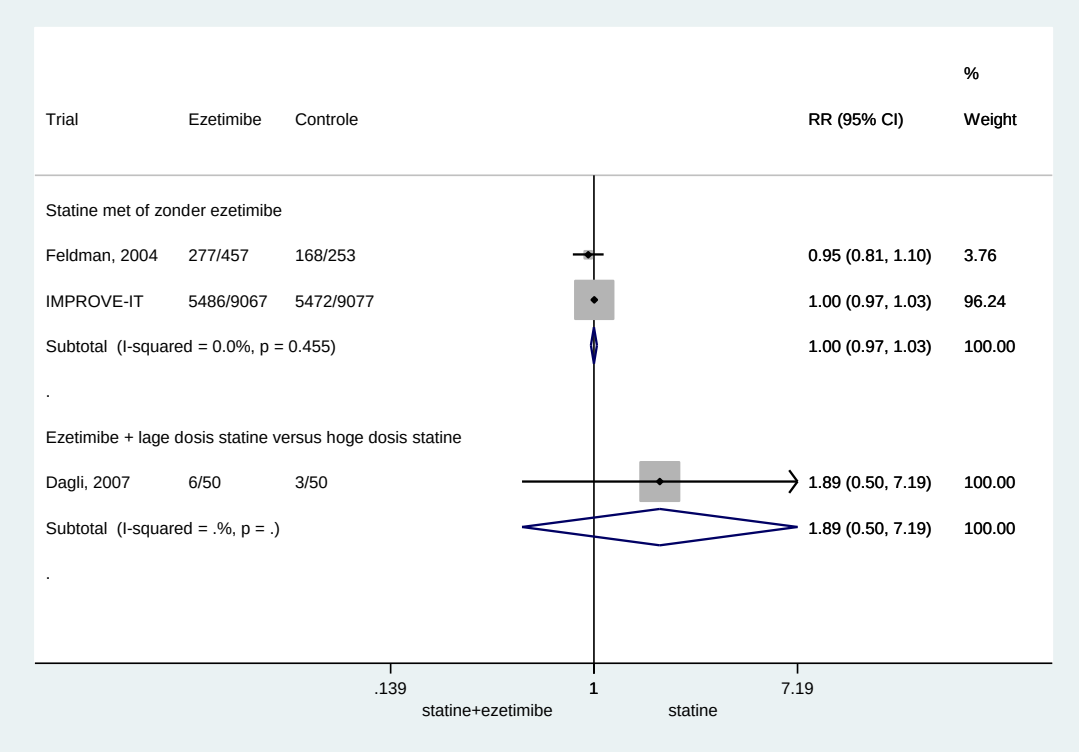
Figuur 2.12 Meta-analyse van de resultaten over mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten (overgenomen uit Nuβbaumer, 2016)



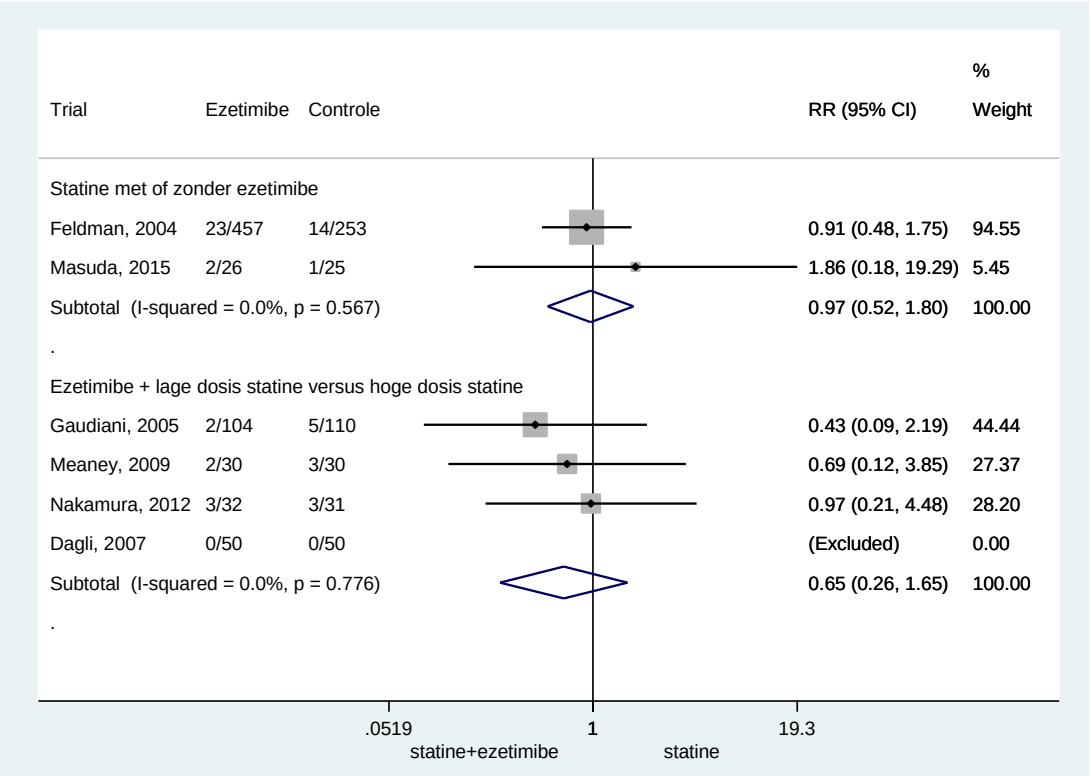
4. Bijwerkingen

Drie RCT's rapporteerden mogelijke bijwerkingen bij gebruik van statine of ezetimib en statine. Het risico op een bijwerking was niet verschillend tussen ezetimib bovenop statine versus een statine (RR 0,98 95%BI: 0,89 tot 1,07) (Figuur 2.13). Het risico op een bijwerking met als gevolg het stoppen van behandeling was 15% lager bij gebruik van ezetimib met statine vergeleken met alleen statine (RR 0,85 95%BI: 0,51 tot 1,43) (Figuur 2.14).

Figuur 2.13 Meta-analyse van het risico op een bijwerking tussen ezetimib met statine en statine alleen (overgenomen uit Nuβbaumer, 2016)



Figuur 2.14 Meta-analyse van het risico op een bijwerking die resulteert in het stoppen met de behandeling tussen ezetimib met statine en statine alleen (overgenomen uit Nuβbaumer, 2016)



Bewijskracht van de literatuur

LDL-C: De bewijskracht voor de uitkomstmaat LDL-C is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (ontbreken van een spreidingsmaat voor het berekenen van een betrouwbaarheidsinterval).

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grenzen van klinische besluitvorming).

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten mortaliteit is niet verlaagd.

Bijwerkingen:

1. *Statine met of zonder ezetimib*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is niet verlaagd.
De bewijskracht voor de uitkomst bijwerkingen resulterend in het stoppen van behandeling is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; geen adequate randomisatie (Feldman, 2004) en het ontbreken van blindering en meer dan 20% drop-out (Masuda, 2015)), imprecisie (minder dan 50 events) en inconsistentie (verschil in effect).

2. *Ezetimib + lage dosis statine versus hoge dosis statine*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; onduidelijkheid over randomisatieprocedure en allocation concealment) en imprecisie (minder dan 10 events).

Conclusies

LDL-C (statine met of zonder ezetimib)

Redelijk GRADE	Ezetimib en statine resulteert waarschijnlijk in een LDL-C-daling tussen 9% en 20% vergeleken met alleen statine bij patiënten met hart- en vaatziekten. *Bronnen (Feldman, 2004; IMPROVE-IT; Masuda, 2015; West, 2011)*

Hart- en vaatziekten (statine met of zonder ezetimib)

Redelijk GRADE	Ezetimib en statine verlaagt waarschijnlijk het risico op nieuwe hart- en vaatziekten bij patiënten met hart- en vaatziekten vergeleken met alleen statine. *Bronnen (IMPROVE-IT)*

Mortaliteit (statine met of zonder ezetimib)

Hoog GRADE	Ezetimib en statine verlagen niet het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten, gedurende de looptijd van de trial, bij patiënten met hart- en vaatziekten vergeleken met statine. *Bronnen (Nußbaumer, 2016)*

Bijwerkingen

Hoog GRADE	1. <u>Statine met of zonder ezetimib</u> Het risico op een bijwerking is niet verschillend tussen ezetimib met statine versus statine bij patiënten met hyperlipidemie en artherosclerose en/of diabetes mellitus. *Bronnen* (*Nußbaumer, 2016)*
Zeer laag GRADE	2. <u>Ezetimib + lage dosis statine versus hoge dosis statine</u> Het is onzeker wat het risico op een bijwerking is van ezetimib met statine versus statine bij patiënten met hyperlipidemie en artherosclerose en/of diabetes mellitus. *Bronnen* (*Nußbaumer, 2016)*

Bijwerkingen die resulteren in het stoppen van behandeling

Zeer laag GRADE	1. <u>Statine met of zonder ezetimib</u> Het is onzeker wat risico op een bijwerking resulterend in het stoppen van behandeling is van ezetimib met statine versus statine bij patiënten met hyperlipidemie en artherosclerose en/of diabetes mellitus. *Bronnen (Nußbaumer, 2016)*
Zeer laag GRADE	2. <u>Ezetimib + lage dosis statine versus hoge dosis statine</u> Het is onzeker wat risico op een bijwerking resulterend in het stoppen van behandeling is van ezetimib met statine versus statine bij patiënten met hyperlipidemie en artherosclerose en/of diabetes mellitus. *Bronnen (Nußbaumer, 2016)*

<u>PCSK9-antilichamen</u>

Beschrijving studies

Schmidt (2017) kwantificeerde de korte- en langetermijneffecten van PCSK9-antilichamen op plasma-lipiden en de incidentie van hart- en vaatziekten. De auteurs doorzochten tot mei 2016 CENTRAL, Medline, Embase en Web of Science. Lopende studies werden tijdens de selectie geïdentificeerd, waarvan drie in maart 2017 gepubliceerd waren. Deze studies zijn aan de review toegevoegd. Alleen gerandomiseerde, gecontroleerde trials met een follow-up tijd van tenminste 24 weken kwamen in aanmerking. In totaal werden 19 studies geïncludeerd en beschreven. Van deze 19 studies bleken vijf studies alleen gepubliceerd te zijn als een congresabstract. Deze vijf studies zijn verder buiten beschouwing gelaten.

Het merendeel van de geïncludeerde studies naar het effect op plasma-lipiden zijn verricht met alirocumab en evolocumab. Acht studies evalueerden het effect van alirocumab, vier studies van evolocumab en twee van bococizumab. Ondanks dat niet altijd duidelijk wordt beschreven in de originele publicatie wat de achtergrondtherapie is, wordt echter wel in de studieprotocollen beschreven dat de achtergrondtherapie altijd leefstijladviezen met statine en/of ezetimib is. De resultaten worden daarom niet per

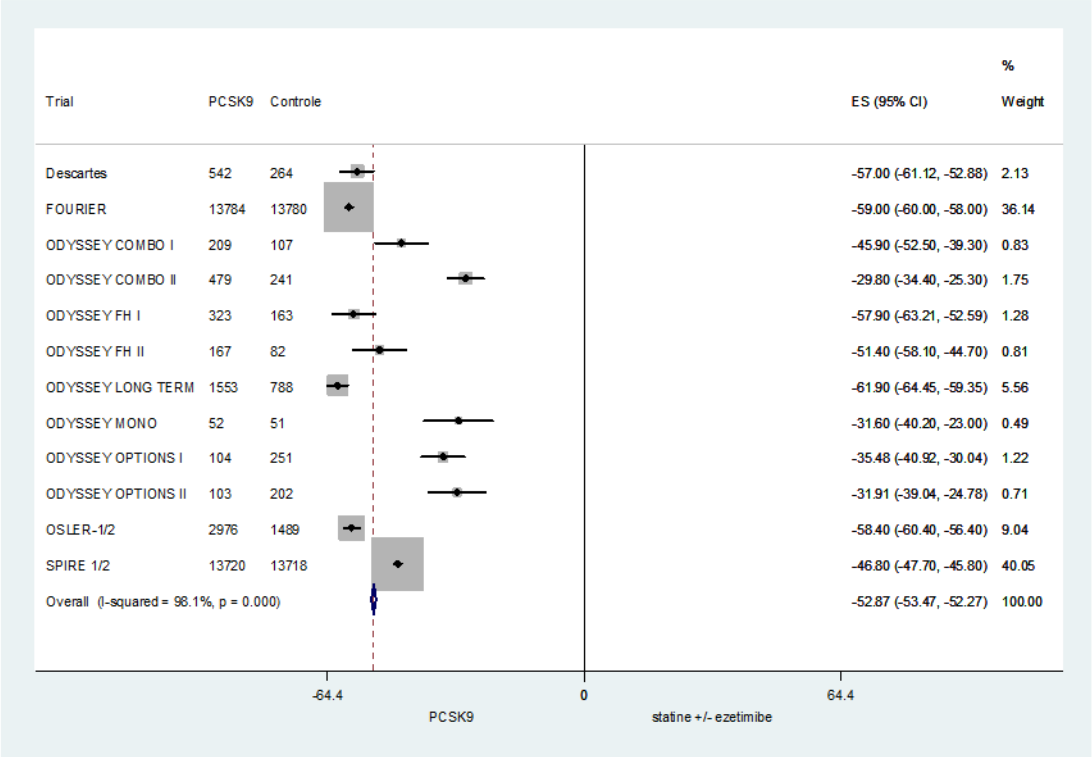
vergelijking (versus placebo of ezetimib) apart beschreven, maar gepoold. De looptijd van de trials liep van 24 weken tot 157 weken.

Resultaten

1. LDL-C

Alle veertien trials hebben het effect op LDL-C in percentages beschreven. De resultaten van de OSLER-1 zijn reeds meegenomen onder de trial OSLER-1/2 en wordt daarom niet apart in de analyse meegenomen. De resultaten van de LDL-C-verandering aan het einde van de trial zijn in figuur 2.15 weergegeven. Aan het eind van de trial resulteerde een behandeling met een PCSK9-antilichaam in een ruim 50% daling in LDL-C vergeleken met de controle, statine met of zonder ezetimib (gemiddeld verschil -53% 95%BI: -53% tot -52%).

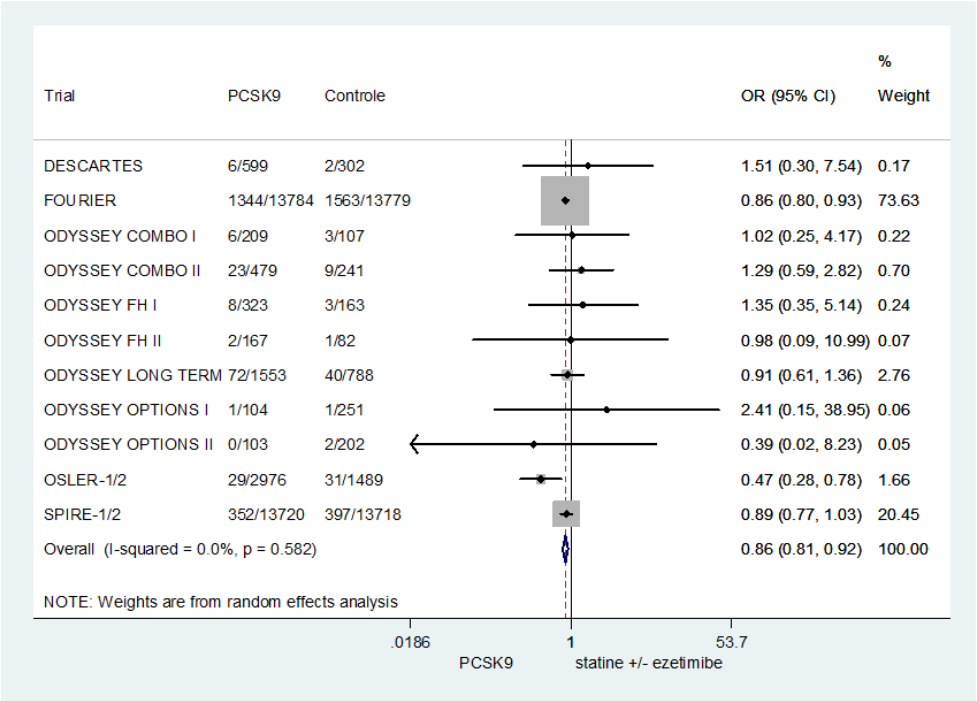
Figuur 2.15 Meta-analyse van PCSK9-antilichaam in aanvulling op statine (met of zonder ezetimib) vergeleken met statine (met of zonder ezetimib) op de percentueele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline



2. Hart- en vaatziekten

In totaal rapporteerden negen trials het risico op hart- en ziekten. Echter, alleen de FOURIER en SPIRE-1/2-trials hadden als primair eindpunt hart- en vaatziekten en waren gepowerd om een effect van een PCSK9-antilichaam op hart- en vaatziekten te detecteren. Ondanks het gebrek in power is er wel voor gekozen om alle gegevens mee te nemen in de meta-analyse. De resultaten zijn in figuur 2.15 weergegeven. Het risico op een hart- en vaatziekte event is 14% lager bij gebruik van een PCSK9-antilichaam vergeleken met een statine (met of zonder ezetimib) (OR 0,86 95%BI: 0,81 tot 0,92). Een sensitiviteitsanalyse van trials die als primaire uitkomst hart- en vaatziekten hadden benoemd, leverde hetzelfde resultaat op (OR 0,87 95%BI: 0,81 tot 0,93).

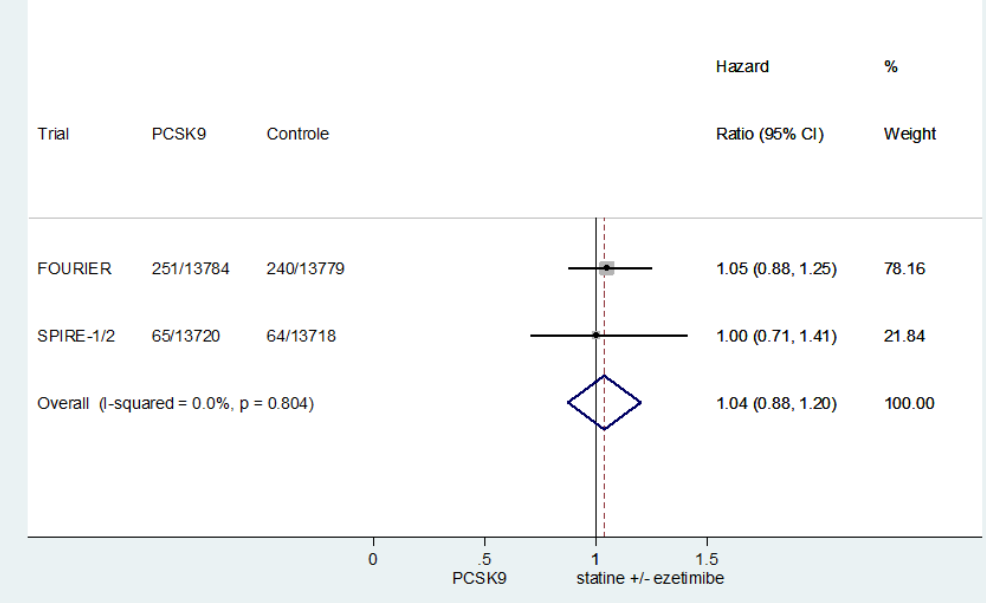
Figuur 2.16 Meta-analyse van het risico op hart- en vaatziekten van PCSK9-antilichamen in aanvulling op statine (met of zonder ezetimib) vergeleken met statine (met of zonder ezetimib)



3. Mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten

Van de veertien trials beschreven in de review van Schmidt (2017), rapporteerden twee ook de resultaten over het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten. Aangezien dit de grootste trials uit de review betroffen, is een meta-analyse uitgevoerd (figuur 2.17). De hazard ratio om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten gedurende follow-up was 1,04 bij een behandeling met een PCSK9-antilichaam vergeleken met een statine (met of zonder ezetimib) (HR 1,04 95%BI: 0,88 tot 1,20).

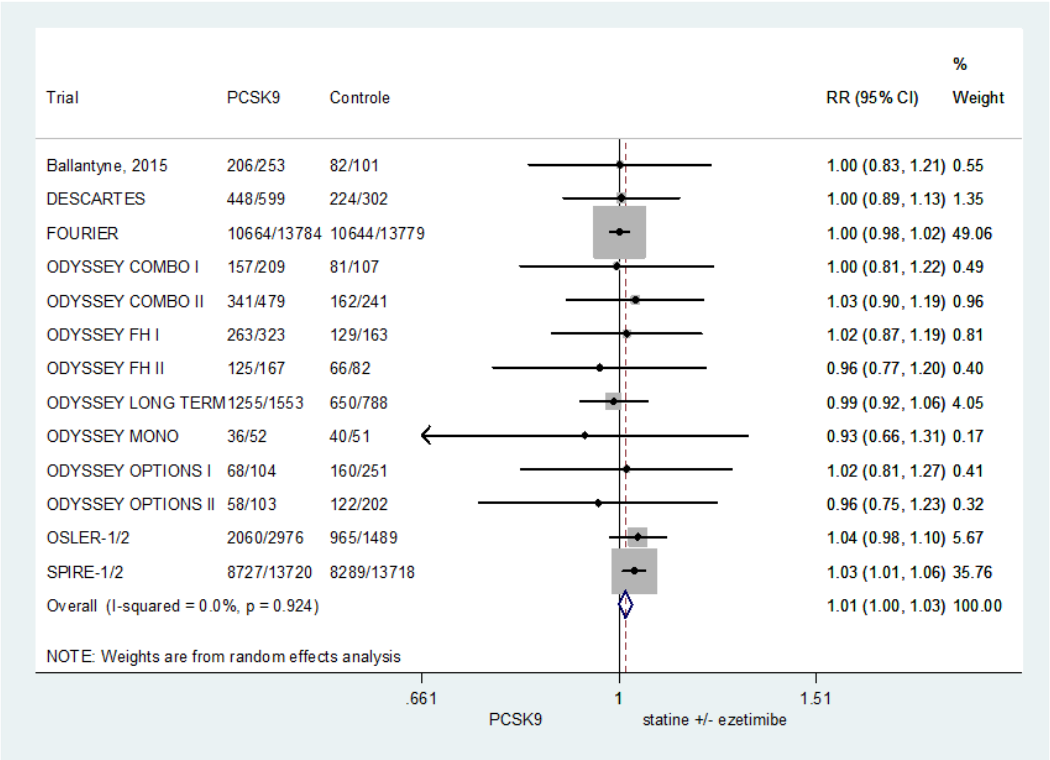
Figuur 2.17 Meta-analyse van het risico om te overlijden gedurende follow-up bij een behandeling met PCSK9-antilichamen in aanvulling op statine (met of zonder ezetimib) vergeleken met statine (met of zonder ezetimib)



4. Bijwerkingen

Alle trials hebben het risico op een bijwerking gerapporteerd. De resultaten zijn in figuur 2.18 weergegeven. Het risico op een bijwerking was vergelijkbaar bij een behandeling met een PCSK9-antilichaam of een statine (met of zonder ezetimib) (RR 1,01 95%BI: 1,00 tot 1,03).

Figuur 2.18 Meta-analyse van het risico op bijwerkingen van PCSK9-antilichamen in aanvulling op statine (met of zonder ezetimib) vergeleken met statine (met of zonder ezetimib)



Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht van RCT's voor een therapeutische uitgangsvraag starten op hoog.

LDL-C: De bewijskracht voor de uitkomstmaat LDL-C is niet verlaagd. Ondanks een hoge I^2 van 98% liggen de effectschattingen met betrouwbaarheidsintervallen geheel links van het klinisch relevant verschil. Om deze reden is niet voor heterogeniteit afgetrokken.

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is niet verlaagd. Ondanks dat vier trials potentieel Risk of Bias vanwege incomplete outcome data hadden, is niet voor Risk of Bias afgetrokken aangezien de grootste trials (met het grootste gewicht in de meta-analyse) geen Risk of Bias hadden.

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten is met een niveau verlaagd vanwege imprecisie (het betrouwbaarheidsinterval overlapt de grenzen van klinische besluitvorming).

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is niet verlaagd. Ook hier is niet afgetrokken voor Risk of Bias in vier trials, aangezien de trials met het grootste gewicht in de meta-analyse geen Risk of Bias hadden.

Conclusies

LDL-C

Hoog GRADE	Gemiddelde LDL-C-daling is procentueel gemiddeld 53% groter bij een behandeling met een PCSK9-antilichaam in vergelijking met placebo bovenop een statine (met of zonder ezetimib) bij patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten. *Bronnen (Schmidt, 2017)*

Hart- en vaatziekten

Hoog GRADE	Het risico op hart- en vaatziekten is 14% lager bij een behandeling met een PCSK9-antilichaam in vergelijking met placebo bovenop een statine (met of zonder ezetimib) bij patiënten met hart- en vaatziekten. *Bronnen (Schmidt, 2017)*

Mortaliteit

Redelijk GRADE	Het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten is waarschijnlijk gelijk bij een behandeling met PCSK9-antilichamen in vergelijking met placebo bovenop een statine (met of zonder ezetimib), gedurende de looptijd van de trials, bij patiënten met hart- en vaatziekten. *Bronnen (Schmidt, 2017)*

Bijwerkingen

Hoog GRADE	Het risico op een bijwerking bij behandeling met een PCSK9-antilichaam is vergelijkbaar met placebo bovenop behandeling met statine (met of zonder ezetimib), gedurende de looptijd van de trials, bij patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten. *Bronnen (Schmidt, 2017)*

Overwegingen

Medicatie voor verlaging van LDL-C

Verlaging van het LDL-C is een effectieve strategie om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Behandeling met statine is de hoeksteen van LDL-C-verlagende therapie, maar wanneer LDL-C-streefwaarden niet worden bereikt dan kan additionele therapie worden overwogen. In eerste instantie cholesterolabsorptieremming met ezetimib en als dan de LDL-C-streefwaarde niet wordt bereikt, kan ook toevoegen van PCSK9-antilichamen worden overwogen bij specifieke groepen patiënten.

Bij patiënten met hart- en vaatziekten wordt geadviseerd om met intensieve lipidenverlaging te behandelen vanwege uitkomsten van klinische trials waarin intensieve lipidenverlaging is vergeleken met minder intensieve lipidenverlaging (zie module 2.2.1 Streefwaarden van LDL-C). Met intensieve lipidenverlaging wordt bedoeld een hoge dosis van een sterkwerkende statine: atorvastatine 40 of 80 milligram, rosuvastatine 10, 20 of 40 mg al dan niet in combinatie met ezetimib. Een andere vorm van intensieve

lipidenverlagende therapie is de combinatie van minder sterkwerkende statine (simvastatine, fluvastatine of pravastatine) in combinatie met ezetimib of een lage dosis van een sterkwerkende statine (atorvastatine 10 of 20 milligram of rosuvastatine 5 milligram) in combinatie met ezetimib. Met hoge doses statine is meer onderzoek gedaan dan met de combinatie van een statine met ezetimib. Verder intensivering met PCSK9-antilichamen kan worden overwogen in specifieke groepen patiënten in specifieke omstandigheden (kijk voor de vergoedingscriteria op www.zorginstituutnederland.nl).

Statines verminderen de morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, en de noodzaak van kransslagaderinterventies, doordat ze LDL-C-verlagend werken (Colhoun, 2004; Collins, 2003). Ze zijn daarom het geneesmiddel van eerste keuze bij patiënten met een indicatie om het LDL-C te verlagen. Ook is er onder huisartsen en medisch specialisten inmiddels veel ervaring met statines.

Bij een behandeling met statines treden soms verhoogde leverwaarden of creatinekinase (CK) in plasma op; in de meeste gevallen is dit omkeerbaar. Routinecontrole van lever- of CK-waarden is niet geïndiceerd. Daarnaast klagen 5 tot 10% van patiënten die statines gebruiken over myalgie, maar rhabdomyolyse is zeer zeldzaam. In gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde studies wordt geen verschil gezien in het optreden van bijwerkingen van statines in de statine-behandelde of placebo-behandelde patiënten. Het risico op myopathie (ernstige spiersymptomen) kan worden geminimaliseerd door identificatie van kwetsbare patiënten en/of door vermijding van statine-interacties met specifieke geneesmiddelen (Stroes, 2015) (zie tabel 2.19). Omdat statines worden voorgeschreven voor langetermijngebruik, verdienen mogelijke interacties met andere geneesmiddelen extra en voortdurende aandacht, aangezien een groot aantal patiënten een farmacologische behandeling ondergaat voor concomitante aandoeningen (Reiner, 2005). In de praktijk zal het beleid ten aanzien van een patiënt met myalgie maar zonder een sterke verhoging van creatininekinase gebaseerd zijn op trial-and-error waarbij verschillende statines worden uitgeprobeerd of een zeer lage dosis gedurende meerdere dagen per week en een geleidelijke verhoging van de dosering (Stroes, 2015) (voor meer informatie zie module Statinegerelateerde bijwerkingen uit de richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn).

Tabel 2.29 Geneesmiddelen/substraten met een verhoogd risco op myopathie en rabdomyolyse bij gelijktijdig gebruik van een statine

CYP3A4-remmers/substraten	Andere
Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus	Digoxine
Macroliden (azitromycine, claritromycine, erytromycine)	Fibraten (gemfibrozil)
Triazolen (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol)	
Calciumantagonisten (diltiazem, verapamil)	
HIV proteaseremmers (atazanavir, darunavir, fosamprevanir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir)	
Hepatitis C virus proteaseremmers (boceprevir, telaprevir)	
Danazol	
Amiodaron	
Grapefruit en daarop lijkende vruchten	
Sildenafil	

Het veiligheidsprofiel van statines is over het algemeen acceptabel en eerdere bevindingen dat lipidenverlagende behandelingen kunnen bijdragen aan een verhoging van de mortaliteit niet ten gevolge van hart- en vaatziekten (bijvoorbeeld kanker,

zelfmoord, depressie) of psychische stoornissen zijn in een grote meta-analyse niet bevestigd (Emberson, 2012). Verhoogde spiegels van bloedglucose en geglyceerd hemoglobine (HbA1c) (dat wil zeggen verhoogd risico op type 2 diabetes mellitus) treden op na behandeling met statines en zijn dosisafhankelijk, en deels geassocieerd met een heel lichte gewichtstoename, maar de voordelen van statinegebruik wegen bij het overgrote merendeel van de patiënten ruim op tegen de risico's (Reiner, 2005; Emberson, 2012; Waters, 2011). Bij het voorschrijven van statines, moeten patiënten eraan herinnerd worden dat het naleven van veranderingen in leefstijl een licht risico op diabetes mellitus kan tegengaan (Waters, 2011; Culver, 2012; Sattar, 2010, Swerdlow, 2015).

Cholesterolabsorptieremming (ezetimib) wordt meestal niet gebruikt als monotherapie om het LDL-C te verlagen, tenzij een patiënt geen statines verdraagt. Cholesterolabsorptieremming wordt meestal toegevoegd aan een statine wanneer de LDL-C streefwaarde niet wordt bereikt, ondanks een maximaal getolereerde dosis van een statine.

Ook galzuurbindende harsen verlagen het totaalcholesterol en LDL-C maar worden slecht verdragen en leiden vaak tot een verhoging van de plasmatriglycerideconcentraties. Ze worden daarom niet aanbevolen voor routinegebruik bij de preventie van hart- en vaatziekten.

Fibraten worden primair gebruikt voor verlaging van triglyceriden en verhoging van HDL-C, en visolie (n-3-vetzuren) in doses van 2 tot 4 g/dag worden gebruikt voor triglycerideverlaging (Fruchart, 2008). Uit klinische trials blijkt dat fibraten of visolie het hart- en vaatziektenrisico niet verlagen. Fibraten hebben mogelijk wel een effect bij patiënten met diabetes mellitus met een dyslipidemie (verhoogde triglyceriden en laag HDL-C). Gezien de sterke effecten van statines op plasma lipiden en op reductie van hart- en vaatziekten, wordt het routinematig gebruik van fibraten of visolie voor preventie van hart- en vaatziekten niet aanbevolen. Ter voorkoming van pancreatitis, wordt geadviseerd om de plasmatriglyceridenconcentratie te verlagen indien deze >10 mmol/l zijn; hiervoor moeten niet alleen geneesmiddelen worden gebruikt, maar ook alcoholrestrictie, behandeling van diabetes mellitus, stopzetten van oestrogeentherapie, enzovoort. Bij de zeldzame patiënten met ernstige en/of onverklaarde hypertriglyceridemie, wordt verwijzing naar een centrum aanbevolen (zie richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de 2e en 3e lijn).

Geneesmiddelcombinaties
Patiënten met hart- en vaatziekten, diabetes mellitus of personen met een verhoogd vasculair risico, zullen niet altijd de LDL-C streefwaarden bereiken met de hoogst getolereerde dosis statine. Een combinatiebehandeling van statine met ezetimib en/of PCSK9-antilichaam is dan aangewezen bij zeer hoogrisicopatiënten (Cannon, 2015; Sabatine, 2017).

De SHARP-trial voldoet strikt genomen niet aan de zoekcriteria omdat de toegevoegde waarde van ezetimib bovenop een statine niet is onderzocht. Toch is dit een relevante studie omdat een lage dosis statine in combinatie met ezetimib is vergeleken met placebo in een relevante groep patiënten. In de SHARP-trial werden patiënten geïncludeerd met chronische nierschade (CNS) met of zonder dialyse waarbij de combinatie

simvastatine/ezetimib 20mg/10mg is vergeleken met placebo. Het overall resultaat was een 17% (HR 0,83, 95%CI 0,74 tot 0,94) lager risico op hart- en vaatziekten. Bij de groep patiënten met CNS (mannen kreat >150 micromol/l, vrouwen kreat >130 micromol/l) zonder dialyse werd 22% (HR 0,78, 95%CI 0,67 tot 0,91) lager risico geobserveerd en bij de dialyse patiënten 10% lager risico (HR 0,90, 95%CI 0,75 tot 1,08) waargenomen.

Combinaties van niacine en een statine verhogen HDL-C en verlagen triglyceriden beter dan een van beide geneesmiddelen alleen, maar niacine heeft als belangrijkste bijwerking het optreden van opvliegers, wat de therapietrouw kan beïnvloeden. Het klinisch voordeel van deze combinatie is bovendien niet aangetoond (Boden, 2011).

Fibraten, in het bijzonder fenofibraat, kan nuttig zijn, niet alleen om hoge triglycerideconcentraties te verlagen en een laag HDL-C te verhogen, maar ook om LDL-C verder te verlagen in combinatie met een statine. Er is beperkt bewijs voor deze combinatie voor het verminderen van het aantal hart- en vaatziekten bij een subgroep van patiënten met diabetes mellitus type 2 met verhoogde triglyceriden en een laag HDL-cholesterol (FIELD- en ACCORD-trials) (Keech, 2007; Ginsberg, 2010). Voor fibraten is nog wel plaats in de behandeling van patiënten met specifieke erfelijke lipidenstoornissen zoals patiënten met familiaire dysbètalipoproteïnemie (zie richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn).

Combinatietherapie met ezetimib is veilig en effectief (ongeveer 9 tot 20% LDL-C-reductie), maar het additionele risicoverlagende effect is beperkt (relatieve risicoreductie 7 tot 8%). De kosten van ezetimib zijn laag, vanwege het recente patentverlies (begin 2018) en vanwege de beschikbaarheid in combinatie tabletten met statines is de belasting voor de patiënt laag.

Behandeling met PCSK9-antilichamen is de nieuwste vorm van LDL-C-verlaging, middels een subcutane injectie 1x per 2 weken, waarmee een LDL-C-reductie ongeveer 53% wordt bereikt en een relatieve risicoreductie van 15 tot 20% voor hart- en vaatziekten. De exacte kosten van PCSK9-antilichamen zijn niet bekend vanwege het prijsarrangement tussen de overheid en producenten, maar zijn naar verluid hoog. De kosten zijn voor het Zorginstituut Nederland (ZiN), aanleiding geweest om specifieke vergoedingsvoorwaarden in te stellen voor PCSK9-antilichamen middels een machtiging structuur (www.zorginstituutnederland.nl). De ervaring met PCSK9-antilichamen in de praktijk is nog gering en de veiligheid is onderzocht in trials met een beperkte mediane follow up (1 tot 2 jaar). Over lange termijn veiligheid is nog weinig bekend, maar in observationele studies met langere follow up (ongeveer 4 jaar) worden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd (Koren, 2017).

Aanbevelingen

Patiënten met hart- en vaatziekten ≤70 jaar

Start intensieve lipidenverlaging bij voorkeur met een hoge dosis statine of anders met een combinatie van een statine met ezetimib indien het LDL-C ≥1,8 mmol/l.

Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine of sterker werkende statine en/of combinatie van statine en ezetimib) indien het LDL-C na drie maanden nog steeds ≥1,8 mmol/l is.

Verder intensivering van lipidenverlagende therapie (hogere dosis statine en/of combinatie van statine en ezetimib) kan op individuele basis en in overleg met een patiënt ook worden overwogen indien, ondanks het bereiken van LDL-C <1,8 mmol/l, een patiënt gemotiveerd is en de behandeling goed verdraagt.

Behandeling met PCSK9-antilichamen, in combinatie met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie, kan worden overwogen bij patiënten met een hooggeschat recidief risico op hart- en vaatziekten (zoals patiënten met uitgebreid of progressief vaatlijden, patiënten met diabetes mellitus met een hart- en vaatziekte en patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie met een hart- en vaatziekte) die de genoemde LDL-C streefwaarden niet bereiken met optimale/maximale verdraagbare orale lipidenverlagende medicatie. Hiervoor gelden specifieke vergoedingscriteria.

Patiënten zonder eerdere hart- en vaatziekten ≤70 jaar, maar met een hoog of zeer hoog cardiovasculair risico en/of met diabetes mellitus en/of chronische nierschade

Start met een statine indien het risico op hart- en vaatziekten zeer hoog is en het LDL-C ≥2,6 mmol/l is.

Overweeg te starten met een statine indien het risico op hart- en vaatziekten hoog is en het LDL-C ≥2,6 mmol/l is.

Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine of sterker werkende statine) indien het LDL-C na drie maanden ≥2,6 mmol/l is. Indien dat niet mogelijk is, overweeg dan een combinatie van statine en ezetimib.

Intensieve(re) lipidenverlagende therapie (hoge dosis of sterker werkende statine en/of combinatie van statine en ezetimib) kan op individuele basis en in overleg met een patiënt worden overwogen indien, ondanks het bereiken van LDL-C <2,6 mmol/l, een patiënt gemotiveerd is en de behandeling goed verdraagt.

Behandeling met PCSK9-antilichamen, in combinatie met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie, kan worden overwogen bij specifieke patiëntengroepen (met name patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie) die ondanks optimale orale lipidenverlagende therapie de streefwaarden voor LDL-C niet bereiken. Hiervoor gelden specifieke vergoedingscriteria.

Literatuur

Arimura T, Miura S, Ike A, et al. Comparison of the efficacy and safety of statin and statin/ezetimibe therapy after coronary stent implantation in patients with stable angina. J Cardiol. 2012 Aug;60(2):111-8.

Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011;365:2255–2267.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387–2397.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. Lancet. 2004;364:685–696.

Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361:2005–2016.

Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2012;172:144–152.

Dagli N, Yavuzkir M, Karaca I. The effects of high dose pravastatin and low dose pravastatin and ezetimibe combination therapy on lipid, glucose metabolism and inflammation. Inflammation. 2007 Dec;30(6):230-5.

Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. PLoS One. 2012;7:e29849.

Feldman T, Koren M, Insull W Jr, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. Am J Cardiol. 2004 Jun 15;93(12):1481-6.

Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol. 2008;102(10 Suppl):1K–34K.

Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:(17):1563-74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282. Epub 2010 Mar 14. Erratum in: N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1748. PubMed PMID: 20228404; PubMed Central PMCID: PMC2879499.

Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab. 2005 Jan;7(1):88-97.

Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. Lancet. 2007;370(9600):1687-97. Epub 2007 Nov 7. PubMed PMID: 17988728.

Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RPet al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol. 2017;2(6):598-607. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747. PubMed PMID: 28291870.

Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Int Heart J. 2015 May 13;56(3):278-85.

Meaney A, Ceballos G, Asbun J, et al. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. J Clin Pharmacol. 2009 Jul;49(7):838-47.

Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, et al. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy. J Cardiol. 2012 Jul;60(1):12-7.

Nußbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(26):445-53. doi: 10.3238/arztebl.2016.0445. PubMed PMID: 7412989; PubMed Central PMCID: PMC4946327.

Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, et al. (Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia). Lijecnicki vjesnik. 2005;127:65–68.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PubMed PMID: 28304224.

Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375:735–742.

Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2. Review. PubMed PMID: 28453187.

Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Boer A, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. Int J Cardiol. 2018;253:148-154. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.080. PubMed PMID: 29306457.

Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36:1012–1022.

Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet. 2015;385:351–361.

Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1535–1545.

West AM, Anderson JD, Meyer CH, et al. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. Atherosclerosis. 2011 Sep;218(1):156-62.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
PCSK9-inhibtors							
Schmidt, 2017 (individual study characteristics deduced from Schmidt, 2017) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to May 2016* **A**: Ballantyrne, 2015 **B**: Descartes **D**: FOURIER **H**: ODYSSEY COMBO I **I**: ODYSSEY COMBO II **J**: ODESSEY FH I **K**: ODESSEY FH II **M**: ODYSSEY Long Term **N**: ODYSSEY MONO **O**: ODYSSEY OPTIONS I **P**: ODYSSEY OPTIONS II **Q**: OSLER 1/2 **R**: OSLER-1 **S**: SPIRE 1/2 <u>Study design</u>: All were RCTs <u>Setting</u>:	Inclusion criteria SR: • Parallel-group and factorial RCTs with follow-up of at least 24 weeks • Included adults 18 years of age or older, with or without a prior history of CVD • Randomised to a PCSK9 inhibitor or to placebo, statin, ezetimib of combination of these. Exclusion criteria SR: • Cluster RCTs, cross-over trails and non-randomised studies	**A**: Bococizumab **B**: Evolocumab **D**: Evolocumab **H**: Alirocumab **I**: Alirocumab **J**: Alirocumab **K**: Alirocumab **M**: Alirocumab **N**: Alirocumab **O**: Alirocumab **P**: Alirocumab **Q**: Evolocumab **R**: Evolocumab **S**: Bococizumab Background therapy: **A**: Statin therapy **B**: Standard of care (Diet only, daily atorvastatin +/- ezetimib) **D**: Statin therapy **H**: Maximal tolerated dose of statin **I**: Maximal tolerated dose of statin **J**: Maximal tolerated dose of statin and possible of other lipid-lowering therapies **K**: Maximal tolerated dose of statin and	**A**: Placebo **B**: Placebo **D**: Placebo **H**: Placebo **I**: Ezetimib **J**: Placebo **K**: Placebo **M**: Placebo **N**: Ezetimib **O**: Ezetimib **P**: Ezetimib **Q**: Standard of care **R**: Standard of care **S**: Placebo	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 24 weeks **B**: 52 weeks **D**: 157 weeks **H**: 52 weeks **I**: 104 weeks **J**: 78 weeks **K**: 52 weeks **M**: 78 weeks **N**: 24 weeks **O**: 24 weeks **P**: 24 weeks **Q**: 52/48 weeks **R**: 52 weeks **S**: 143 weeks <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** NA **B**: 134 **D**: Unclear **H**: 30 **I**: 13 **J**: 1 **K**: 2 **M**: 247 **N**: 0 **O**: 10	<u>Outcome measure-1</u> Defined as LDL *Six months – compared with placebo* Pooled effect (random effects model): mean difference -58.73% (95% CI -60.80 to -56.67) favoring PCSK9 inhibitors Heterogeneity (I^2): 88.1% *One year – compared with placebo* Pooled effect (random effects model): mean difference -52.87% (95% CI -60.03 to -45.72) favoring PCSK9 inhibitors *Six months – compared with ezetimib or statin* Pooled effect (random effects model): mean difference -54.13% (95% CI -55.95 to -52.32) favoring PCSK9 inhibitors Heterogeneity (I^2): 98.0% <u>Outcome measure-2</u> Defined as CVD	<u>Facultative</u>: Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained

	For all: outpatient care <u>Source of funding:</u> All RCTs were funded by pharmaceutical companies.	*20 studies included, of which five studies were only published as conference abstracts. These studies were excluded.* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age</u> **A**: 354 patients, 59 (SD 11) yrs **B**: 905 patients, 56 (SD 11) yrs **D**: 27564 patients, 63 (SD 9) yrs **H**: 316 patients, 63 (SD 9) yrs **I**: 720 patients, 62 (SD 9) yrs **J**: 486 patients, 52 (SD 13) yrs **K**: 249 patients, 53 (SD 17) yrs **M**:2341 patients, 63 (SD 11) yrs **N**: 103 patients, 60 (SD 5) yrs	possible of other lipid-lowering therapies **M**: Standard of care **N**: Diet **O**: 24 weeks 20 or 40 mg of baseline atorvastatin and diet **P**: 24 weeks 10 or 20 mg of baseline rosuvastatin and diet **Q**: Standard of care **R**: Standard of care **S**: Statins and/or ezetimib		**P**: 7 **Q**: 738 **R**: 169 **S**: Unclear	*Compared with placebo* Pooled effect (fixed effects model): OR 0.86 (95% CI 0.80 to 0.92) favoring PCSK9 inhibitors Heterogeneity (I^2): not reported <u>Outcome measure-3</u> Defined as mortality due to CVD Not reported <u>Outcome measure-4</u> Defined as adverse events *Compared with placebo* Pooled effect (fixed effects model): OR 1.08 (95% CI 1.04 to 1.12) favoring placebo Heterogeneity (I^2): not reported *Compared with ezetimib and statin* Pooled effect (fixed effects model): OR 1.18 (95% CI 1.05 to 1.34) favoring Ezetimib and statins Heterogeneity (I^2): not reported	versus unexplained (subgroupanalysis) S: Many participants were lost to follow-up due to antidrug antibody response

		O: 355 patients, 63 (SD 10) yrs **P**: 305 patients, 61 (SD 10) yrs **Q**: 4465 patients, 58 (SD 11) yrs **R**: 1104 patients, 56 (SD 12) yrs **S**: 27438 patients, 63 (SD 9) yrs <u>Sex</u>: **A**: 49% Male **B**: 49% Male **D**: 75% Male **H**: 66% Male **I**: 74% Male **J**: 56% Male **K**: 53% Male **M**: 62% Male **N**: 53% Male **O**: 65% Male **P**: 61% Male **Q**: 51% Male **R**: 45% Male **S**: 70% Male <u>History of CVD:</u> **A:** NA **B**: 136 (15%) **D**: 27564 (100%) **H**: 247 (78%) **I**: 649 (90%) **J**: 225 (46%)					

		K: 89 (36%) **M**: 1607 (68%) **N**: 103 (100%) **O**: 200 (56%) **P**: 177 (58%) **Q**: NA **R**: 210 (19%) **S**: 23198 (85%) <u>Participants with FH:</u> **A**: NA **B**: NA **D**: NA **H**: 0 **I**: 0 **J**: 485 (100%) **K**: 249 (100%) **M**: 415 (18%) **N**: 0 **O**: 31 (9%) **P**: 41 (13%) **Q**: NA **R**: 414 (38%) **S**: 1072 (4%)					
Ezetimib							
Nusbaumer, 2016 (individual study characteristics deduced from Nusbaumer, 2016	See the full article for all relevant information https://www-aerzteblatt-de.eur.idm.oclc.org/int/archive/article?id=180413						

) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)							

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Schmidt, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
Nuβbaumer, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).

6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, Risk of Bias table et cetera)**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp *Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular disease* or CVD or vascular disease* or vascular event* or coronary heart disease or CHD).ti,ab,kf. (2068799) 2 *Cholesterol, LDL/ or ((LDL or low-density lipoprotein) adj3 (C or cholesterol)).ti,ab,kf. (56329) 3 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (358689) 4 randomized controlled trial.pt. or random*.ti. (566848) 5 Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab.m_titl. (1) 6 (Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins).m_titl. (1) 7 AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial.m_titl. (1) 8 "Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy".m_titl. (2) 9 5 or 6 or 7 or 8 (5) 10 exp *ezetimibe/ or ezetimibe*.ti,ab,kf. or PCSK9.ti,ab,kf. or *Proprotein Convertase 9/ or *Serine Endopeptidases/ or *Proprotein Convertases/ (18736) Annotation: Vanaf 2017 volstaat *Proprotein Convertase 9/ als MESh term voor PCSK9 11 (alirocumab or evolocumab).ti,ab,kf. (438) 12 10 or 11 (18821) 13 (1 or 2) and 12 (3714) 14 limit 13 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english)) (3073) 15 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (358689) 16 14 and 15 (174) – 152 uniek 17 randomized controlled trial.pt. or random*.ti. (566848) 18 14 and 17 (572) 19 9 and 18 (5) 20 18 not 16 (555) – 458 uniek	781
Embase (Elsevier)	(('low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/exp/mj OR (((ldl OR 'low-density lipoprotein*') NEAR/3 (c OR cholesterol)):ti,ab) OR 'cardiovascular disease'/exp/mj OR 'cardiovascular disease*':ti,ab OR cvd:ti,ab OR 'vascular disease*':ti,ab OR 'vascular event*':ti,ab OR 'coronary heart disease':ti,ab OR chd:ti,ab) AND (('ezetimibe'/exp/mj OR 'proprotein convertase 9'/exp OR 'evolocumab'/exp/mj OR 'alirocumab'/exp/mj) OR (ezetimibe*:ti,ab OR pcsk9:ti,ab OR alirocumab:ti,ab OR evolocumab:ti,ab)) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim AND (2005-2017)/py NOT 'conference abstract':it) AND (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) (159) – 29 uniek AND ((random*:ti OR 'randomized controlled trial'/exp) NOT 'conference abstract':it)) (465) – 122 uniek	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Toth, 2017	Netwerk meta-analyse, gezocht tot augustus 2016
Toth, 2017	Recentere review beschikbaar
Squizzato, 2017	Recentere review beschikbaar
Soran, 2017	Intensief versus niet intensief, alleen gezocht in pubmed
Qian, 2017	Recentere review beschikbaar
Li, 2017	Recentere review beschikbaar
Khan, 2017	Recentere review beschikbaar
He, 2017	Verschillende doseringen
Eslami, 2017	Recentere review beschikbaar
AlHajri, 2017	Recentere review beschikbaar
Mueller, 2016	Recentere review beschikbaar
Cheng, 2016	Recentere review beschikbaar
Peng, 2016	Recentere review beschikbaar
Milionis, 2016	Recentere review beschikbaar
McDonagh, 2016	Recentere review beschikbaar
Lipinski, 2016	Recentere review beschikbaar
Gouni-Berthold, 2016	Recentere review beschikbaar
Araya, 2016	Geen toegang tot fultekst, deels geschreven in het Spaans
Battaggia, 2015	Recentere review beschikbaar
Descamps, 2015	Geen zoekactie uitgevoerd.
Savarese, 2015	Recentere review beschikbaar
Thomopoulos, 2015	Recentere review beschikbaar
Zhang, 2015	Recentere review beschikbaar
Navarese, 2015	Recentere review beschikbaar
Li, 2015	Recentere review beschikbaar
Gudzune, 2014	Recentere review beschikbaar
Ambegaonkar, 2014	Recentere review beschikbaar
Gudzune, 2014	Recentere review beschikbaar
Stein, 2014	Recentere review beschikbaar
Abramson, 2011	Recentere review beschikbaar
Guyton, 2011	Recentere review beschikbaar
Mikhailidis, 2011	Recentere review beschikbaar
Angelopoulos, 2009	Recentere review beschikbaar
Mikhailidis, 2007	Recentere review beschikbaar
Catapano, 2005	Recentere review beschikbaar

De tekst van deze module is intergraal overgenomen uit het in 2017 gepubliceerde addendum (kwetsbare) ouderen bij de multidisciplianire richtlijn CVRM. Het addendum is beschikbaar in de Richtlijnendatabase.

2.2.5 Dyslipidemie bij (kwetsbare) ouderen

Uitgangsvraag
Wat is de meerwaarde van de behandeling met lipidenverlagende middelen bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

Inleiding
Lipidenverlagende medicijnen zijn zowel bij patiënten met als bij patiënten zonder hart- en vaatziekten zeer effectief gebleken. Het bij een populatie van vooral middelbare leeftijd verkregen bewijs wordt breeduit, tot op richtlijnniveau geëxtrapoleerd naar ouderen. Bij ouderen is het bewijs voor de effectiviteit van lipidenverlagende medicijnen beperkt tot de jongsten en vitaalsten onder hen. Belangrijker dan morbiditeit en mortaliteit zijn voor kwetsbare ouderen de uitkomstmaten als behoud van functioneren, kwaliteit van leven, ziektevrij leven, cognitie en bijwerkingen van medicatie. Als deze uitkomstmaten niet beschikbaar zijn dan is prospectief onderzoek naar deze vragen bij kwetsbare en multimorbide ouderen dringend gewenst.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

> Wat is de effectiviteit van lipidenverlagende medicijnen bij ouderen (ouder dan 70 jaar) met of zonder hart- en vaatziekten vergeleken met een placebo of geen behandeling?

P: ouderen (ouder dan 70 jaar) met en zonder hart- en vaatziekten;
I: lipidenverlagende therapie;
C: placebo of geen behandeling;
O: hart- en vaatziekte, kwaliteit van leven, functioneren, bijwerkingen, totale mortaliteit.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte hart- en vaatziekten, kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen en totale mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerde trials en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 618 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en Risk of Bias beoordeling);
- gerandomiseerde trials van patiënten ouder dan 70 jaar, of patiënten met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of ouder of een subgroep-analyse van patiënten 70 jaar of ouder die een statine of een ander lipidenverlagend medicijn kregen vergeleken met een placebo of geen behandeling.

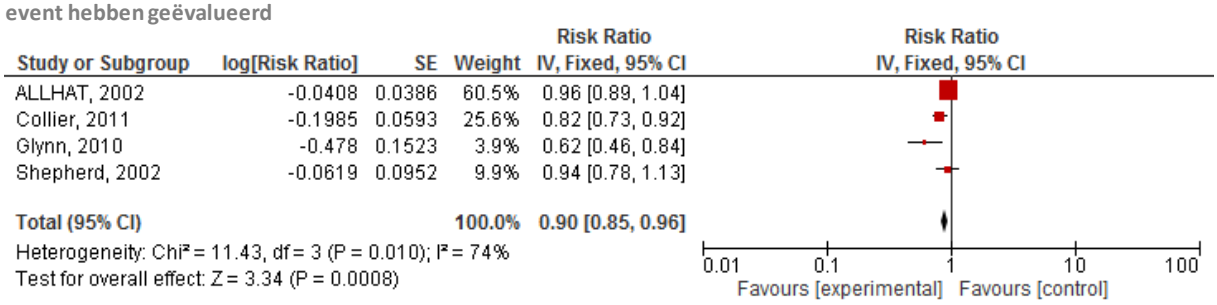
Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 40 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 37 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en drie studies definitief geselecteerd.

Resultaten
Er is één systematische review geïncludeerd die zich focuste op de effectiviteit van een statine bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. In deze review waren acht gerandomiseerde gecontroleerde trials opgenomen, waarvan vijf trials voldeden aan de gestelde PICO. Naast deze review werd er één gerandomiseerde trial (beschreven in twee artikelen) gevonden waarin patiënten met hart- en vaatziekten een statine ter secundaire preventie werd gegeven. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

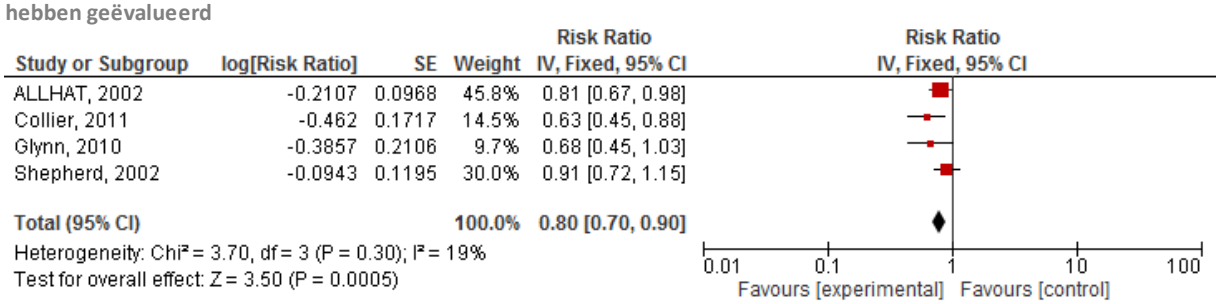
Samenvatting literatuur
Ouderen zonder hart- en vaatziekten
Beschrijving studies
In de systematische review van Teng (2015) werd de effectiviteit en veiligheid van statines vergeleken met standaardzorg of placebobehandeling. De auteurs van de review beschreven echter niet wat standaardzorg in de geïncludeerde trials betrof. De literatuur werd doorzocht tot augustus 2014, en de vijf gerandomiseerde gecontroleerde trials die ook voldeden aan het leeftijdscriterium (>70 jaar) van deze literatuursamenvatting werden hier geïncludeerd. De onderzochte interventies bestonden uit dagelijks 40 milligram pravastatine (twee studies), 10 milligram atorvastatine (één studie), 80 milligram fluvastatine XL (één studie) en 20 milligram rosuvastatine (één studie). Uitkomsten van de review waren hart- en vaatziekten, bijwerkingen, cognitief functioneren en mortaliteit. Aan de geïncludeerde studies deden 20.147 ouderen zonder hart- en vaatziekten mee, en de gemiddelde follow-up tijd van de studies varieerde tussen de 1 en 4,8 jaar. In een van de geïncludeerde studies namen alleen patiënten met diabetes deel (Colliers, 2014) en één studie (ALLHAT, 2002) was niet geblindeerd.

Resultaten
1. Hart- en vaatziekten
Vier studies geïncludeerd in Teng (2015) rapporteerden het risico op een cardiovasculair event. Het gebruik van statines verlaagde het risico op een cardiovasculair event met 10% (RR 0,90 95%BI 0,85 tot 0,96; figuur 2.20) en NNT van 133 over gemiddeld 3,5 jaar en specifiek op een hartinfarct (totaal) met 20% (RR 0,80 95%BI: 0,70 tot 0,90; figuur 2.21) en NNT van 25 over gemiddeld 3,5 jaar. Er werd echter geen risicoreductie van statines op beroertes gevonden (drie studies; RR 0,94 95%BI 0,80 tot 1,10; figuur 2.22).

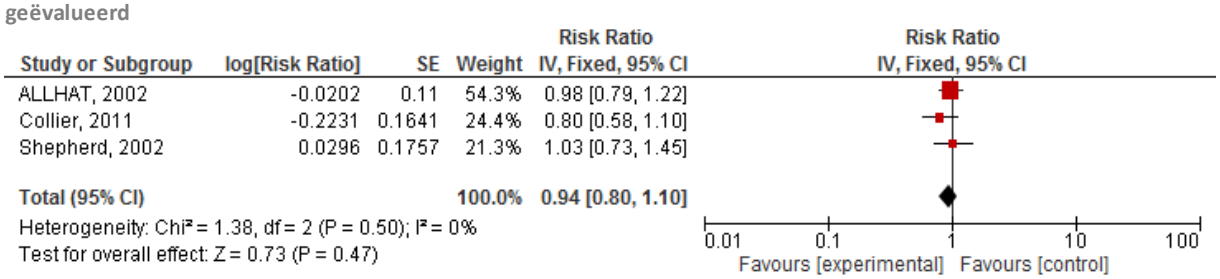
Figuur 2.20 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op een cardiovasculair event hebben geëvalueerd



Figuur 2.21 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op een hartinfarct hebben geëvalueerd



Figuur 2.22 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op een beroerte hebben geëvalueerd



2. Kwaliteit van leven

Teng (2015) rapporteerde geen data over kwaliteit van leven.

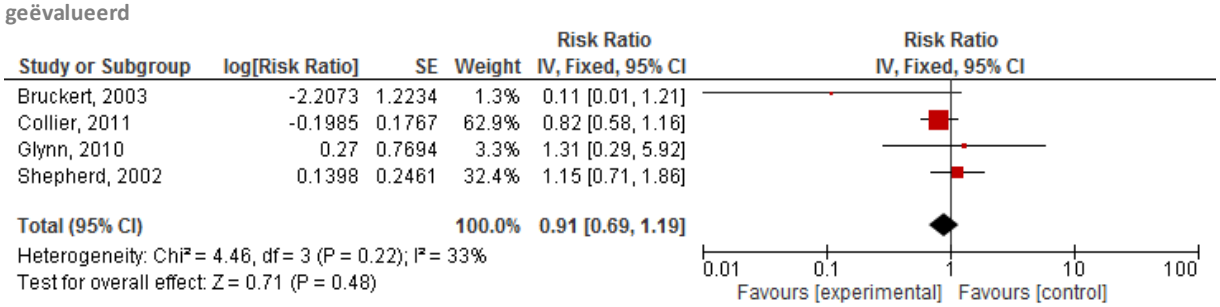
3. Functioneren, waaronder cognitie

Teng (2015) rapporteerde geen data over functioneren.

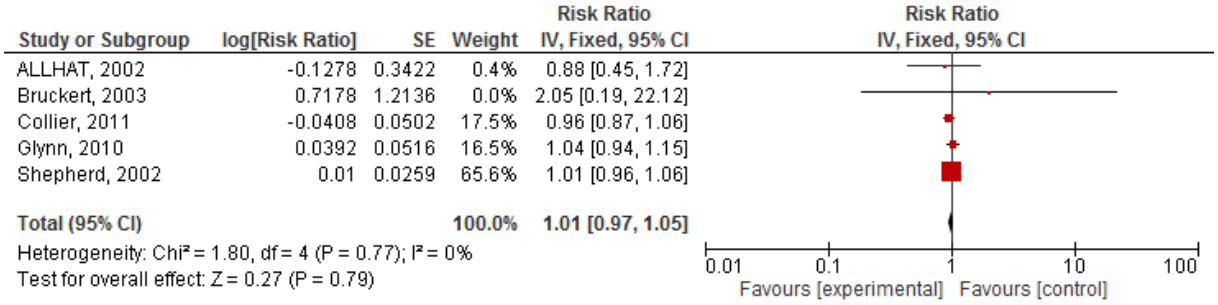
4. Bijwerkingen, waaronder spierklachten

Teng (2015) rapporteerde het risico op myalgie (vier studies), ontstaan van diabetes (twee studies), en ernstige bijwerkingen (vijf studies). De auteurs beschrijven niet welke bijwerkingen vallen onder ernstige bijwerkingen. De gepoolde resultaten op de uitkomsten myalgie en ernstige bijwerkingen zijn weergegeven in figuren 2.23 en 2.24. Het risico op myalgie en op ernstige bijwerkingen was niet significant verhoogd bij gebruik van statines (myalgie RR 0,91 95%BI: 0,69 tot 1,19; ernstige bijwerkingen RR 1,01 95%BI: 0,97 tot 1,05). In twee door Teng (2015) geïncludeerde studies was ook het risico op het ontstaan van diabetes onderzocht; beide studies vonden geen significant effect van statines (RR 0,9 95%BI: 0,64 tot 1,26 en RR 1,25, 95%BI: 0,91 tot 1,73).

Figuur 2.23 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op myalgie hebben geëvalueerd



Figuur 2.24 Meta-analyse van studies die bij ouderen het effect van statines op het risico op het serious adverse events hebben geëvalueerd



Bewijskracht van de literatuur

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat cardiovasculair event is, gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (Risk of Bias; ontbreken van blindering in de grootste trial) en aanwezige imprecisie, met drie niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat hartinfarct is, gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (Risk of Bias; ontbreken van blindering in de grootste trial), de inconsistentie en de imprecisie met drie niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat beroerte is, gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (Risk of Bias; ontbreken van blindering in de grootste trial) en de imprecisie met drie niveaus verlaagd.

Kwaliteit van leven & (cognitief) functioneren: De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven en (cognitief) functioneren kan niet worden gegradeerd vanwege het ontbreken van data.

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat myalgie is, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; subgroep analyse) en de aanwezige imprecisie, met drie niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ontstaan van diabetes is, gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; subgroep analyse), de inconsistentie en de aanwezige imprecisie, met drie niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen is, gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; subgroep analyse) met een niveau verlaagd.

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat all-cause mortaliteit is, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; subgroep analyse) met een niveau verlaagd.

Ten aanzien van de generaliseerbaarheid is alleen in de PROSPER-studie (Shepherd, 2002) bij aanvang bepaald welk niveau van algemeen en cognitief functioneren de deelnemers hadden. Zij bleken in overgrote meerderheid zeer hoog te scoren op de ADL, IADL en cognitieve tests die werden uitgevoerd. De overige studies gaven hierover geen gedetailleerde gegevens. Het is zeer aannemelijk dat een selectie van de vitaalste ouderen aan de geïncludeerde studies heeft deelgenomen; er is daarmee sprake van een lage externe validiteit.

Conclusies

Hart- en vaatziekten

Zeer laag GRADE	Het gebruik van statines verlaagt het risico op een cardiovasculair event bij ouderen zonder hart- en vaatziekten vergeleken met een placebo. *Bronnen (Teng, 2015)*

Zeer laag GRADE	Vergeleken met een placebo zorgt het gebruik van statines voor een lager risico op een hartinfarct bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Teng, 2015)*

Zeer laag GRADE	Het gebruik van statines heeft geen effect op het risico op een beroerte vergeleken met placebo bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Teng, 2015)*

Kwaliteit van leven & (cognitief) functioneren

- **GRADE**	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van statine ten opzichte van placebo op kwaliteit van leven en (cognitief) functioneren bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Teng, 2015)*

Bijwerkingen

Zeer laag GRADE	Vergeleken met een placebo geeft het gebruik van statines geen hoger risico op myalgie bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Teng, 2015)*

Zeer laag GRADE	Vergeleken met een placebo geeft het gebruik van statines geen hoger risico op het ontstaan van diabetes bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Teng, 2015)*

Matig GRADE	Vergeleken met een placebo geeft het gebruik van statines geen hoger risico op het ontstaan van ernstige bijwerkingen bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Teng, 2015)*

Mortaliteit

Matig GRADE	Vergeleken met een placebo heeft het gebruik van statines geen effect op all-cause mortaliteit bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. *Bronnen (Teng, 2015)*

Ouderen met hart- en vaatziekten

Beschrijving van studies

Shepherd (2002) en Trompet (2010) beschrijven dezelfde gerandomiseerde gecontroleerde studie. Van alle deelnemers (n=5804) hadden 2565 ouderen (70 tot 82 jaar) een vasculaire aandoening in de anamnese. Deelnemers aan de studie kregen of 40 milligram pravastatine per dag of een placebo, en werden gemiddeld ongeveer 3,5 jaar gevolgd. Uitkomstmaten in deze studie waren cognitief functioneren met behulp van de Mini Mental State Examination bepaald en de uitkomsten gedefinieerd als het totaal van het aantal overlijden door coronaire hartziekten, niet fatale hartinfarcten en fatale en niet-fatale beroerten.

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

Shepherd (2002) rapporteerde dat dagelijks 40 milligram pravastatine het risico op overlijden als het gevolg van coronaire hartziekten, een niet-fatale myocardiaal infarct en fatale of niet-fatale beroerte met 22% verlaagd is (HR 0,78 95%BI: 0,66 tot 0,93 en NNT van 24 over 3,2 jaar).

2. Kwaliteit van leven

Shepherd (2002) en Trompet (2010) rapporteerden geen data over kwaliteit van leven.

3. Functioneren, waaronder cognitie

Er werd in één studie verslag gedaan van het effect van statinegebruik op cognitief functioneren. Trompet (2010) rapporteerde dat de dagelijkse 40 milligram pravastatine geen significant effect had op cognitief functioneren (gemeten werd: "attention, gemiddeld verschil=0,36 95%BI: -0,02 tot 0,74; processing speed, gemiddeld verschil=-0,02 95%BI: -0,08 tot 0,09; immediate recall en gemiddeld verschil=0,002 95%BI: -0,03 tot 0,04; delayed recall gemiddeld verschil=0,04 95%BI: -0,01 tot 0,09").

4. Bijwerkingen, waaronder spierklachten

Shepherd (2002) en Trompet (2010) maakten bij de rapportage van de bijwerkingen geen onderscheid tussen ouderen zonder of met hart- en vaatziekten. Als gevolg hiervan kan er geen conclusie worden getrokken over de bijwerkingen van dagelijks 40 milligram pravastatine.

5. Totale mortaliteit

Shepherd (2002) en Trompet (2010) maakten bij de rapportage van mortaliteit geen onderscheid tussen ouderen zonder of met hart- en vaatziekten. Als gevolg hiervan kan er geen conclusie worden getrokken over het effect van dagelijks 40 milligram pravastatine op totale mortaliteit.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, bijwerkingen en all-cause mortaliteit kan niet worden gegradeerd vanwege het ontbreken van data.

Hart- en vaatziekten & (cognitief) functioneren: De bewijskracht voor de uitkomstmaten functioneren, met name cognitief functioneren, en hart- en vaatziekten wordt niet verlaagd.

Ten aanzien van de generaliseerbaarheid is in de PROSPER-studie (Shepherd, 2002; Trompet, 2010) bij aanvang bepaald welk niveau van algemeen en cognitief functioneren de deelnemers hadden. Zij bleken in overgrote meerderheid zeer hoog te scoren op de ADL, IADL en cognitieve tests die werden uitgevoerd. Er werd hierbij geen onderscheid gemaakt tussen deelnemers met en zonder cardiovasculaire ziekten in de voorgeschiedenis. De gemiddelde uitkomsten van de (I)ADL tests lagen echter zo dicht bij het maximum dat aannemelijk is dat beide groepen vrijwel volledig bestonden uit volledig zelfstandig functionerende ouderen. Er is daarmee sprake van een lage externe validiteit.

Conclusies

Hart- en vaatziekten

Hoog GRADE	Vergeleken met een placebo verlaagt dagelijks 40 mg pravastatine het risico op overlijden als gevolg van coronaire hartziekten, een niet-fatale myocardiaal infarct en fatale of niet-fatale beroerte bij ouderen met hart- en vaatziekten. *Bronnen (Shepherd, 2002)*

Cognitief functioneren

Hoog GRADE	Vergeleken met een placebo heeft dagelijks 40 mg pravastatine geen effect op cognitief functioneren bij ouderen met hart- en vaatziekten. *Bronnen (Trompet, 2010)*

Kwaliteit van leven, bijwerkingen & totale mortaliteit

- GRADE	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van dagelijks 40mg pravastatine vergeleken met placebo op kwaliteit van leven, bijwerkingen en totale mortaliteit bij ouderen met hart- en vaatziekten. *Bronnen (Shepherd, 2002; Trompet, 2010)*

Overwegingen

Veiligheid

Bij het gebruik van een lipidenverlagend medicament door zowel ouderen met als zonder hart- en vaatziekten geldt dat de omvang van het risico op bijwerkingen in de dagelijkse klinisch praktijk niet is in te schatten. Het ontbreken van relevante myopathie in de hiervoor besproken en andere studies met statines is niet te extrapoleren naar de dagelijkse praktijk: in vooral door de farmaceutische industrie gesponsorde studies zijn veelal deelnemers opgenomen die vitaler zijn en minder comorbiditeit en comedicatie hebben dan de oudere patiënten die inmiddels in groten getale met statines behandeld worden. Post-marketing surveillance geeft evenmin een betrouwbare indicatie van de incidentie van myopathie omdat deze vaak mild is en deels oude patiënten treft die al mobiliteitsstoornissen ervaren. Milde myopathie kan daarentegen wel degelijk leiden tot een relevante reductie van mobiliteit die daarmee theoretisch zelfs het nagestreefde preventieve effect teniet kan doen. Lareb meldt dat er regelmatig meldingen van ernstige spierklachten bij zowel ouderen als jongeren worden gedaan. Over de uiterste consequenties van mogelijk mobiliteitsverlies door statinegebruik, vallen en functionele achteruitgang, is niets bekend.

Tenslotte geeft het voorschrijven van een lipidenverlagend medicament aan ouderen met polyfarmacie een verhoogd risico op het ontstaan van interacties. Met name simvastatine en atorvastatine zijn door hun afhankelijkheid van het cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisme gevoelig voor interacties met CYP3A4-remmers zoals een aantal calciumantagonisten, “azolen” en macroliden. Op theoretische gronden lijkt pravastatine een gunstiger interactieprofiel te hebben dan simvastatine en atorvastatine.

Patiëntenperspectief

In de media wordt al jaren aandacht besteed aan het belang van een laag cholesterol. Daarnaast worden cholesterolmetingen gevraagd door levensverzekeraars en ook gratis op (ouderen)beurzen als gezondheidsbevorderend middel aangeboden. Al deze aandacht leidt ertoe dat ook oudere patiënten hun artsen vragen om meting van hun cholesterol en belang hechten aan het bereiken van lage waarden. Media noch verzekeraars schenken aandacht aan de onzekerheden die verbonden zijn aan de behandeling van ouderen met lipidenverlagend medicatie.

Tenslotte blijkt bij statinegebruikers van middelbare leeftijd dat de lange termijn therapietrouw zeer laag is. Het is onbekend of dit samenhangt met bijwerkingen of met andere factoren. Ook is onbekend of dit voor ouderen ook geldt; dit is, buiten ouderen afhankelijk van geïnstitutionaliseerde zorg echter wel waarschijnlijk.

Professioneel perspectief

In de huidige richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement vormt hoge leeftijd een van de belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten. Het hieruit voorkomend advies om laagdrempelig bij ouderen met en zonder hart- en vaatziekten met lipidenverlagend medicatie toe te passen komt met name voort uit geëxtrapoleerde onderzoeksresultaten. In deze onderzoeken waren ouderen slecht vertegenwoordigd, de geïncludeerde ouderen waren zeer vitaal en kwetsbare ouderen waren vrijwel volledig uitgesloten van deelname. Bovendien zijn de voor ouderen relevante uitkomstmaten (I)ADL-functioneren en kwaliteit van leven in geen van de beschreven onderzoeken meegenomen.

Hoewel het bewijs waarop de richtlijn-aanbevelingen met betrekking tot het behandelen van kwetsbare ouderen met lipidenverlagende medicatie gebaseerd zijn afwezig is, hebben de zorgverzekeraars het voorschrijven van lipidenverlagende medicatie aan iedereen die aan de richtlijn-karakteristieken voldoet tot norm en kwaliteitsindicator verheven. Een klein deel van de eerstelijns praktijkfinanciering kan zelfs afhankelijk zijn van het percentage patiënten dat statines krijgt voorgeschreven. Deze vorm van financiering stimuleert vanwege de hoge prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren bij kwetsbare ouderen het voorschrijven van lipidenverlagende medicatie in de doelgroep waar de onderbouwing van de meerwaarde bij kwetsbare ouderen zonder hart- en vaatziekten afwezig is en bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten zwak is.

Indien bij ouderen met hart- en vaatziekten de keuze wordt gemaakt om een lipidenverlagend medicament voor te schrijven moet daarbij in overweging worden genomen of de zogenaamde time-to-benefit binnen de levensverwachting van de patiënt valt. In de PROSPER-studie werd gemiddeld na ruim drie jaar statine-gebruik een significant cardiovasculair morbiditeits- en mortaliteitsvoordeel gezien met een NNT van 25. In diverse andere studies met jongere deelnemers werd een kortere time-to-benefit gevonden. Een gemiddelde 85-jarige man had in 2012 volgens het CBS een resterende levensverwachting van 5,6 jaar. De 85-jarige met hart- en vaatziekten waarbij een statine overwogen wordt, voldoet waarschijnlijk niet aan deze levensverwachting; deze zal vooral bepaald worden door de ernst van de comorbiditeit en het actuele niveau van functioneren. Derhalve is individuele inschatting van het absoluut risico op hart- en vaatziekte bij een (kwetsbare) oudere van groot belang, evenals een individuele inschatting van het te verwachten behandeleffect van lipiden-verlaging. Bij risicocommunicatie en shared decision making met de patiënt kan het gebruik van een algoritme waarmee het 5- of 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten bij ouderen kan worden geschat, toegevoegde waarde hebben (Stam-Slob, 2016). Binnen deze doelgroep is het NNH onbekend.

Omdat in geen van de genoemde studies een biochemisch behandeldoel, bijvoorbeeld in de vorm van een streef-LDL, werd gehanteerd, ziet de werkgroep geen meerwaarde in het definiëren of nastreven van zo'n streefwaarde bij kwetsbare ouderen. Dosiswijziging of toevoeging van een lipidenverlagend medicament bij kwetsbare ouderen zal vooral gedreven zijn door de aan- of afwezigheid van bijwerkingen.

Een buiten de zoekcriteria vallend onderzoek toonde dat bij personen >75 jaar het toevoegen van ezetimib aan simvastatine het risico op hart- en vaatziekten met 20% verlaagt (HR 0,80; 95%BI 0,70 tot 0,90). Bij personen <75 jaar was er geen effect (HR 0,97; 95%BI 0,92 tot 1,03) (Canon, 2015).

De veiligheid van het stoppen van lipidenverlagende medicatie is nog niet in de hierboven beschreven doelgroepen onderzocht.

Kosten
De kosten van behandeling met statines zijn door het verlopen van de meeste patenten inmiddels zeer laag: de goedkoopste vorm van simvastatine kost €0,025 per dag, pravastatine kost €0,035 per dag.

Kosteneffectiviteit
Er is geen kosten-effectiviteitsonderzoek met kwetsbare ouderen beschikbaar. Los van dit feit kan ook bij een lage medicijnprijs de kosteneffectiviteit van een behandeling niet aangetoond worden als de effectiviteit niet onomstotelijk is vastgesteld.

Aanbeveling

Vitale ouderen

Starten van lipidenverlagende medicatie

Overweeg het geven van lipidenverlagende medicatie aan vitale ouderen zonder hart- en vaatziekten alleen bij een hoog geschat risico op een vasculair event, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van ernstige risicofactoren (zoals diabetes of een zeer hoog cholesterol (TC >8 mmol/L), een zeer hoge bloeddruk (≥180/110 mmHg), en een voldoende hoog geschat resterende levensverwachting. Streef naar een LDL-c <2,6 mmol/l.

Starten van lipidenverlagende medicatie

Geef lipidenverlagende medicatie aan vitale ouderen met hart- en vaatziekten en streef naar een LDL-c <2,6 mmol/l. Evalueer de eventuele bijwerkingen nauwgezet. Switch naar een andere statine of verlaag de statinedosering en overweeg ezetimib toe te voegen bij het vermoeden van het ontstaan van bijwerkingen.

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

Stop alleen met lipidenverlagende medicatie bij onoverkomelijke bijwerkingen bij vitale ouderen met hart- en vaatziekten.

Kwetsbare ouderen

Starten van lipidenverlagende medicatie

Start niet met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder hart- en vaatziekten.

Starten van lipidenverlagende medicatie

Overweeg het geven van lipidenverlagende medicatie aan kwetsbare ouderen na een (recent) vasculair event en met een voldoende hoog geschat resterende levensverwachting. Evalueer het optreden van bijwerking nauwgezet en waak voor myopathie, behoud van functie en kwaliteit van leven.

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

Stop met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder hart- en vaatziekten.

Stoppen van lipidenverlagende medicatie

Overweeg te stoppen met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten, met name bij het optreden van een mogelijke bijwerking of bij een geringe geschatte resterende levensverwachting.

Literatuur

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288(23):2998-3007. PubMed PMID: 12479764.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.

Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Impact of atorvastatin among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm. J Hypertens. 2011;29(3):592-9. doi: 0.1097/HJH.0b013e328342c8f7. PubMed PMID: 21297502.

Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. J Neurol. 2010;257(1):85-90. doi:10.1007/s00415-009-5271-7. PubMed PMID: 19653027.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.Lancet. 2002;360(9346):1623-30. PubMed PMID: 12457784.

Stam-Slob MC, Visseren FL, Wouter Jukema J, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. Clin Res Cardiol. 2016. (Epub ahead of print) PMID: 27554244

Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs Aging. 2015;32(8):649-61. doi: 10.1007/s40266-015-0290-9. Review. PubMed PMID: 26245770.

Evidence-tabellen

Ouderen zonder hart- en vaatziekten

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/ control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Elderly without cardiovascular diseases							
Teng, 2015	SR and meta-analyses of RCT's and subgroups of RCTs *Literature search up to August 2014* **A**: ALLHAT, 2002 **B**: Collier, 2011 **C**: Bruckert, 2003 **D**: Glynn, 2010 **E**: Stephard, 2002 Study design: RCT Setting and Country: **A**: US, Puerto Rico, US Virgin Islands and Canada	Inclusion criteria SR: • Trials in Human and published in English • Participants ≥65 years. If participants <65 years, inclusion when stratified results for patients >65 years were reported. • Participants without established cardiovascular disease • Comparison between statin and usual care/placebo	**A**: Pravastatin, 40 mg/day **B**: Atorvastatin, 10mg/day **C**: Fluvastatin XL, 80 mg/day **D**: Rosuvastatin, 20 mg/day **E**: Pravastatin, 40 mg/day	**A**: placebo or usual care **B**: placebo or usual care **C**: placebo or usual care **D**: placebo or usual care **E**: placebo or usual care	End-point of follow-up: Mean follow-up: **A**: 4.8 years **B**: 3.3 years **C**: 1 years **D**: 1.9 years **E**: 3.2 years For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) **A:** Not reported (low Risk of Bias) **B**: Not reported (low Risk of Bias) **C**: Not reported (low Risk of Bias) **D**: Not reported (low Risk of Bias) **E**: Not reported (low Risk of Bias)	1. Quality of life Not reported 2. Cognitive function Not reported 3. Adverse events Defined as myalgia **A**: Not reported **B**: RR 0.82 (95%CI: 0.58;1.15) **C**: RR 0.11 (95%CI: 0.01;2.12) **D**: RR 1.31 (95%CI: 0.29;5.83) **E**: RR 1.15 (95%CI: 0.71;1.84) Defined as new onset diabetes **A**: Not reported **B**: RR 0.9 (95%CI: 0.64;1.26) **C**: Not reported **D**: RR 1.25 (95%CI: 0.91;1.73) **E**: Not reported	Neil, 2006, Collins, 2003, Nakaya, 2011 were excluded because the age of the study sample was <70 years. Of the original 8 RCTs included, 2 focussed on elderly, six trials comprised subgroups. Teng, 2015 judged the overall quality of evidence (8 RCTs) as moderate. A was open labelled, B, C, D and E were sponsored by the industry.

	B: UK, Sweden, Norway, Denmark, Finland, Ireland **C**: France, Italy, Spain, Belgium and Israel **D**: North America, South America, Europe and Africa **E**: Scotland, Ireland and The Netherlands Source of funding: Systematic review:____Not sponsored **A**: not sponsored by industry **B**: Sponsored by industry **C**: Sponsored by industry **D**: Sponsored by industry **E**: Sponsored by industry	• Outcomes included major adverse cardiovascular events, all-cause mortality, elevation in hepatic transaminases, elevation in creatine kinase, myalgia, myopathy, rhabdomyolysis, serious adverse events, tolerability, incidence of new-onset diabetes and/or cognitive impairment. Exclusion criteria SR: • None. *8 studies included, of which 5 had a study sample*				Defined as serious adverse events **A**: RR 0.88 (95%CI: 0.45;1.73) **B**: RR 0.96 (95%CI: 0.87;1.06) **C**: RR 2.05 (95%CI: 0.19;22.54) **D**: RR 1.04 (95%CI: 0.94;1.15) **E**: RR 1.01 (95%CI: 0.96;1.06) 4. Mortality Defined as all-cause mortality **A**: RR 1.01 (95%CI: 0.91;1.13) **B**: RR 0.97 (95%CI: 0.77;1.22) **C**: RR 1.02 (95%CI: 0.06; 16.35) **D**: 0.79 (95%CI: 0.62;1.02) **E**: 0.98 (95%CI: 0.88;1.04) 5. CVD events Defined as major adverse cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, cardiac sudden death, angina) **A**: RR 0.96 (95%CI: 0.89;1.05) **B**: RR 0.82 (95%CI: 0.73;0.93) **C**: Not reported	

		with a age >70 years <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age</u> **A**: 5809 patients, 72 yrs **B**: 4445 patients, 71 yrs **C**: 1229 patients, 75.5 yrs **D:** 5695 patients, 74 yrs **E:** 3239 patients, 75 yrs <u>*Sex:*</u> **A**: 52.2% Male **B**: 81.4% Male **C**: 25.1% Male **D:** 48.4% Male **E:** 41.5% Male *Diabetes:* **A**: 38.3% **B**: 100% **C**: 7% **D:** 0% **E:** 12.2% *Hypertension* **A**: 100%				**D**: 0.62 (95%CI: 0.46;0.82) **E**: 0.94 (95%CI: 0.78;1.14) Defined as myocardial infarction **A**: RR 0.81 (95%CI: 0.67;0.99) **B**: RR 0.63 (95%CI: 0.45;0.89) **C**: Not reported **D**: 0.68 (95%CI: 0.45;1.02) **E**: 0.91 (95%CI: 0.72;1.14) Defined as stroke **A**: RR 0.98 (95%CI: 0.79;1.20) **B**: RR 0.80 (95%CI: 0.58;1.11) **C**: Not reported **D**: Not reported **E**: 1.03 (95%CI: 0.73;1.45)	

		B: 26.7% **C**: 55.9% **D:** 65.6% **E:** 71.6% Groups comparable at baseline? Unclear					

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, Risk of Bias table etc.)**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Teng, 2015	Yes	No	No	No, some of the data could not be retrieved	Not appliciable	Yes	Yes	No	yes

Ouderen met hart- en vaatziekten

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison/ control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Elderly with cardiovascular diseases							
Shepherd, 2002 Trompet, 2010	Type of study: RCT Setting: multicenter Country: Scotland, Ireland and The Netherlands Source of funding: Industry sponsored	Inclusion criteria: • Aged between 70-82 years • Pre-existing vascular disease or raised risk of such disease because of smoking, hypertention, or diabetes • Total plasma cholesterol between 4.0-9.0 mmol/L • Triglyceride concentratie <6.0 mmol/L • Usage of >75% and <120% of placebo medication during 4-week single-blind placebo lead-in period. Exclusion criteria: • Poor cognitive function (mini	Pravastatin 40mg/day	Placebo	Length of follow-up: Shepherd, 2002: 3.2 years (range 2.8 to 4.0 years) Trompet, 2010: mean 42 months (range 36 to 48 months) Loss-to-follow-up: Not specified for patients with previous vascular disease. Incomplete outcome data: Likely all patients analysed.	1. Quality of life Not reported 2. Cognitive function Determined using the Mini-Mental State Examination (MMSE). Analyses were adjusted for age, educational status, country and when appropriate for sex and version of the test. Four tests were included: 1. Attention (Executive functioning, Stroop-Colour-Word-test) Est 0.36 (95%CI=-0.02;0.74) 2. Processing Speed (Executive functioning, Letter-Digit Coding Test) Est -0.02 (95%CI=-0.08;0.09) 3. Immediate recal (Memory, 15-Picture Learning test) Est 0.002 (95%CI=-0.03;0.04)	408 patients of the entire cohort (primary and secondary prevention), 277 control patients and 131 patients from the intervention group used non-study statin therapy. Here, we report only the results of the subgroup analyses that included patients with stable angina, intermittend claudication, stroke, transient ischeamic attack, myocardial infarction, arterial surgery or amputation for vascular disease more than 6 months before study entry.

		mental state examination score <24) N total at baseline: Intervention: 1306 Control:1259 Important prognostic factors: Data only reported for the complete cohort (primary and secondary prevention combined) Groups comparable at baseline? Unknown				4. Delayed recal (Memory, 15-Picture Learning test) Est 0.04 (95%CI=-0.01;0.09) 3. Adverse events Not reported separately for subgroup of patients with previous vascular disease. 4. Mortality (all-cause and CVD) Not reported separately for subgroup of patients with previous vascular disease. 5. CVD events Defined as definite or suspect death from coronary heart disease, non-fatal myocardial infarction, and fatal or non-fatal stroke I: 227 (17,4%) C: 273 (21.7%) HR 0.78 (95%CI=0.66;0.93)	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?[5] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6] (unlikely/likely/unclear)
Shepherd, 2002 Trompet, 2015	"Sequence was generated with a computerised pseudorandom number generator and consisted of balanced blocks of size four"	Unlikely	Unlikely	unlikely	unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the Risk of Bias is unclear**

6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the Risk of Bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Review filter	
Thai, 2016	Focus op medicatie interacties
Lowe, 2015	Geen kwaliteitsbeoordeling; alleen gezocht in Medline; studies al in bovenstaande reviews
Iwere, 2015	Meerdere trials geïncludeerd met een populatie jonger dan 70 jaar. Trials met >70 zijn reeds geïncludeerd in Savarese, 2013
Zoungas, 2014	Narratieve review
Savaraese, 2014	Erratum
Savarese, 2013	Recentere systematische review beschikbaar
Fulcher, 2013	Congres abstract
Chen, 2012	Patiënten met diabetes
Weatherley, 2011	Risicoschatting op basis van bestaande predictiemodellen
Mills, 2011	Intensivering van statine dosering
Kolovou, 2011	Narratieve review
Biffi, 2011	Alleen beroerte als uitkomst, geen RCTs geïncludeerd
Biffi, 2011	Merendeel observationele studies geïncludeerd
Berthold, 2011	Narratieve review
Lakhan, 2010	Merendeel observationele studies; onduidelijk leeftijd van patienten
Brugts, 2009	Merendeel RCTs patiënten jonger dan 70 jaar
Walker, 2008	Narratieve review
Afilalo, 2008	Patiënten jonger dan 70 jaar
Bonovas, 2007	Studie met 70-plussers reeds geincludeerd in Teng, 2015
Raffel, 2006	Narratieve review
Law, 2006	Alleen gezocht in Medline
Hey-Hadavi, 2006	Betreft de associatie tussen verschillende doseringen van atorvastatine
Dornbrook-Lavender, 2003	Geen zoekstrategie weergegeven; geen in- en exclusie gegevens; gemiddelde leeftijd niet weergegeven, veel waarschijnlijk onder de 70 gemiddeld. Sommige studies wel al geïncludeerd in recentere SRs
Birch, 2002	Alleen gezocht in Medline; Voldoet niet aan leeftijdscriterium
Mellies, 1993	1 onderzochte statine: pravastatin en relatief oud
RCT-filter	
Wu, 2015	Cohortstudie
Wilmot, 2015	Narratieve review
Schwartz, 2015	Narratieve review
Pilotto, 2015	Patiënten met DM; associatie tussen effectiviteit van statine en voorspelde mortaliteit risico
Pedro-botet, 2015	Narratieve review
Hamilton-Craig, 2015	Narratieve review
Sigurdsson, 2014	Editorial
Savarese, 2014	Editorial
Reiner, 2014	Narratieve review
Fontana, 2014	Verdeling van medicatie disutility
Drewes, 2014	PROSPER-trial analysis, gestratificeerd bij homocysteine niveaus
Stender, 2013	Geen vergelijkende groep
Stender, 2013	Vergelijking tussen twee statines in verschillende doseringen; geen placebo gegeven
Rizzo, 2013	Narratieve review
Lloyd, 2013	Studie (PROSPER) reeds geïncludeerd
Bhardwaj, 2013	Narratieve review
Sicras-Mainar, 2012	Cohortstudie
Schiattarellla, 2012	Narratieve review
Chokshi, 2012	Voorspellers voor het gebruik van een statine
Shao, 2011	Narratieve review
Szadkowska, 2010	Narratieve review
Gransbo, 2010	Cohortstudie
Fricker, 2009	Editorial
Shepherd, 2004	Editorial; beschrijving van een andere studie

Yaffe, 2002	Cohortstudie
Jackevicius, 2002	Cohortstudie
Houx, 2002	Baseline gegevens van reeds geïncludeerde studie (PROSPER)
Benner, 2002	Cohort studie
Ito, 2001	Vergelijking tussen verschillende doseringen
Chikamori, 2000	Observationele studie
Campeau, 1999	Geen relevante uitkomsten gerapporteerd
Miettinen, 1997	Patiënten waren maximaal 70 jaar oud
Lansberg, 1995	Geen vergelijking
Santinga, 1994	Geen relevante uitkomsten gerapporteerd
LaRosa, 1994	Geen relevante uitkomsten gerapporteerd

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – maart 2016	Dyslipidemias/ or Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ or exp Simvastatin/ or exp Pravastatin/ or exp Rosuvastatin Calcium/ or exp Lovastatin/ or exp Atorvastatin Calcium/ or statin*.ti OR simvastatin*.ab,ti OR pravastatin*.ab,ti OR rosuvastatin*.ab,ti OR lovastatin*.ab,ti OR fluvastatin*.ab,ti OR cerivastatin*.ab,ti OR pitavastatin*.ab,ti OR atorvastatin*.ab,ti AND exp *Aged/ or aged.ti. or exp *Frail Elderly/ or *"Aged, 80 and over"/ or exp *Aging/ or exp *Geriatric Assessment/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian or octogenarian or nonagenarian or centenarian or 'old people' or eldest or oldest).ti limit to (dutch or english or german) *Gebruikte filters:* Systematische reviews: (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) RCTs: (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) Observationeel: Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) = 412	618
Embase (Elsevier)	'statin (protein)'/exp/mj OR statin*:ti OR simvastatin*:ab,ti OR pravastatin*:ab,ti OR rosuvastatin*:ab,ti OR lovastatin*:ab,ti OR fluvastatin*:ab,ti OR cerivastatin*:ab,ti OR pitavastatin*:ab,ti OR atorvastatin*:ab,ti OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj AND ((dutch)/lim OR (english)/lim OR (german)/lim) AND (embase)/lim AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it AND ('aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ti OR geriatric:ti OR 'community dwelling':ti OR frail*:ti OR ageing:ti OR aging:ti OR septuagenarian:ti OR octogenarian:ti OR nonagenarian:ti OR centenarian:ti OR 'old people':ti OR eldest:ti OR oldest:ti) OR	

	'statin (protein)'/exp/mj OR statin*:ti OR simvastatin*:ab,ti OR pravastatin*:ab,ti OR rosuvastatin*:ab,ti OR lovastatin*:ab,ti OR fluvastatin*:ab,ti OR cerivastatin*:ab,ti OR pitavastatin*:ab,ti OR atorvastatin*:ab,ti OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj AND ((dutch)/lim OR (english)/lim OR (german)/lim) AND (embase)/lim AND ('aged'/exp OR 'geriatric assessment'/exp OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian:ab,ti OR octogenarian:ab,ti OR nonagenarian:ab,ti OR centenarian:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,ti OR oldest:ab,ti) AND ((systematic NEAR/2 review*):ti OR 'meta analysis':ti OR cochrane:ta) OR 'statin (protein)'/exp/mj OR statin*:ti OR simvastatin*:ab,ti OR pravastatin*:ab,ti OR rosuvastatin*:ab,ti OR lovastatin*:ab,ti OR fluvastatin*:ab,ti OR cerivastatin*:ab,ti OR pitavastatin*:ab,ti OR atorvastatin*:ab,ti OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp/mj AND ((dutch)/lim OR (english)/lim OR (german)/lim) AND (embase)/lim AND ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR (case:ab,ti AND (control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND (up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR (epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) AND ('aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ti OR geriatric:ti OR 'community dwelling':ti OR frail*:ti OR ageing:ti OR aging:ti OR septuagenarian:ti OR octogenarian:ti OR nonagenarian:ti OR centenarian:ti OR 'old people':ti OR eldest:ti OR oldest:ti) = 403	

2.3 Bloeddruk

2.3.1 Bloeddrukmeting

Uitgangsvraag

Op welke manier kan de bloeddruk het beste gemeten worden?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvraag:

- Hoe verhouden gemeten bloeddrukken zich tot elkaar wanneer gemeten met verschillende bloeddrukmeetmethoden (spreekkamermetingen, 24-uurs bloeddrukmetingen, geprotocolleerde thuismetingen of 30-minuten bloeddrukmetingen)?

Inleiding

De belangrijkste indicaties voor het meten van de bloeddruk zijn het schatten van het risico op hart- en vaatziekten en het bepalen of streefwaarden al dan niet behaald zijn. De spreekkamerbloeddrukmeting is lange tijd de meeste gebruikte meetmethode geweest. In de praktijk wordt de bloeddruk in de spreekkamer echter vaak niet goed gemeten (onvoldoende rust, geen herhaalde metingen, et cetera). Dit kan mede een oorzaak zijn van witte-jas-hypertensie met mogelijk overdiagnostiek en onnodige behandeling als gevolg.

In de praktijk kunnen verschillende soorten bloeddrukmeetmethode toegepast worden. Zo zijn er onder andere de 24-uurs ambulant bloeddrukmeting (ABPM) en de geprotocolleerde thuismeting (HBPM) (zie tabel 2.25). Ook is er recent veel aandacht voor de dertigminuten-bloeddrukmeting in de huisartsenpraktijk of het ziekenhuis.

Tabel 2.25 Overzicht van verschillende bloeddrukmeetmethoden

Praktijkmetingen	
OBPM	Spreekkamerbloeddrukmeting
AOBP	Elektronische bloeddrukmeting (niet gesuperviseerd)
Non AOBP	Handmatige bloeddrukmeting
BP30	Automatische bloeddrukmeting gedurende 30 minuten
Ambulante metingen	
ABPM	24-uurs bloeddrukmeting
HBPM	Geprotocolleerde thuismeting

Praktijkmetingen

Een spreekkamerbloeddrukmeting (OBPM) is een bloeddrukmeting door een gezondheidszorgmedewerker. Dit kan zowel handmatig of elektronisch zijn. Een elektronische bloeddrukmeting (AOBP) is een bloeddrukmeting, waarbij de eerste meting wordt gedaan door een gezondheidszorgmedewerker. Daarna wordt de patiënt alleen gelaten en volgen er meerdere metingen met een interval van 1 tot 2 minuten (ofwel 'unattended' meting).

De automatische bloeddrukmeting gedurende 30 minuten is een specifiek soort AOBP, waarbij de patiënt in een rustige ruimte zit en er met een interval van 5 minuten 30 minuten lang de bloeddruk wordt gemeten (in totaal 6 metingen).

Ambulante metingen
Bij de 24-uurs bloeddrukmeting (ABPM) krijgt de patiënt een automatische bloeddrukmeter mee. Er wordt 24 uur gemeten, overdag met intervallen van 20 tot 30 minuten en 's nachts met intervallen van 30 tot 60 minuten.

Bij de geprotocolleerde thuismeting (HBPM) meet de patiënt een week lang, meestal 's morgens voor het ontbijt en 's avonds 2 uur na het eten, de bloeddruk met een automatische bloeddrukmeter (telkens tweemaal). Er bestaan ook andere meetprotocollen voor HBPM, maar bovengenoemde variant is het meest bestudeerd.

Zoeken en selecteren
Om de deelvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

> Welke afkapwaarde van een BP30-meting komt overeen met de huidige afkapwaarde van 24 uurs ABPM-meting en met de afkapwaarde 140/90 mmHg bij een spreekkamermeting?

P: algemene populatie;
I: dertig minuten bloeddrukmeting (BP30);
C: 24-uurs bloeddrukmeting (ABPM) of spreekkamermeting (OBPM);
O: bloeddruk.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 24 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 110 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews met een gedetailleerde zoekstrategie, evidence-tabellen en Risk of Biasbeoordeling;
- observationele studies met een vergelijking tussen een BP30-meting en een 24-uurs ABPM-meting of spreekkamermeting.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd. In referentielijsten werden nog drie relevante studies gevonden.

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Bos (2017) vergeleek een BP30-meting met een spreekkamermeting onder patiënten uit een huisartsenpraktijk. Opeenvolgende patiënten die een BP30-meting kregen, werden gedurende een periode van zes maanden geïncludeerd. Het ging hierbij om patiënten die

volgens de nationale richtlijnen in aanmerking kwamen voor een zorgvuldige bloeddrukbeoordeling. De BP30-meting is een meting van de bloeddruk om de vijf minuten voor een totaal van 30 minuten terwijl de patiënt zit en niet gestoord wordt. De uiteindelijk geregistreerde waarde is het gemiddelde van de laatste zes metingen. Als referentie werd de laatst gemeten spreekkamerbloeddruk genomen voordat een BP30-meting plaatsvond. In totaal werden 200 patiënten geïncludeerd.

Scherpbier (2011) onderzocht de overeenstemming tussen een BP30-meting en een gestandaardiseerde spreekkamermeting. In twee huisartsenpraktijken werden opeenvolgende patiënten, waarbij een bloeddrukmeting tijdens afspraak geagendeerd was, gevraagd om aan het onderzoek deel te nemen. Patiënten met boezemfibrilleren, een gedocumenteerde hartklepaandoening, volledige axillaire lymfeklieruitsnijding aan de rechterzijde of bovenarmomtrek groter dan 35 centimeter werden geëxcludeerd. De gestandaardiseerde bloeddrukmeting werd na een vijf minuten rustperiode in afwezigheid van de observator gemeten. Er werden drie metingen genomen. Direct aansluitend werd een BP30-meting uitgevoerd. Deze bestond uit 11 metingen, waarvan 10 in afwezig van de onderzoeker. Zowel de eerste meting van de gestandaardiseerde spreekkamermeting als die van de BP30-meting werden buiten beschouwing gelaten. 105 patiënten deden mee aan deze studie. In totaal kon de gegevens van 83 patiënten worden gebruik voor de analyse.

Van der Wel (2011) nodigde elke patiënt van 18 jaar of ouder doorverwezen voor een 24-uurs ABPM-meting uit. Patiënten bekend met boezemfibrilleren, onregelmatige pols, zwangerschap of nachtdienst-werk werden geëxcludeerd. De BP30-meting vond voorafgaand aan de 24-uurs ABPM-meting plaats. Alle BP30-metingen vonden plaats tussen 11 uur en 15 uur in een rustige kamer in een diagnostisch centrum. De bloeddruk werd gemeten aan de niet-dominante arm met vijf-minutenintervallen. De gemiddelde bloeddruk werd door de laatste zes metingen bepaald. De gemiddelde dag ABPM werd berekend uit de lezingen van 9 uur tot 21 uur. In totaal werden 96 patiënten geïncludeerd.

Culleton (2006) vergeleek de BP30-meting met het daggemiddelde van de 24-uurs ABPM-meting. Volwassen patiënten met hypertensie bij wie een ABPM aangevraagd zou worden, kwamen in aanmerking voor de studie. De BP30-meting vond om de vijf minuten plaats gedurende 25 minuten. Het gemiddelde van de bloeddruk werd gebaseerd op de laatste vijf metingen. Het is onbekend hoe de 24-uurs ABPM-meting werd verkregen. De auteurs vermeldden wel dat het daggemiddelde werd gebaseerd op de uren dat de patiënt wakker was. In totaal werden 107 patiënten geïncludeerd.

Resultaten

1. Bloeddruk

De resultaten van de studies van Bos (2017) en Scherpbier (2011) zijn in tabel 2.26 weergegeven. In beide studies was de bloeddruk gemeten volgens de BP30-meting significant lager dan de bloeddruk gemeten op de spreekkamer. Aangezien de betrouwbaarheidsintervallen niet overlappen, zijn de resultaten te heterogeen om te poolen. Echter, de resultaten wijzen dezelfde kant op. De systolische bloeddruk gemeten met een BP30-meting is ten minste 6 mmHg lager vergeleken met een spreekkamermeting.

Ook de resultaten uit de studies van der Wel (2011) en Culleton (2006) zijn weergegeven in tabel 2.26. In de studie van Van der Wel (2011) was de BP30-meting vergelijkbaar met de ABPM-meting gedurende de dag, terwijl in de studie van Culleton (2006) de bloeddruk gemeten met een BP30-meting significant lager was dan het dag gemiddelde ABPM-meting. Vanwege tegensprekende resultaten is er geen meta-analyse uitgevoerd.

Tabel 2.26 Resultaten van Bos (2017), Scherpbier (2011), Van der Wel (2011) en Culleton (2006)

Auteur, jaar	Systolische bloeddruk, mmHg (95%CI)
BP30 versus OBPM	
Bos, 2017	-22,8 (-26,1 tot -19,8)
Scherpbier, 2011	-7,6 (-9,1 tot -6,1)
BP30 versus ABPM overdag	
Van der Wel, 2011	0 (-2 tot 2)
Culleton, 2006	-9,7 (-12,1 tot -7,2)

Bewijskracht van de literatuur

Bloeddruk (BP30 versus OBPM): De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met een niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; Bos (2017) heeft geen informatie over OBPM verstrekt).

Bloeddruk (BP30 versus ABPM): Vanwege tegensprekende resultaten is het niet mogelijk de bewijskracht te graderen.

Conclusies

BP30 versus OBPM

Redelijk GRADE	De systolische bloeddruk gemeten met een BP30-meting is ten minste 6 mmHg lager dan gemeten in de spreekkamer bij patiënten met een indicatie om de bloeddruk te meten. *Bronnen (Bos, 2017; Scherpbier, 2011)*

BP30 versus ABPM

- GRADE	Vanwege tegensprekende resultaten is het niet mogelijk een conclusie te trekken over de vergelijkbaarheid van een BP30-meting met een 24-uurs ABPM (daggemiddelde). *Bronnen (Van der Wel, 2011; Culleton, 2006)*

Overwegingen

Zorgvuldig bloeddruk meten is van groot belang voor een weloverwogen behandeladvies (zie ook protocol Bloeddruk meten). Uit de zoekvraag blijkt dat er te weinig gegevens zijn om de dertigminuten bloeddrukmeting te vergelijken met de 24-uurs bloeddrukmeting. Wel lijkt het aannemelijk dat de dertigminuten bloeddrukmeting significant lagere waardes geeft dan de spreekkamermeting.

Patiëntenperspectief
Het is van belang voor de patiënt om zorgvuldig de bloeddruk te evalueren voor het bepalen van een correcte behandelindicatie en voor het behalen van streefwaardes. Er zijn verschillende voor- en nadelen verbonden aan de verschillende bloeddrukmeetmethodes. Een spreekkamermeting is weinig belastend maar valt vaak hoger uit en is minder consistent dan een ambulante of dertigminuten meting. Een 24-uurs bloeddrukmeting is betrouwbaar maar wordt door sommigen als belastend ervaren. Een geprotocolleerde thuismeting is minder belastend, maar vraagt wel van de patiënt dat hij een week lang volgens protocol 2x per dag de bloeddruk meet en geeft geen informatie over de nachtelijke bloeddruk. De BP30-meting heeft als voordeel, dat het in 30 minuten klaar is, maar voor een patiënt zou het een nadeel kunnen zijn dat hij 30 minuten alleen in een kamer zit. Ook de dertig minuten meting geeft geen informatie over de nachtelijke bloeddruk. De bloeddruk gemeten over de nacht blijkt een sterker voorspeller te zijn dan bloeddruk overdag. Daarom heeft een 24-uurs bloeddrukmeting de voorkeur.

Beschikbaarheid van zorg
Voor de praktijk is een 24-uurs meting en geprotocolleerde thuismeting relatief makkelijk uitvoerbaar. Beide vergen wel een goede instructie aan de patiënt. Bij de BP30-meting hoeft de patiënt, buiten rustig blijven zitten, niets te doen. De meting neemt echter wel veel tijd en ruimte in beslag. Dit kan in de organisatie een probleem zijn. Voor zowel de 30 minuten meting als de thuismeting is (in elk geval in de eerste lijn) nog geen tarief vastgesteld, terwijl naast tijd en ruimte er ook goede apparatuur moet worden aangeschaft.

Praktische aspecten van de verschillende bloeddrukmeetmethodes
Spreekkamermeting
Auscultatoire of oscillometrische semiautomatische sfygmomanometers moeten worden gevalideerd en periodiek worden gecontroleerd (O'Brien, 2001). Let op: geautomatiseerde apparaten zijn niet goedgekeurd voor bloeddrukmeting bij patiënten met boezemfibrilleren. Het advies is om ook altijd de pols te voelen bij het meten van de bloeddruk om personen met boezemfibrilleren op te sporen.

In de praktijk blijkt dat spreekkamermetingen niet altijd optimaal worden uitgevoerd. De patiënt dient namelijk eerst 5 minuten te zitten in een rustige omgeving. De juiste manchet moet worden gebruikt aan de arm waarvan bekend is dat die de hoogste waarde geeft en er dienen ten minste 2 metingen gedaan te worden met een tussenpoos van 1 tot 2 minuten. Er zijn aanwijzingen dat de meting zo uitvoeren met een automatische bloeddrukmeter in afwezigheid van een zorgverlener betrouwbare resultaten geeft met minder witte-jasseneffect (Myers, 2012).

Ambulante metingen
De onderstaande algemene principes en opmerkingen moeten worden opgevolgd:
- de procedure moet afdoende worden uitgelegd aan de patiënt, met mondelinge en schriftelijke instructies;
- apparaten moeten goedgekeurd zijn en regelmatig gekalibreerd worden, ten minste elke 12 maanden.

Bloeddrukwaardes bij verschillende bloeddrukmeetmethoden

Het is bekend welke waardes van de 24-uurs bloeddrukmeting en de geprotocolleerde thuismeting overeenkomen met de 140 mmHg spreekkamermeting. Voor de hogere bloeddrukken is daar minder onderbouwing voor en is geprobeerd een schatting te maken mede aan de hand van de Amerikaanse bloeddrukrichtlijn (Whelton, 2017) en op basis van consensus van experts. Deze schattingen van de corresponderende metingen zijn weergegeven in tabel 2.27, waarbij ervoor gekozen is om de spreekkamermeting van 140 (streefwaarde) met 180 (absolute behandelindicatie) te vergelijken. Ten aanzien van de BP30-meting is de inhoud van deze tabel niet significant strijdig met de resultaten van de zoekstrategie. Derhalve neemt de werkgroep onderstaande tabel over.

Tabel 2.27 (Schatting van) corresponderende bloeddrukwaardes bij verschillende andere meetmethodes bij spreekkamermetingen van 140 en 180 mmHg.

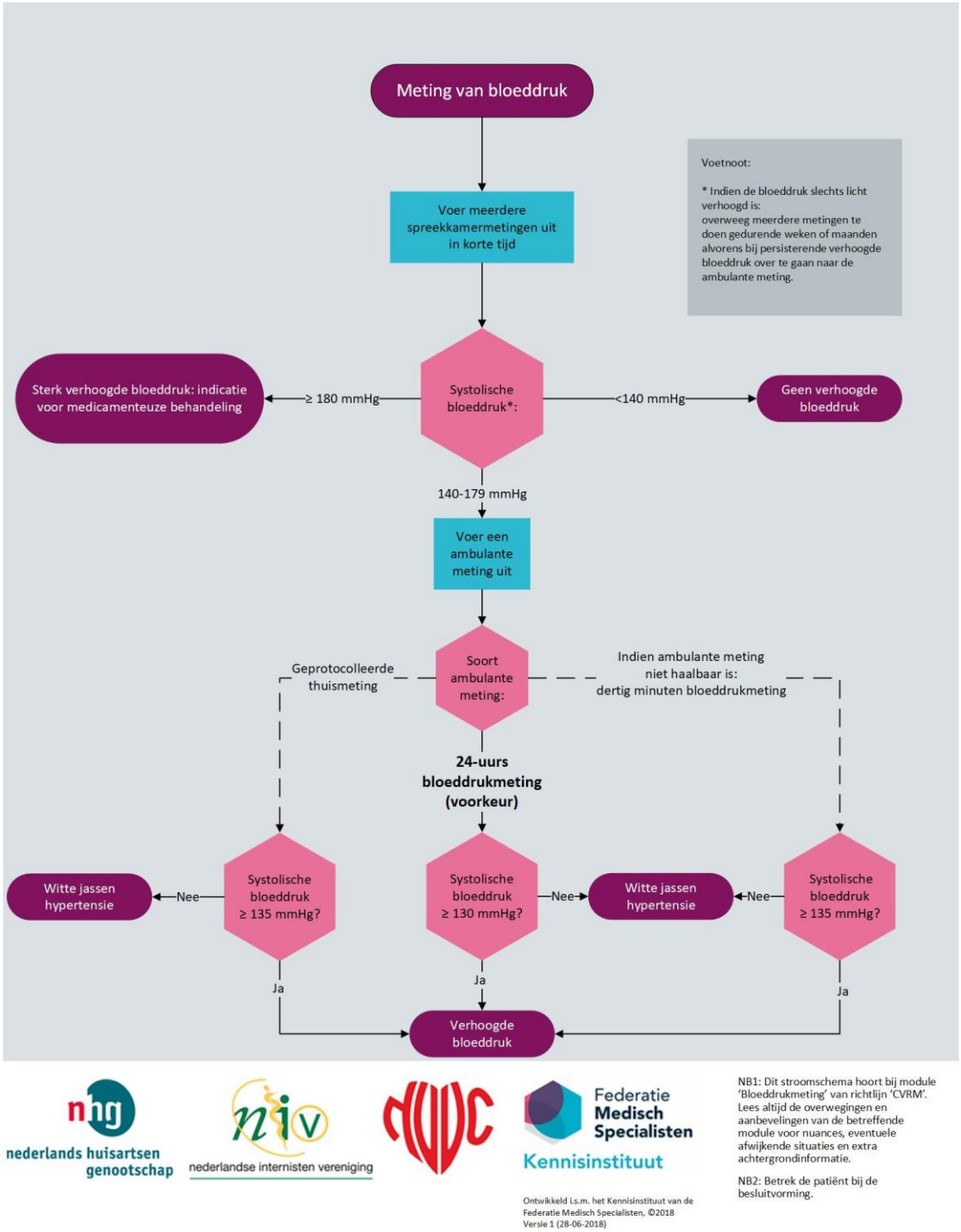
Spreekkamermeting	140 mmHg	180 mmHg
24-uurs bloeddrukmeting	130 mmHg	165 mmHg
Geprotocolleerde thuismeting	135 mmHg	170 mmHg
BP30-meting*	135 mmHg	170 mmHg

***De BP30-meting is minder goed onderzocht; de verschilschattingen zijn daarom indicatief weergegeven.**

Gebruik van ambulante metingen en de 30 minuten meting bij het opstellen van cardiovasculair risicoprofiel

Ambulante metingen wordt aanbevolen ter evaluatie van de bloeddruk, maar kunnen echter niet direct gebruikt worden als waarde bij de risicoschatting met behulp van de risicotabel (zie module 1.2). Uitgangspunt voor de SCORE-tabel zijn namelijk (gestandaardiseerde) spreekkamerbloeddrukmetingen. Wel kan aan de hand van een ambulante meting een schatting van de spreekkamerbloeddrukmeting gemaakt worden (zie tabel 2.27) om te gebruiken in de SCORE-tabel. Bij het bepalen van het al dan niet behaald zijn van streefwaardes met een ambulante meting geldt hetzelfde. Indien ambulante bloeddrukmetingen niet haalbaar zijn, kan een BP30-meting worden overwogen. Ook daarvoor geldt dat de corresponderende spreekkamermeting geschat moet worden.

De werkgroep adviseert de bloeddruk te bepalen aan de hand van meerdere metingen volgens onderstaand stroomschema. Indien de bloeddruk slechts licht verhoogd is, kan deze rustig geëvalueerd worden over een periode van weken tot maanden. Indien de bloeddruk duidelijk verhoogd is of vergezeld gaat met orgaanschade, andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten of vastgestelde hart- en vaatziekten of chronische nierschade, zijn herhaalde bloeddrukmetingen binnen een kortere periode vereist om beslissingen te nemen over behandeling.



Figuur 2.2 Stroomschema bloeddruk meten

In dit schema is als uitgangspunt de spreekkamermeting 140 mmHg gekozen als streefwaarde. Indien in verband met bijvoorbeeld een comorbiditeit een andere streefwaarde is vastgesteld, dan kunnen de corresponderende waardes in plaats van de 140 mmHg worden aangehouden.

Aanbevelingen

Evalueer de bloeddruk door middel van meerdere spreekkamermetingen. Gebruik bij een behandelindicatie ook een ambulante meting (zie stroomschema).

Doe een 24-uurs meting (voorkeur) of een geprotocolleerde thuismeting om een witte-jas-hypertensie uit te sluiten. Indien die niet haalbaar zijn, kan het gebruik van een BP30-meting worden overwogen.

Voel de pols bij het meten van de bloeddruk om personen met atriumfibrilleren op te sporen.

Literatuur

Bos MJ, Buis S. Thirty-Minute Office Blood Pressure Monitoring in Primary Care. Ann Fam Med. 2017;15(2):120-123. doi: 10.1370/afm.2041. PubMed PMID: 28289110; PubMed Central PMCID: PMC5348228.

Culleton BF, McKay DW, Campbell NR. Performance of the automated BpTRU measurement device in the assessment of white-coat hypertension and white-coat effect. Blood Press Monit. 2006;11(1):37-42. PubMed PMID: 16410740.

Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Conventional versus automated measurement of blood pressure in the office (CAMBO) trial. Fam Pract. 2012 Aug;29(4):376-82. doi: 10.1093/fampra/cmr113. Epub 2011 Nov 24. PubMed PMID: 22117083.

Scherpbier-de Haan N, van der Wel M, Schoenmakers G, et al. Thirty-minute compared to standardised office blood pressure measurement in general practice. Br J Gen Pract. 2011;61(590):e590-7. doi: 10.3399/bjgp11X593875. PubMed PMID: 22152748; PubMed Central PMCID: PMC3162182.

van der Wel MC, Buunk IE, van Weel C, et al. A novel approach to office blood pressure measurement: 30-minute office blood pressure versus daytime ambulatory blood pressure. Ann Fam Med. 2011;9(2):128-35. doi: 10.1370/afm.1211. PubMed PMID: 21403139; PubMed Central PMCID: PMC3056860.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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. J Am Coll Cardiol. 2017;pii:S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29146535.

Bijlagen bij submodule 2.3.1

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Bos, 2017	Type of study: Cross-sectional study Setting: All consecutive patients who underwent OBP30 for medical reasons over a 6-month period in a single primary health care center Country: The Netherlands Source of funding: None received	Inclusion criteria: • Consecutive patients undergoing OBP30 Exclusion criteria: • Change in medication between last recorded OBP reading and subsequent OBP30 and previous OBP30 during the study period N total at baseline: 207 patients Important prognostic factors[2]: Mean age: 68 (SD 13) Sex: 43% Male CVD: 20% Diabetes: 20%	BP30 BP30 is performed with the patient sitting alone and undisturbed for 30 minutes while the blood pressure is measured automatically every 5 minutes, producing 7 readings. The resulting OBP30 is the mean of the last 6 blood pressure readings.	OBPM	Length of follow-up: Not applicable because of the cross-sectional design Loss-to-follow-up: N = 6 (3%) Reasons (n=2 missing OBP; n=2 technical problems OBP30; n=2 Start of medication between OBP and OBP30) Incomplete outcome data: N = 6 (3%) Reasons (n=2 missing OBP; n=2 technical problems OBP30; n=2 Start of medication between OBP and OBP30)	Outcome Blood pressure *Systolic blood pressure (mmHg, 95%CI)* BP30: 140.9 (138.4 to 143.5) OBPM: 163.8 (161.5 to 166.2) MD: -22.8 (-26.1 to -19.8) *Diastolic blood pressure (mmHg, 95%CI)* BP30: 77.3 (75.7 to 78.9) OBPM: 88.9 (87.4 to 90.4) MD: -11.6 (-13.1 to -10.2)	Authors' conclusions: BP30 yields considerably lower blood pressure readings than OBPM in all studied patient groups. BP30 is a promising technique to reduce overtreatment of white-coat hypertension in primary health care.

Scherpbier, 2011	Type of study: Cross-sectional study Setting: General practices Country: The Netherlands Funding: This study was not funded	Inclusion criteria: • Consecutive patients who attended the practice with a main reason for encounter that warranted blood pressure measurement Exclusion criteria: • Atrial fibrillation • Documented heart valve disease • Complete axllary lymph node excision on the right side • Upper arm circumference more than 35 cm. N total at baseline: 105 patients (83 patients were described) Important prognostic factors[2]: Mean age: 62 (SD 11) Sex: 39% Male	BP30 30-minute OBPM of 11 measurements, of which 10 were made in the absence of the researcher. The position of the patient and cuff were not altered. The first measurement was discarded.	Standardised OBPM After a 5-minute rest period in the absence of the observer, three readings were taken. The first measurement was discarded.	Length of follow-up: Not applicable because of the cross-sectional design Loss-to-follow-up: N = 22 of 105 patients (21%) Reasons (n=10 because of fewer than nine measurements of BP30 were valid; 6 because of medication between the two visits, two because the felt unwell during the measurements, two because they altered the position of their arm during measurements, and two because they were unable to come for the second visit). Incomplete outcome data: N = 22 of 105 patients (21%) Reasons (n=10 because of fewer than nine measurements of BP30 were valid; 6 because of medication between the two visits, two because the felt unwell during the	Outcome Blood pressure *Systolic blood pressure (mmHg, SD))* BP30: 126.8 (14.1) OBPM: 134.4 (16.4) MD: -7.6 (-9.1 to -6.1) *Diastolic blood pressure (mmHg, 95%CI)* BP30: 81.6 (10.1) OBPM: 84.1 (10.8) MD: -2.5 (-3.4 to -1.5)	Authors' conclusions: Thirty-minute OBPM resulted in lower readings than standardised OBPM and had a better repeatability. These results suggest that 30-minute OBPM better reflects the patient's true blood pressure than standardised OBPM does.

					measurements, two because they altered the position of their arm during measurements, and two because they were unable to come for the second visit).		
Van der Wel, 2011	Type of study: Cross-sectional study Setting: All patients referred by their family physician Country: The Netherlands Funding: Non-commercial	Inclusion criteria: • Aged 18 years or older • Referred by family physician Exclusion criteria: • Known atrial fibrillation • Irregular pulse • Pregnancy • Night shift work N total at baseline: 96 patients Important prognostic factors[2]: Mean age: 57 (SD 20) Sex: 39% Male	BP30 Defined as 30-minute OBPM to be the mean blood pressure calculated from the 6 measurements taken at 5-minute intervals from t = 5 to t = 30 minutes.	24-hour ABPM The 24-hour ABPM was set at 20-minute intervals from 7 AM to 11 PM and at 1-hour intervals from 11 PM to 7 AM. Blood pressure was monitored on the same arm as during the 30-minute OBPM. Patients were instructed to perform their usual daily activities but to stop moving and be silent during measurements. The mean daytime ABPM was calculated from the	Length of follow-up: Not applicable because of the cross-sectional design Loss-to-follow-up: N = 12 (13%) Reasons (n=6 measurements exceeded the predefined number of erroneous readings; in 5 patients a problem occurred with cuff fitting during the 24-hour ABPM, and 1 patient was disturbed during the 30-minute OBPM). Incomplete outcome data: N = 12 (13%) Reasons (n=6 measurements exceeded the predefined number of erroneous readings; in 5 patients a problem	Outcome Blood pressure *Systolic blood pressure (mmHg, SD)* BP30: 141 (17) Daytime ABPM: 141 (14) MD: 0 (-2 to 2) *Diastolic blood pressure (mmHg, SD)* BP30: 84 (11) Daytime ABPM: 82 (11) MD: 2 (0 to 3)	Authors' conclusions: The 30-minute OBPM appears to agree well with daytime ABPM and has the potential to detect white-coat and masked hypertension. This finding makes 30-minute OBPM a promising new method to determine blood pressure during diagnosis and follow-up of patients with elevated blood pressure.

				readings of 9 AM to 9 PM.	occurred with cuff fitting during the 24-hour ABPM, and 1 patient was disturbed during the 30-minute OBPM).		
Culleton, 2006	Type of study: Cross-sectional study Setting: Adult hypertensive patients refer for ABPM. Country: Canada Funding: Commercial	Inclusion criteria: • Aged 18 years or older • Referred by family physician Exclusion criteria: • Usual clinic blood pressure readings <140 mm Hg systolic and <90 mm Hg diastolic • Incomplete or invalid 24-h ABPM recordings N total at baseline: 107 patients Important prognostic factors[2]: Mean age: 57 (SD 12) Sex: 47% Male	BP30 A 5-min rest in a quiet comfortable room was used prior to measurement. All blood pressure measurements were obtained with the patient in a sitting position with the arm supported. The BpTRU device was set to measure blood pressure immediately and every 5 min for 25 min. The mean of the last five BpTRU measurements were used for all analyses.	24-hour ABPM The mean daytime ABPM systolic and diastolic pressures were used as the reference standard. Daytime was defined according to each patient's waking hours as noted in the patient's diary.	Length of follow-up: Not applicable because of the cross-sectional design Loss-to-follow-up: Not stated Incomplete outcome data: Not stated	Outcome Blood pressure PB30 versus 24-ABPM *Systolic blood pressure (mmHg, SD)* OBP30: 132.1 (16.8) Daytime ABPM: 141.8 (13) MD: -9.7 (-12.1 to -7.2) *Diastolic blood pressure (mmHg, SD)* BP30: 81.5 (9.5) Daytime ABPM: 85.3 (9.1) MD: -3.9 (-5.3 to -2.4)	Authors' conclusions: Although BpTRU reduces white-coat effect and white-coat hypertension, blood pressure is underestimated by the device, leading to misclassification of hypertension. BpTRU, when set at 5-min blood pressure measurement intervals, should not be used in clinical practice.

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Bos, 2017	Unlikely. A consecutive sample of patients was used.	Not applicable	Likely. Not clearly described how OBP was obtained.	Unlikely. No need for adjustment for prognostic factors.
Scherpbier, 2011	Unlikely. A consecutive sample of patients was used.	Not applicable	Unlikely. Both blood pressure measures were described in detail.	Unlikely. No need for adjustment for prognostic factors.
Van der Wel, 2011	Unlikely. A consecutive sample of patients was used.	Not applicable	Unlikely. Both blood pressure measures were described in detail.	Unlikely. No need for adjustment for prognostic factors.
Culleton, 2006	Unclear. Patients referred to centre for ABPM, unclear whether this were consecutive patients.	Not applicable	Unlikely. Both blood pressure measures were described in detail.	Unlikely. No need for adjustment for prognostic factors.

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The Risk of Bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Div.: 2005-juli 2017; SR: 2012-juli 2017 Engels	1 blood pressure determination/ or blood pressure monitoring, ambulatory/ or exp Sphygmomanometers/ or ABPM.ti,ab,kf. or AOBP.ti,ab,kf. or (("blood pressure" or bp) adj3 (measur* or monitor* or automat*)).ti,ab,kf. (60571) 2 *"Home Care Services"/ or exp General Practice/ or Physicians' Offices/ or "Office Visits"/ or (home or office or "24" or ambula* or practice or ABPM or AOPM).ti,ab,kf. (1869131) 3 1 and 2 (19098) 4 Prognosis/ or reference values/ or prognos*.ti. or ("reference value*" or "normative value*" or threshold*).ti,ab,kf. or (cut-off or cutoff).ti,ab,kf. or ("30" adj min*).ti,ab,kf. (1056424) 5 3 and 4 (2567) 6 limit 5 to (english language and yr="2012 -Current") (600) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (335728) 8 6 and 7 (19) 9 (AOBP or (Automated adj office)).ti,ab,kf. (95) 10 1 and 9 (88) 11 limit 10 to (english language and yr="2005 -Current") (76) – 71 uniek 12 8 and 11 (1) = SR over AOBP (in beide files)	34 SR en 76 AOBP
Embase (Elsevier)	"((((('blood pressure measurement'/mj OR 'blood pressure monitoring'/exp/mj OR 'blood pressure meter'/exp/mj) OR (abpm:ti,ab OR aobp:ti,ab OR ((('blood pressure' OR bp) NEAR/3 (measur* OR monitor* OR automat*)):ti,ab))) AND (('home care'/exp/mj OR 'general practice'/exp OR 'health care facility'/exp OR 'ambulatory monitoring'/exp) OR (('blood pressure' OR bp) NEAR/3 (measur* OR monitor* OR automat*)):ti,ab) AND ('prognosis'/exp/mj OR 'reference value'/exp/mj OR prognos*:ti OR 'reference value*':ti,ab OR 'normative value*':ti,ab OR threshold*:ti,ab OR 'cut off':ti,ab OR cutoff:ti,ab OR (('30' NEAR/1 min*):ti,ab)) NOT 'conference abstract':it AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2012-2017)/py) AND (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) (25) – 15 uniek OR ((('blood pressure measurement'/mj OR 'blood pressure monitoring'/exp/mj OR 'blood pressure meter'/exp/mj) OR (abpm:ti,ab OR aobp:ti,ab OR ((('blood pressure' OR bp) NEAR/3 (measur* OR monitor* OR automat*)):ti,ab))) AND (aobp:ti,ab OR ((automated NEAR/1 office):ti,ab)) NOT 'conference abstract':it AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2005-2017)/py) (63) – 4 uniek	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Reviews	
Albasri, 2017	Bloeddruk gemeten bij de apotheek versus door de huisarts
Blom, 2015	Betreft een studieprotocol
Reino-Gonzalez, 2017	Vergelijking tussen ABPM en spreekkamermetingen
Diverse designs	
Andreadis, 2017	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 minuut
Jegatheswaran, 2017	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 à 2 minuten (1 referentie gevonden (Culleton,2006))
Rinfret, 2017	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 minuut

Filipovsky, 2016	Patiënten met hypertensie (97,5% gebruikte antihypertensiva)
Wohlfahrt, 2016	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 minuut
Padwal, 2015	Patiënten met hypertensie; vergelijking apotheek versus ABPM
Myers, 2014	Case report en narratieve review
Edwards, 2013	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 minuut
van der Wel, 2013	Letter to the editor (commentaar) (1 referentie gevonden (van der Wel (2011))
Andreadis, 2012	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 minuut
Myers, 2012	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 à 2 minuten
Myers, 2012	Zelfde trial als vorige
Andreadis, 2011	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 minuut
Godwin, 2011	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 minuut
Lamarre-Cliche, 2011	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 minuut
Myers, 2011	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 à 2 minuten
Myers, 2009	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 à 2 minuten
Myers, 2008	Interval tussen bloeddrukmeting: 1 à 2 minuten

2.3.2 Behandeling

Uitgangsvraag
Hoe dient het beleid rondom bloeddruk te worden ingericht als het gaat om het risico op hart- en vaatziekten?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:
2.3.2.1 Wanneer moeten een verhoogde bloeddruk behandeld worden?
2.3.2.2 Welke diagnostiek dient te worden gedaan of overwogen bij het starten van bloeddrukmedicatie, bij een zeer sterk verhoogde bloeddruk of een vermoeden van secundaire hypertensie?
2.3.2.3 Welke streefwaarden dienen te worden gehanteerd bij behandeling van verhoogde bloeddruk?
2.3.2.4 Op welke manier moet een verhoogde bloeddruk behandeld worden?

Inleiding
Verhoogde bloeddruk is wereldwijd een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. In 2010 was een verhoogde bloeddruk verantwoordelijk voor 9,4 miljoen sterfgevallen en 7,0% van de disability-adjusted life-years (DALY's) wereldwijd (Lim, 2010). Vergeleken met 1990 is de invloed toegenomen met ∼2,1 miljoen sterfgevallen (Lim, 2010). In de Nederlandse bevolking van 30 tot 70 jaar heeft 37% van de mannen en 26% van de vrouwen een bloeddruk ≥140 mmHg systolisch en/of gebruikt bloeddrukverlagende middelen. In de leeftijdsklasse boven de 60 jaar heeft 60 tot 70% een verhoogde bloeddruk (www.volksgezondheidenzorg.info).

Definitie en classificatie van bloeddruk
Internationaal worden verschillende termen gebruikt bij de indeling van hoge bloeddruk, zoals onder andere hoog-normaal en hypertensie graad 1 tot 3. De werkgroep heeft ervoor gekozen de terminologie te vereenvoudigen en alleen te spreken over verhoogde bloeddruk. Indien er als gevolg van een verhoogd risico op hart- en vaatziekten een behandelindicatie is vastgesteld en de bloeddruk is boven de streefwaarde (140 mmHg bij de meeste personen) dan wordt aanbevolen deze (al dan niet medicamenteus) te behandelen. Een spreekkamerbloeddruk ≥180 mmHg systolisch is een sterk verhoogde bloeddruk en in principe altijd indicatie voor medicamenteuze behandeling ongeacht het risico op hart- en vaatziekten.

In tegenstelling tot enkele internationale richtlijnen gebruikt deze richtlijn alleen de systolische bloeddruk en niet de diastolische. Dit omdat de systolische bloeddruk het risico op hart- en vaatziekten beter voorspelt dan de diastolische (Kannel, 1971; Stamler, 1993; Neaton, 1992), ook bij patiënten van middelbare leeftijd (Benetos, 2002). Daarnaast gaat een verhoogde diastolische bloeddruk vrijwel altijd samen met een verhoogde systolische bloeddruk (Lloyd-Jones, 1999). Een geïsoleerde verhoogde diastolische bloeddruk (verhoogde diastolische bloeddruk bij normale systolische bloeddruk) komt zelden voor, terwijl een geïsoleerde verhoogde systolische bloeddruk (verhoogde systolische bloeddruk bij normale diastolische bloeddruk) wel regelmatig voorkomt, vooral bij ouderen (Koek, 2004). Bij jonge patiënten met nierziekten komt een geïsoleerde verhoogde diastolische bloeddruk vaker voor.

2.3.2.1 Wanneer moet een verhoogde bloeddruk medicamenteus behandeld worden?

Zoeken en selecteren

Om deze uitgangsvraag met deelvragen te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen

Het besluit om te beginnen met antihypertensiva hangt af van de bloeddruk en het risico op hart- en vaatziekten. Veranderingen in leefstijl worden aanbevolen voor alle patiënten met een verhoogde bloeddruk. Snel beginnen met medicatie wordt aanbevolen bij personen met een sterk verhoogde bloeddruk ≥180 mmHg (ongeacht het risico op hart- en vaatziekten (Law, 2009)). Bloeddrukverlagende medicatie wordt aanbevolen wanneer het totale risico op hart- en vaatziekten zeer hoog is en moet ook worden overwogen bij een hoog risico (zie module 1.2 & volgens tabel 1 Risicocategorieën) (Law, 2009). Beginnen met bloeddrukverlagende medicatie kan ook worden overwogen voor patiënten met een verhoogde bloeddruk en een laag tot gematigd risico (ESH/ESC, 2013). De NNT voor deze patiëntcategorie is echter heel hoog; patiënten moeten worden geïnformeerd en hun voorkeur moet worden meegewogen.

Aanbevelingen

Start bloeddrukverlagende medicijnen bij personen met een systolische bloeddruk ≥180 mmHg, ongeacht het risico op hart- en vaatziekten.
Stel bij alle overige personen met een verhoogde bloeddruk een risicoprofiel op en schat het risico op hart- en vaatziekten (zie module 1.2)
Behandel de bloeddruk bij personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten indien de bloeddruk boven de streefwaarde is
Overweeg de bloeddruk te behandelen bij personen met een hoog risico op hart- en vaatziekten indien de bloeddruk boven de streefwaarde is.
Bij personen met een laag tot gematigd risico op hart- en vaatziekten kan behandeling worden overwogen indien de bloeddruk boven de streefwaarde is.

2.3.2.2 Welke diagnostiek dient te worden gedaan of overwogen bij het starten van bloeddrukmedicatie, bij een zeer sterk verhoogde bloeddruk of een vermoeden van secundaire hypertensie?

Zoeken en selecteren

Om deze uitgangsvraag met deelvragen te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016) en de richtlijn Hypertensie in de tweede en derde lijn.

Overwegingen

Diagnostiek bij het starten van bloeddrukmedicatie

Antihypertensieve medicatie als diuretica en RAS-remmers hebben effect op de nierfunctie en elektrolyten. Om het effect van bloeddrukmedicatie te kunnen beoordelen, dienen de elektrolyten en nierfunctie voor aanvang met medicatie bekend te zijn.

Laboratoriumcontroles bij RAS-remmers en/of diuretica

Het gebruik van een RAS-remmer en/of diuretica kan leiden tot (sterke) afwijkingen in nierfunctiestoornissen en/of elektrolytstoornissen. Controleer in principe iedereen bij aanvang van een RAS-remmer of diuretica en daarna jaarlijks op nierfunctie (eGFR), natrium en kalium. De controle bij aanvang van de medicatie kan vervallen als de eGFR, het natriumgehalte en kaliumgehalte het afgelopen jaar bepaald is en niet afwijkend was.

Diagnostiek bij een sterk verhoogde bloeddruk

Een zeer sterk verhoogde bloeddruk of symptomatologie kan wijzen op een hypertensieve crisis (hypertensie met acute (verergering van) schade aan hersenen, hart, nieren, grote bloedvaten of ogen) of secundaire hypertensie. Het al of niet aanwezig zijn van acute of progressieve tekenen van orgaanschade is bepalend voor de snelheid van handelen. Ernstige hypertensie zonder symptomen of acute eindorgaanschade wordt niet beschouwd als een hypertensieve crisis maar als een risicofactor voor hart- en vaatziekten.

Spoedonderzoek naar het bestaan van orgaanschade is geïndiceerd bij:

- een systolische en diastolische bloeddruk >200/120 mmHg of een recent gedocumenteerde sterke bloeddrukstijging in combinatie met klachten van hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid en/of braken;
- hypertensie in combinatie met acute neurologische symptomen of cardiopulmonale klachten.

Voor de diagnostische evaluatie en therapie van een hypertensieve crisis wordt naar de richtlijn Hypertensieve crisis verwezen.

Diagnostiek ten aanzien van secundaire hypertensie

Circa 5 tot 15% van alle patiënten heeft naar schatting een secundaire hypertensie. Vaak is hypertensie echter multifactorieel, waarbij er sprake kan zijn van zowel essentiële hypertensie als secundaire factoren. De kans neemt onder ander toe bij jongere personen en is afhankelijk van de populatie (1e/2e/3e lijns). Belangrijk is om na te gaan of er klinische aanwijzingen zijn (zie tabel 2.28) (Voor meer informatie zie module Diagnostiek secundaire hypertensie uit de richtlijn Hypertensie in de tweede en derde lijn).

Tabel 2.28 Klinische aanwijzingen voor de mogelijke aanwezigheid van secundaire hypertensie (ESH/ESC Task Force, 2013; Rimoldi, 2014)

Anamnese
• begin hypertensie leeftijd <30 jaar bij patiënten zonder andere risicofactoren zoals belaste familieanamnese, obesitas etc.; • voorgeschiedenis met nierziekte, urineweginfectie, hematurie, analgeticagebruik; • familieanamnese chronische nierziekten; • gebruik bepaalde medicamenten (NSAIDs, cyclosporine, oraal anticonceptivumOAC etc.); • dropconsumptie, drugsgebruik (cocaïne, amfetamine); • snurkende tijdens de slaap en slaperigheid overdag; • aanvalsgewijze klachten met hoofdpijn, zweten, angst, palpitaties; • episoden met spierzwakte of tetanie;

• nycturie; • symptomen passend bij schildklierfunctiestoornissen (hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie);
Lichamelijk onderzoek
• obesitas; • uiterlijke kenmerken passend bij Cushing syndroom; • therapieresistente hypertensie, dat wil zeggen bloeddruk >140/90 mmHg ondanks 3 antihypertensiva (adequaat gedoseerd) inclusief diureticum; • ernstige hypertensie (bloeddruk ≥180/110 mmHg) of hypertensieve crisis; • plotselinge bloeddrukstijging bij tevoren stabiel gereguleerde hypertensie; • palpatie vergrote nieren; • abdominale souffle; • zwakke pulsaties van de arteriae femorales.
Aanvullend onderzoek:
• non-dipping of 'reverse dipping' tijdens ambulante 24-uurs bloeddrukmeting, dat wil zeggen gemiddelde systolische bloeddruk en/of diastolische bloeddruk gedurende nacht >gemiddelde systolische bloeddruk en/of diastolische bloeddruk overdag; • aanwezigheid van eindorgaanschade (bijvoorbeeld linkerventrikel hypertrofie, hypertensieve retinopathie); • systolische bloeddruk die aan het been gemeten >20 mmHg lager is ten opzichte van de arm.

Aanbevelingen

Controleer bij elke patiënt met een verhoogde bloeddruk of er sprake is van klinische aanwijzingen voor secundaire hypertensie (tabel 2.28).

Onderzoek met spoed het bestaan van orgaanschade bij:
- een systolische en diastolische bloeddruk >200/120 mmHg of een recent gedocumenteerde sterke bloeddrukstijging in combinatie met klachten van hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid en/of braken;
- hypertensie in combinatie met acute neurologische symptomen of cardiopulmonale klachten.

Bepaal nierfunctie (eGFR), natrium en kalium voor aanvang van RAS-remmer en/of diuretica.

Bepaal nierfunctie (eGFR), natrium en kalium (opnieuw) 2 weken na aanvang van de medicatie bij:
- een afwijkende laboratoriumuitslag (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2, kalium <3,8 mmol/l of kalium > 4,5 mmol/l);
- een combinatie van een RAS-remmer en een diureticum.

Herhaal de controle elke drie maanden op indicatie, bijvoorbeeld bij een ernstige nierschade (<30 milliliter/minuten/1,73 m^2), instabiel hartfalen, kwetsbare ouderen of in het verleden nierfunctie- of elektrolytenafwijkingen bij gebruik van deze medicatie. Overweeg ook controle van eGFR, natrium en kalium in geval van (dreigende) dehydratie bij intercurrente aandoeningen (bij hoge koorts, fors braken of forse diarree).

2.3.2.3 Welke streefwaarden dienen te worden gehanteerd bij behandeling van verhoogde bloeddruk?

Zoeken en selecteren
Om deze uitgangsvraag met deelvragen te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Er zijn maar enkele gerandomiseerde klinische onderzoeken die verschillende behandeldoelen hebben vergeleken. Aanbevelingen over doelniveaus zijn dus grotendeels gebaseerd op observationele onderzoeken en post hoc analyses van RCT's, die over het algemeen verschillende behandelregimes hebben vergeleken en rapporteerden over behaalde bloeddrukniveau's.

Er zijn voldoende aanwijzingen om aan te bevelen dat de systolische bloeddruk wordt verlaagd tot <140 mmHg in alle niet-oudere hypertensieve patiënten. Bewijzen ontbreken voor de oudere hypertensieve patiënt, voor wie het voordeel van een verlaging van de systolische bloeddruk naar <140 mmHg niet is getest in gerandomiseerde onderzoeken.

Post hoc analyses van grootschalige onderzoeken (bijvoorbeeld ONTARGET, INVEST en VALUE) worden weliswaar gehinderd door de beperkingen die ontstaan bij het vergelijken van niet-gerandomiseerde groepen, maar wijzen toch uit dat, althans bij hypertensieve patiënten met een hoog risico, het verlagen van het systolische bloeddruk naar <130 mmHg geen voordeel biedt, behalve mogelijk voor het risico op een beroerte. Een J-curve fenomeen voor behaalde systolische bloeddruk <130 mmHg kan niet worden uitgesloten (ESH/ESC, 2013), voornamelijk bij patiënten met gevorderde atherosclerotische aandoeningen en/of kwetsbaarheid.

De publicatie van de primaire resultaten van het Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), dat het voordeel van behandeling van systolische bloeddruk naar een doel van <120 mmHg vergeleek met behandeling naar een doel van <140 mmHg, bestreed de hierboven genoemde doelaanbevelingen voor patiënten met een hoog risico zonder diabetes mellitus (SPRINT, 2015). Kwetsbare ouderen waren ondervertegenwoordigd in dit onderzoek. Een doel van systolische bloeddruk <120 mmHg vergeleken met <140 mmHg (gemiddelde waarden respectievelijk 121 mmHg en 136 mmHg bij het eerste jaar) leidde tot lagere incidentie van het gecombineerde eindpunt fatale en niet-fatale belangrijke hart- en vaatziekten of overlijden (ongeacht de oorzaak). Voor de groep met intensieve behandeling werd echter een significant hogere incidentie gezien van ernstige bijwerkingen, hypotensie, syncope, elektrolytafwijkingen en acute nierschade of nierfalen, maar niet van ernstige valpartijen.

Er zijn richtlijnen (Whelton, 2017) die voor iedereen een streefwaarde van systolisch <130 mmHg voorstellen. Dat is met name gebaseerd op de SPRINT-trial. Deze richtlijn kiest voor een trapsgewijze streefwaarde, zoals hieronder beschreven. In SPRINT waren personen met diabetes mellitus en een beroerte in de voorgeschiedenis geëxcludeerd. Daarnaast waren er in de intensieve groep meer bijwerkingen en waren er weinig kwetsbare

ouderen in de studie. Bovendien was er ook veel commentaar op de methode waarop de bloeddruk gemeten was. Dit gebeurde met een 'unattended' geautomatiseerde methode, waarbij de bloeddrukwaardes gemiddeld lager uitkomen dan met de normale spreekkamerbloeddruk. De vraag was met welke spreekkamerbloeddruk de streefwaarde van 120 mmHg te vergelijken was. Doordat het onderzoek een open label opzet had met een strategie die dicht in de buurt komt van reguliere zorg met frequente bezoeken, werd de antihypertensieve behandeling waarschijnlijk aangepast als er ernstige bijwerkingen optraden, teneinde het risico op complicaties tot een minimum te beperken.

Gebaseerd op de huidige data is het advies om te streven naar een systolische bloeddruk <140 mmHg. Indien de medicatie goed verdragen wordt, kan het risico nog extra verlaagd worden door te streven naar een lagere bloeddruk tot <130 mmHg systolisch. Overweeg dit met name bij personen met een hoger risico door bijvoorbeeld co-morbiditeit zoals diabetes mellitus of chronische nierschade (zie daarvoor de medisch specialistische richtlijn Chronische Nierschade (CNS) en NHG-standaard Chronische Nierschade (CNS)).

Afhankelijk van leeftijd en kwetsbaarheid kan de streefwaarde ook naar boven worden bijgesteld, zie hiervoor het addendum (Kwetsbare) ouderen bij de CVRM-richtlijn.

Aanbevelingen

Personen tot 70 jaar

Streef naar een systolische bloeddruk <140 mmHg.

Streef naar een lagere systolische bloeddruk <130 mmHg, indien de medicatie goed verdragen wordt, met name bij personen met een hoger risico door bijvoorbeeld een comorbiditeit als chronische nierschade.

2.3.2.4 Op welke manier moet een verhoogde bloeddruk behandeld worden?

Zoeken en selecteren

Om deze uitgangsvraag met deelvragen te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016) en richtlijn Hypertensie in de 2e en 3e lijn.

Overwegingen

Leefstijl

Voor algemene adviezen met betrekking tot leefstijl wordt naar module 2.1 en naar de NHG-Zorgmodules Leefstijl verwezen. Voor leefstijladviezen over zoutinnamebeperking bij verhoogde bloeddruk wordt naar de richtlijn Hypertensie in de tweede en derde lijn verwezen.

Bloeddrukverlagende geneesmiddelen

Het grote aantal gerandomiseerde onderzoeken naar bloeddrukverlagende behandelingen, zowel die waarin actieve behandeling werd vergeleken met placebo als de onderzoeken die verschillende bloeddrukverlagende geneesmiddelen vergeleken, bevestigen dat (i) het voornaamste voordeel van bloeddrukverlagende behandeling is gelegen in het verlagen van de bloeddruk op zich, en dat dit grotendeels los staat van de gebruikte geneesmiddelen; en (ii) dat thiazide en thiazideachtige diuretica (chloortalidon en indapamide), β-blokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers en ARB's de bloeddruk adequaat kunnen verlagen en het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten en morbiditeit kunnen verlagen (Law, 2009; Zanchetti, 2012). Al deze geneesmiddelen worden dus aanbevolen voor het opstarten en onderhoud van bloeddrukcontrole, als monotherapie of in combinatie. Sommige aspecten moeten worden meegewogen voor elk van de bloeddrukverlagende geneesmiddelgroepen.

De positie van β-blokkers als bloeddrukverlagend geneesmiddel van de eerste keuze wordt betwijfeld. Een meta-analyse van 147 gerandomiseerde onderzoeken (Law, 2009) rapporteert slechts een lichte inferioriteit van β-blokkers bij het voorkomen van beroerte (17% reductie in plaats van 29% reductie met andere middelen), maar een vergelijkbaar effect bij de preventie van ischemische hartklachten en HF, en grotere werking bij patiënten met een recente coronaire gebeurtenis. Een recentere meta-analyse suggereerde echter een structureler verschil in effecten op klinische eindpunten ten nadele van β-blokkers (Ettehad, 2016). Deels kan de verklaring zijn dat β-blokkers ten opzichte van andere middelen gemiddeld slechter verdragen worden, met verminderde therapietrouw als gevolg. Als β-blokkers echter wel goed verdragen worden en de bloeddruk er goed mee gereguleerd is, is er onvoldoende bewijs ze af te raden. Omdat β-blokkers leiden tot gewichtstoename, een ongunstig effect hebben op de lipidenmetabolisme en de incidentie van diabetes mellitus verhogen (vergeleken met andere geneesmiddelen), hebben zij sowieso niet de voorkeur voor hypertensieve patiënten met meerdere metabole risicofactoren en aandoeningen die het risico op nieuwe ernstige diabetes mellitus vergroten (zoals obesitas, verhoogde nuchtere glucose). Dit geldt mogelijk niet voor vasodilaterende β-blokkers zoals carvedilol en nebivolol, die weinig of geen dysmetabole werking hebben. Bij deze vasodilaterende β-blokkers is de incidentie van nieuwe diabetes mellitus lager dan bij conventionele β-blokkers.

Thiazidediuretica hebben eveneens een dyslipidemisch en diabetogeen effect, vooral bij gebruik in hoge doses. Thiaziden werden vaak toegediend in combinatie met β-blokkers bij onderzoeken waaruit een relatief hoge incidentie van nieuwe diabetes mellitus bleek.

ACE-R's en ARB's zijn vooral effectief bij het verminderen van linkerventrikelhypertrofie, het verminderen van microalbuminurie en proteïnurie, het behouden van de nierfunctie en vertraging van terminaal nierfalen.

De bewijzen voor voordelen van andere soorten middelen zijn veel beperkter. De β-1 blokkers, centraal werkende middelen (β2 adrenoreceptoragonisten en imidazolinereceptoragonisten), anti-aldosteronmiddelen en de renineremmer aliskiren verlagen de bloeddruk effectief bij hypertensie, maar er zijn geen gegevens bekend over hun vermogen het risico op hart- en vaatziekten te verbeteren. Al deze middelen zijn vaak gebruikt als toegevoegde geneesmiddelen in onderzoeken waarbij de bescherming tegen hart- en vaatziekten werd gedocumenteerd en kunnen dus worden gebruikt voor een combinatiebehandeling in aanvulling op de aanbevolen combinaties (zie hieronder).

Geneesmiddelen met een 24-uurswerking hebben de voorkeur. Vereenvoudiging van de behandeling verbetert de therapietrouw en effectieve 24-uursbloeddrukcontrole is prognostisch belangrijk. Langwerkende middelen geven ook minder variabiliteit van de bloeddruk, wat mogelijk bescherming biedt tegen voortgang van orgaanschade en het risico op hart- en vaatziekten.

Een algemene rangschikking van algemene, bloeddrukverlagende geneesmiddelen is niet haalbaar en er is geen bewijs beschikbaar dat leeftijd of geslacht een andere keuze rechtvaardigen (behalve dat voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ACE-R's en ARB's door vrouwen op vruchtbare leeftijd vanwege mogelijke teratogene effecten) (Turnbull, 2008). Sommige middelen moeten als voorkeursoptie worden beschouwd bij specifieke aandoeningen omdat ze zijn gebruikt in onderzoeken met patiënten die aan die aandoeningen leden of omdat ze effectiever zijn gebleken bij specifieke vormen van orgaanschade (Tabel 2.29) (ESH/ESC, 2013).

Tabel 2.29 Voorkeursgeneesmiddelen in specifieke situaties

	Geneesmiddel
Verhoogde albuminurie (> 3mg/mmol albumine/ creatinine)	ACE-R/ARB
Eerder MI	β-blokkers, ACE-R/ARB
Angina pectoris	β-blokkers, calciumantagonist
Hartfalen	ACE-R/ARB, β-blokkers, diuretica, mineralocorticoïdereceptorantagonist
Atriumfibrilleren	β-blokkers, non-dihydropyridine-calciumkanaalblokkeerders, ACE-R/ARB, mineralocorticoïdereceptorantagonist
Perifeer arterieel vaatlijden	ACE-R
Diabetes Mellitus	ACE-R/ARB
Zwangerschap	Methyldopa, labetalol, calciumantagonist
Zwarte personen	Diuretica en calciumantagonisten

ACE-R = angiotensineconverterend enzymremmer; ARB = angiotensinereceptorblokker; Diuretica = thiazide or thiazideachtig; MI = myocardinfarct.

Adviezen bij RAS-remmers en/of diuretica

Voorlichting

De zorgverlener:

- adviseert als pijnstiller bij voorkeur geen NSAID's maar paracetamol (ook als zelfzorg);
- bespreekt met de patiënt met chronische nierschade of hartfalen het belang van dosisaanpassing bij dreigende dehydratie;
- instrueert de patiënt met chronische nierschade, hartfalen of diabetes mellitus die RAS-remmers, diuretica en/of NSAID's (ondanks contra-indicatie) gebruiken, contact op te nemen met de huisartsenpraktijk in geval van hoge koorts, fors braken of forse diarree.

Eventueel kan het beleid bij dreigende dehydratie met patiënt worden besproken zodat de patiënt zelfstandig tijdelijk medicatie kan verminderen of stoppen in geval van dreigende dehydratie.

Beleid in geval van (dreigende) dehydratie/nierfunctiedaling/hyperkaliëmie/hypokaliëmie/hyponatriëmie:
(Dreigende) dehydratie:

- Overweeg bij de kwetsbare patiënt of de patiënt met multimorbiditeit (zoals hartfalen, chronische nierschade) in geval van (dreigende) dehydratie tijdelijk de RAS-remmer en/of aldosteronantagonist te halveren en het diureticum te halveren of staken.

Nierfunctiedaling (RAS-remmer):

- eGFR >30 tot 59 milliliter/minuten/1,73 m^2: enige daling van de eGFR na de start met RAS-remmers is normaal. Daling van de eGFR met 20% van de uitgangswaarde, met 30 milliliter/minuten als ondergrens, is acceptabel.
- eGFR 15 tot 29 milliliter/minuten /1,73 m^2: halveer de dosis en controleer de eGFR na 2 weken.
- eGFR <15 milliliter/minuten /1,73 m^2: stop de RAS-remmer en/of het diureticum en controleer de eGFR na 2 weken.
- Consulteer of verwijs naar een internist-nefroloog bij aanhoudende lage waardes van de eGFR (<30 milliliter/minuten /1,73 m^2).

Nierfunctiedaling (aldosteronantagonist):

- eGFR 15 tot 44 milliliter/minuten /1,73 m^2: halveer de dosis en controleer de eGFR na 2 weken.
- eGFR <15 milliliter/minuten 1,73 m^2: stop de aldosteronantagonist en controleer de eGFR na 2 weken.
- Consulteer of verwijs naar een internist-nefroloog bij aanhoudende lage waardes van de eGFR (<30 milliliter/minuten /1,73 m^2).

Hyperkaliëmie:

- Ga na of (andere) kaliumsparende diuretica of aldosteronantagonist (triamtereen, amiloride, spironolacton) worden voorgeschreven en stop die. Een serumkaliumstijging tot 5,5 mmol/l is acceptabel.
- Kalium >5,5 mmol/l: halveer de dosis en controleer het serumkalium na 2 weken.
- Kalium >6,0 mmol/l: stop de RAS-remmer/aldosteronantagonist/kaliumsparend diureticum en controleer het serumkalium na 2 weken. Overleg met internist over de mogelijke oorzaak.

Hypokaliëmie:

- Verhoog de dosering van een eventuele RAS-remmer, en/of voeg een aldosteronantagonist toe en eventueel kalium- en magnesiumsupplementen (hypokaliëmie gaat hand in hand met hypomagnesiëmie maar treedt eerder op).

Normo- of hypovolemische hyponatriëmie:

- Stop thiazide-(achtige) diuretica en overleg met internist of cardioloog voor beleid ten aanzien van overige diuretica, zoutinname en eventuele vochtbeperking.

Combinatiebehandeling

Bij de meeste patiënten is een combinatiebehandeling nodig om de bloeddruk onder controle te houden. Toevoeging van een geneesmiddel uit een andere klasse moet daarom worden beschouwd als een aanbevolen behandelstrategie tenzij het initiële middel moet worden vervangen vanwege bijwerkingen of omdat het niet voldoende bloeddrukverlagend werkt. De extra bloeddrukverlaging door het combineren van geneesmiddelen uit verschillende klassen is ongeveer vijf keer hoger dan verdubbeling van de dosis van een geneesmiddel (Wald, 2009) en vermindert mogelijk de bijwerkingen van de afzonderlijke middelen. De combinatie van twee geneesmiddelen biedt mogelijk ook voordelen voor de start van behandeling, vooral bij patiënten met een (sterk) verhoogd risico bij wie de bloeddruk snel onder controle moet komen. Er zijn gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar die wijzen op een verlaging van de kans op hart- en vaatziekten door combinatiebehandeling, met name voor de combinatie van een diureticum met een ACE-R, een ARB of een calciumantagonist (Jamerson, 2008). Anderzijds leidt de combinatie van β-blocker/diureticum eerder tot diabetes mellitus en moet dus worden vermeden tenzij vereist om andere redenen. De combinatie ACE-R en ARB wordt niet aangeraden (Yusuf, 2008). Specifieke voordelen van deze combinatie voor patiënten met chronische nierschade met proteïnurie (vanwege het superieure anti-proteïnurische effect) moeten nog worden bevestigd in klinische trials.

Bij 15 tot 20% van hypertensieve patiënten is een combinatie van drie geneesmiddelen nodig om de bloeddruk onder controle te krijgen en een combinatie van drie bloeddrukverlagende geneesmiddelen in een enkel tablet heeft dan mogelijk de voorkeur. Hoe minder pillen per dag moeten worden ingenomen, hoe beter de therapietrouw, die bij patiënten met hypertensie toch al laag is. De meest rationele combinaties lijken een blokker van het renine-angiotensine-systeem, een calciumantagonist en een diureticum in een effectieve dosis.

Resistente hypertensie

De definitie van behandelingsresistente hypertensie is het niet behalen van de systolische streefwaarde <140 mmHg met een behandelstrategie die bestaat uit toepasselijke leefstijlmaatregelen plus een diureticum en twee andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen uit verschillende klassen bij een adequate dosis (maar niet noodzakelijkerwijs een mineralcorticoïdereceptorantagonist). Afhankelijk van de bestudeerde populatie en de intensiteit van medische screening, ligt de gerapporteerde prevalentie van resistente hypertensie tussen 5 en 30% van de totale populatie met hypertensie, waarbij <10% waarschijnlijk de ware prevalentie vertegenwoordigt. Resistente hypertensie is geassocieerd met een hoog risico op hart- en vaatziekten en chronische nierschade (Daugherty, 2012). Voordat een patiënt als behandelingsresistent moet worden beschouwd, moet worden overwogen of er sprake kan zijn van gebrekkige therapietrouw, wittejassensyndroom of hoge zout- of alcoholconsumptie of andere voedingsstoffen (zoals drop), evenals het gebruik van geneesmiddelen met een mogelijk bloeddrukverhogend effect, recreatieve drugs of secundaire hypertensie. Voeg spironolacton 25 tot 50 milligram toe wanneer de bloeddrukstreefwaarde niet wordt gehaald na de initiële behandeling met een ACE-remmer of ARB, calciumantagonist en thiazidediureticum. Bij niet verdragen van spironolacton kan amiloride 10 tot 20 milligram als alternatief worden overwogen.

Wanneer de behandeling met geneesmiddelen niet effectief is (dat wil zeggen resistente hypertensie) moet verwijzing naar een specialist worden overwogen. Een invasieve benadering (zoals baroreflexactivatietherapie) bij deze patiënten moet alleen worden overwogen voor degenen met echt resistente hypertensie, met klinische waarden van ≥160 mmHg systolische bloeddruk en met een bloeddrukverhoging bevestigd door een ambulante bloedrukmeting zoals een 24 uurs meting. Voor meer informatie wordt naar de richtlijn Hypertensie in de tweede of derde lijn verwezen.

Duur van behandeling en follow-up

Bloeddrukverlagende behandeling moet voor onbepaalde tijd gehandhaafd worden. Bij stopzetting van de behandeling bij hypertensieve patiënten keert de bloeddruk meestal terug naar het niveau van voor de behandeling. Voor sommige patiënten, bij wie de behandeling gepaard gaat met een effectieve bloeddrukverlaging gedurende langere tijd, is het mogelijk het aantal en/of dosering van de geneesmiddelen te verlagen. Hier is vooral sprake van wanneer de bloeddrukverlaging gepaard gaat met een gezondere leefstijl. De medicatie moet geleidelijk worden gereduceerd en de patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd omdat de kans bestaat dat de hypertensie terugkeert.

Follow-up van patiënten dient te worden uitgevoerd door een team van zorgverleners, bestaande uit artsen, verpleegkundigen en apothekers. Bij een stabiele instelling (streefwaarden zijn bereikt en geen of acceptabele bijwerkingen) kan een frequentie van 1 tot 2 maal per jaar een controle voldoende zijn. Bij niet goed ingestelde patiënten is een hogere frequentie nodig.

Aanbevelingen

Geef alle personen met een verhoogde bloeddruk leefstijladviezen (zie module 2.1)

Bloeddrukverlagende medicatie kan worden overwogen bij personen met een laag – matig risico op hart- en vaatziekten, met een verhoogde bloeddruk, indien leefstijlmaatregelen de bloeddruk onvoldoende doen dalen.

Alle soorten bloeddrukverlagende middelen zijn gelijkwaardig en hebben een even groot bloeddrukverlagend effect; al zijn er aanwijzingen dat β-blokkers minder effectief zijn dan diuretica, ACE-remmers, ARB's en calciumantagonisten (zie voor specifieke situaties tabel 2.29).

Starten met combinatietherapie (2 middelen) kan worden overwogen bij patiënten met een sterk verhoogde bloeddruk of met een hoog risico op hart- en vaatziekten.

Het combineren van twee of drie middelen in één tablet kan worden overwogen om therapietrouw te bevorderen.

Instrueer de patiënt met chronische nierschade, hartfalen of diabetes mellitus die RAS-remmers, diuretica en/of NSAID's gebruiken, contact op te nemen met de huisartsenpraktijk in geval van hoge koorts, fors braken of forse diarree.

Literatuur

Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. Arch Intern Med. 2002;162:577-81.

Bos MJ, Buis S. Thirty-Minute Office Blood Pressure Monitoring in Primary Care. Ann Fam Med. 2017;15(2):120-123. doi: 10.1370/afm.2041. PubMed PMID: 28289110; PubMed Central PMCID: PMC5348228.

Culleton BF, McKay DW, Campbell NR. Performance of the automated BpTRU measurement device in the assessment of white-coat hypertension and white-coat effect. Blood Press Monit. 2006;11(1):37-42. PubMed PMID: 16410740.

Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012;125:1635–1642.

ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 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. J Hypertens. 2013;31:1925–1938.

Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. Epub 2015 Dec 24. Review. PubMed PMID: 26724178.

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417–2428.

Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. Am J Cardiol. 1971;27:335-46.

Koek HL, Grobbee DE, Bots ML. Trends in cardiovasculaire ziekte en sterfte in Nederland, 1980 tot 2000. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004;148:27-32.

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.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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;360:1903–1913.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990 tot 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2224–2260.

Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 1999;34:381-5.

Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension. 2006;47:846–853.

Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. Hypertension. 2010;55:195–200.

Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med. 1992;152:56-64.

O'Brien E,Waeber B, Parati G, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. BMJ. 2001; 322:531–536.

O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. J Hypertens. 2013;31:649–654.

Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens. 2008;26: 1505–1526.

Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, et al. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. Hypertension. 2014;64:1228–1234.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33:1635–701.

Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J. 2014;35(19):1245-1254.

Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J. 2010;31:883–891.

SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard bloodpressure control. N Engl J Med. 2015;373:2103–2116.

Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med. 1993;153:598-615.

Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2008;336: 1121–1123.

Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. Circulation 2007;116:700–705.

Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009;122:290–300.

van der Wel MC, Buunk IE, van Weel C, et al. A novel approach to office blood pressure measurement: 30-minute office blood pressure versus daytime ambulatory blood pressure. Ann Fam Med. 2011;9(2):128-35. doi: 10.1370/afm.1211. PubMed PMID: 21403139; PubMed Central PMCID: PMC3056860.

Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015 Nov 21;386(10008):2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3. Epub 2015 Sep 20.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 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. J Am Coll Cardiol. 2017;pii:S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29146535.

Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358: 1547–1559.

Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management—is nice always good? J Hypertens. 2012;30:660–668.

De tekst van deze module is intergraal overgenomen uit het in 2017 gepubliceerde addendum (kwetsbare) ouderen bij de multidisciplianire richtlijn CVRM. Het addendum is beschikbaar in de Richtlijnendatabase.

2.3.3 Welke bloeddrukstreefwaarde dienen te worden gehanteerd bij de behandeling van hypertensie bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de effectiviteit van antihypertensiva bij (kwetsbare) oudere patiënten met hypertensie?
2. Wat is de effectiviteit van een intensieve behandeling met antihypertensiva bij (kwetsbare) oudere patiënten?

Inleiding

Op basis van de literatuur blijkt behandeling van hypertensie effectief te beschermen tegen hart- en vaatziekten bij 70-plussers. Echter, weinig is bekend over het effect van de behandeling van hypertensie bij kwetsbare ouderen. Gezien de snelle groei van deze specifieke groep van patiënten met complexe comorbiditeit is het van belang om op bewijs gebaseerd behandeling toe te passen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de effectiviteit van een (intensieve) behandeling met antihypertensiva bij ouderen met en zonder hart- en vaatziekten vergeleken met een standaardbehandeling of geen behandeling?

P: ouderen (ouder dan 70 jaar) met en zonder hart- en vaatziekten;
I1: intensieve behandeling met antihypertensiva;
I2: standaardbehandeling;
C: placebo;
O: kwaliteit van leven; functioneren waaronder cognitief; bijwerkingen; mortaliteit; hart- en vaatziekten; ziektevrij.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte hart- en vaatziekten, kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen en totale mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1493 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews met een gedocumenteerde zoekstrategie, evidence-tabellen en beoordeling van het risico op bias;
- gerandomiseerde, gecontroleerde trials waarbij of antihypertensiva vergeleken werd met placebo of een behandeling met een strikte bloeddrukcontrole werd vergeleken met standaard bloeddrukstreefwaarde bij patiënten ouder dan 70 jaar met een verhoogde bloeddruk (of een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of een subgroepanalyse bij patiënten ouder dan 70 jaar).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 107 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 100 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en zeven artikelen (vijf studies) definitief geselecteerd. Een artikel (Forette, 2008) werd gevonden door het doorlopen van referenties van geincludeerde artikelen.

Resultaten
Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
1 Vergelijking: antihypertensiva versus placebo
Ouderen met of zonder hart- en vaatziekten
Beckett (2008) ondernam een gerandomiseerd, gecontroleerde trial naar de effectiviteit en veiligheid van antihypertensiva bij patiënten van 80 jaar of ouder. Patiënten met hypertensie, gedefinieerd als een aanhoudende systolische bloeddruk boven 160 mmHg, kwamen in aanmerking. Voor de start van de trial werden alle patiënten gevraagd om te stoppen met antihypertensiva en een placebo tablet te gaan slikken voor ten minste twee maanden. Na randomisatie ontvingen 1933 patiënten 1,5 milligram indapamide en 1912 patiënten een vergelijkbare placebo. Patiënten werden in het eerste jaar minste driemaandelijks gezien en daarna elk half jaar. Tijdens elk bezoek kon perindopril (2 of 4 mg) worden toegevoegd om de bloeddrukstreefwaarde (onder 150/80 mmHg) te halen. Bloeddruk werd jaarlijks gemeten. De mediaan follow-up was 1,8 jaar (bereik: 0 tot 6,5). De trial was vroegtijdig gestopt vanwege ethische redenen (een onverwachte reductie op het risico om te overlijden bij gebruik van antihypertensiva). Data over cognitief functioneren waren beschikbaar in een publicatie van Peters (2008).

Staessen (1998) onderzocht de voordelen van antihypertensiva onder oudere patiënten met hypertensie. Patiënten kwamen in aanmerking bij een leeftijd van ten minste 60 jaar en de systolische bloeddruk tussen 160 en 219 mmHg tijdens het nemen van een placebo voor deelname aan de trial. In totaal werden 4695 patiënten gerandomiseerd met

gemiddelde leeftijd van 70 jaar; 2398 ontvingen nitrendipine (10 tot 40 mg/d) en 2297 een vergelijkbare placebo. Indien nodig werd nitrendipine gecombineerd met of vervangen door enalapril (5 tot 20 milligram/dag) of hydrochlorothiazide (12,5 tot 25 mg/d) of beide. De bloeddrukstreefwaarde was 150 mmHg. Patiënten werden per drie maanden gezien. De mediaan follow-up was 2,0 jaar (bereik van 1 maand tot 97 maanden). De trial was vroegtijdig gestopt vanwege reductie op het risico op een beroerte bij gebruik van antihypertensiva. Data over cognitief functioneren waren beschikbaar in een publicatie van Forette (1998).

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

Beckett (2008) observeerde dat het risico op hart- en vaatziekten gedurende follow-up bij gebruik van antihypertensiva verlaagd was vergeleken met placebo (HR 0,66 95%BI: 0,53 tot 0,82). 138 patiënten onder actieve behandeling kregen hart- en vaatziekten vergeleken met 193 patiënten onder de controle behandeling.

Staessen (1998) rapporteerde dat 137 patiënten bij gebruik van antihypertensiva hart- en vaatziekten kregen (rate 23,3 per 1000 patiëntjaren) vergeleken met 186 patiënten die een placebo kregen (rate 33,9 per 1000 patiëntjaren). Het risico om tijdens follow-up hart- en vaatziekten te kregen was 31% lager bij gebruik van antihypertensiva (HR 0,69 95%BI: 0,55 tot 0,86).

Het gepoolde risico op hart- en vaatziekten tijdens follow-up was 33% lager in het voordeel van antihypertensiva (HR 0,67 95%BI: 0,58 tot 0,79).

2. Kwaliteit van leven

Beckett (2008) en Staessen (1998) rapporteerden geen data over kwaliteit van leven.

3. Functioneren

De HYVET-trial (Peters, 2008) observeerde een verbetering in MMSE met 0,7 punten (SD 4,0) ten opzichte van baseline bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met een afname met 1,1 punten (SD 3,9) bij een placebo (p=0,08). Het risico op dementie was potentieel 14% verlaagd bij gebruik van antihypertensiva (HR 0,86 95%BI: 0,67 tot 1,09).

Forette (1998) rapporteerde in totaal 32 personen die gedurende de studie dementia ontwikkelden, waarvan 21 in de placebogroep en 11 in de antihypertensivagroep. Gedurende vijf jaar was de frequentie om dementie te ontwikkelen 50% lager bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo (RR 0,50 95%BI: 0,22 tot 1,08). De resultaten van het risico op dementia was gepoold. Het risico op dementie is potentieel 18% verlaagd (RR 0,82 95%BI: 0,65 tot 1,04).

De resultaten van het risico op dementie zijn gepoold. Het risico om dementie te ontwikkelen gedurende studie was potentieel 18% verlaagd bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo (RR 0,82 95%BI: 0,65 tot 1,04).

Tabel 2.30 Overzicht met resultaten

Auteur (jaar)	Dementie (95%BI)
Peters (2008)	HR 0,86 (0,67 tot 1,09)
Forette (1998)	RR 0,50 (0,22 tot 1,08)
Gepoold	RR 0,82 (0,65 tot 1,04)

4. Bijwerkingen

Beckett (2008) observeerde dat 358 (19%) patiënten een ernstig ongewenst voorval kregen tijdens het gebruik van antihypertensiva vergeleken met 448 (23%) patiënten tijdens het gebruik van een placebo. Dit verschil was statistisch significant bevonden. Het is echter onbekend om welke ernstige ongewenste voorvallen het gaat.

Staessen (1998) rapporteerde geen gegevens over mogelijke bijwerkingen of ongewenste voorvallen bij gebruik van antihypertensiva.

5. Mortaliteit

In de trial van Beckett (2008) kwamen 196 patiënten onder actieve behandeling te overlijden (rate 24 per 1000 patiëntjaren) vergeleken met 235 patiënten die een placebo kregen (rate 60 per 1000 patiëntjaren). Het risico om te overlijden gedurende follow-up was 21% lager bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo (HR 0,79 95%BI: 0,65 tot 0,95). Ook het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten was verlaagd (HR 0,77 95%BI: 0,60 tot 1,01).

Staessen (1998) observeerde dat 123 patiënten (rate van 20,5 per 1000 patiëntjaren) bij gebruik van antihypertensiva tijdens follow-up kwamen te overlijden vergeleken met 137 patiënten (rate 24,0 per 1000 patiëntjaren). Het risico om te overlijden tijdens follow-up was mogelijk 14% lager bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo (HR 0,86 95%BI: 0,67 tot 1,10). Het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten tijdens follow-up is potentieel 27% verlaagd (HR 0,73 95%BI: 0,52 tot 1,03). In totaal overleden 59 patiënten (rate 9,8 per 1000 patiëntjaren) die antihypertensiva gebruikten en 77 patiënten (rate 13,5 per 1000 patiëntjaren) die placebo kregen.

De gepoolde hazard ratio voor mortaliteit was 0,82 (95%BI: 0,70 tot 0,95). Het risico om te overlijden tijdens follow-up is 18% lager bij gebruik van antihypertensiva. Het gepoolde effect voor mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten was 0,76 (95%BI: 0,61 tot 0,93) en daarom 24% lager in het voordeel van antihypertensiva.

Tabel 2.31 Overzicht met resultaten

Auteur (jaar)	All-cause mortaliteit (95%BI)	Mortaliteit hart- en vaatziekten (95%BI)
Beckett (2008)	HR 0,79 (0,65 tot 0,95)	HR 0,77 (0,60 tot 1,01)
Staessen (1998)	HR 0,86 (0,67 tot 1,10)	HR 0,73 (0,52 tot 1,03)
Gepoold	HR 0,82 (0,70 tot 0,95)	HR 0,76 (0,61 tot 0,93)

6. Bloeddruk

In de trial van Beckett (2008) was na twee jaar onder actieve behandeling de systolische bloeddruk gemiddeld gedaald met 29,5 mmHg (SD 15,4) ten opzichte van baseline (diastolische bloeddruk met 12,9 mmHg (SD 9,5)). Patiënten onder placebo behandeling zagen een daling in systolische bloeddruk van 14,5 mmHg (SD 18,5) (diastolische bloeddruk met 6,8 mmHg (SD 10,5)).

Staessen (1998) rapporteerde het effect op systolische en diastolische bloeddruk na de mediaan follow-up (twee jaar). Onder actieve behandeling nam de systolische bloeddruk met gemiddeld 23 mmHg af (SD 16) en de diastolische bloeddruk met 7 mmHg (SD 8) en onder placebo met respectievelijk 13 mmHg (SD 17) en 2 mmHg (SD 8). De systolische

bloeddruk nam gemiddeld af met 10,1 mmHg (95%BI: 8,8 tot 11,4) in het voordeel van actieve behandeling en de diastolische bloeddruk met 4,5 mmHg (95%BI: 3,9 tot 5,1).

Tabel 2.32 Overzicht van resultaten

Bloeddruk (mmHg)	Antihypertensiva	Placebo	Gemiddeld verschil (95%BI)
Systolische			
Beckett (2008)	-29,5 (SD 15,4)	-14,5 (SD 18,5)	-15,0 (-16,1 tot -13,9)
Staessen (1998)	-23 (SD 16)	-13 (SD 17)	-10,1 (-11,4 tot -8,8)
Gepoold			-13,0 (-13,8 tot -12,2)
Diastolische			
Beckett (2008)	-12,9 (SD 9,5)	-6,8 (SD 10,5)	-6.1 (-6.7 tot -5.5)
Staessen (1998)	-7 (SD 8)	-2 (SD 8)	-4,5 (-5,1 tot -3,9)
Gepoold			-5,3 (-5,7 tot -4,9)

Gebruik van antihypertensiva resulteert na twee jaar in een afname in systolische bloeddruk van 13,0 mmHg (95%BI: 12,2 tot 13,8) en een afname in diastolische bloeddruk van 5,3 (95%BI: 4,9 tot 5,7).

Kwetsbare patiënten
Warwick (2015) heeft de studiepopulatie van de HYVET-trial gestratificeerd op basis van de Frailty Index. De Frailty Index was berekend aan het begin van de trial en op basis van aan- of afwezigheid van 60 condities. Het aantal aanwezige stoornissen werd gedeeld door 60 om de score van Frailty Index te geven. De resultaten voor de uitkomst mortaliteit en hart- en vaatziekten werd gestratificeerd per 0,1 interval van de Frailty Index Score. Het risico om te overlijden of het krijgen van hart- en vaatziekten tijdens follow-up nam af met elke toename in kwetsbaarheid. Echter, het aantal deelnemers met een hoge score en daarmee kwetsbaar is relatief klein met als gevolg brede betrouwbaarheidsintervallen. Daarnaast is de vraag of deze groep van kwetsbare patiënten een weerspiegeling is van de kwetsbare oudere patiënt uit de algemene populatie.

Bewijskracht van de literatuur
Vergelijking: antihypertensiva versus placebo
Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; 1 trial met bijna 50% lost to follow-up).

Kwaliteit van leven: Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om de bewijskracht te graderen voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven.

Functioneren: De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; bijna 50% lost to follow-up).

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; bijna 50% lost to follow-up).

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat all-cause mortaliteit en mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; 1 trial met bijna 50% lost to follow-up).

Bloeddruk: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; 1 trial met bijna 50% lost to follow-up).

Vergelijking: antihypertensiva versus placebo

Hart- en vaatziekten

Matig GRADE	Oudere patiënten die antihypertensiva gebruiken hebben een verlaagd risico op hart- en vaatziekten vergeleken met placebo. *Bronnen (Beckett, 2008; Staessen, 1998)*

Kwaliteit van leven

- GRADE	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van een intensieve behandeling met een strikte bloeddruk op kwaliteit van leven vergeleken met een standaardbehandeling en matige bloeddrukcontrole.

Cognitief functioneren

Laag GRADE	Risico op het optreden van dementie is mogelijk verlaagd bij gebruik van antihypertensiva door patiënten met hypertensie van 80 jaar of ouder. *Bronnen (Peters, 2008; Forette, 1998)*

Bijwerkingen

Laag GRADE	Het risico op een ernstig ongewenst voorval bij gebruik van antihypertensiva is verlaagd vergeleken met het gebruik van een placebo. *Bronnen (Beckett, 2008)*

Mortaliteit

Matig GRADE	Het risico op overlijden binnen 6,5 jaar is verlaagd bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Beckett, 2008; Staessen, 1998)*

Matig GRADE	*Ten gevolge van hart- en vaatziekten* Het risico op overlijden binnen 6,5 jaar ten gevolge van hart- en vaatziekten is verlaagd bij gebruik van antihypertensiva vergeleken met placebo bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Beckett, 2008; Staessen, 1998)*

Bloeddruk

Matig GRADE	Oudere patiënten die antihypertensiva krijgen, hebben ten minste een 12 mmHg lagere systolische bloeddruk en een 5 mmHg lagere diastolische bloeddruk vergeleken met patiënten die een placebo krijgen.

	Bronnen (Beckett, 2008; Staessen, 1998)

2 Vergelijking: Intensieve behandeling versus standaardbehandeling

Ouderen zonder hart- en vaatziekten

Wei (2013) onderzocht of een intensieve bloeddrukbehandeling met een streefwaarde van minder dan 140 over 90 mmHg vergeleken met een behandeling en een streefwaarde van minder dan 150 over 90 mmHg cardiovasculaire uitkomsten in Chinese hypertensieve patiënten ouder dan 70 jaar kon verbeteren. Patiënten ouder dan 70 jaar kwamen in aanmerking voor deelname als de systolische bloeddruk gelijk of hoger dan 150 mmHg was en de diastolische bloeddruk gelijk of hoger dan 90 mmHg was (tweemaal gemeten op verschillende dagen) of patiënten waren al gediagnosticeerd met hypertensie en gebruikte reeds antihypertensiva. In totaal deden 724 patiënten mee waarvan 363 werden gerandomiseerd naar de intensieve behandeling en 361 naar de standaardbehandeling. Gerandomiseerde patiënten startte met één geneesmiddel (ACE-remmer: enalapril 10 milligram/ dag, β-blokker: bisoprolol 2,5 tot 5 milligram of metoprolol 50 tot 100 mg/ dag, calcium kanaal blokker: amlodipine 5 tot 10 milligram/ dag of diurecticum: indapamide 1,5 tot 2,5 milligramg/ dag). Om de bloeddrukstreefwaarde te halen werd stapsgewijs één, twee of drie antihypertensiva toegevoegd. Mocht de bloeddrukstreefwaarde niet worden gehaald bij vier middelen, werd het verhogen van de dosering geadviseerd. Na het starten van de studie werd bloeddruk na de vierde week, na de derde maand en na de zesde maand gemeten. Vervolgens werd elke zes maanden de bloeddruk gemeten. Patiënten waren gemiddeld voor vier jaar gevolgd.

Ouderen met of zonder hart- en vaatziekten

Ogihara (2010) bepaalde of een strikte bloeddrukcontrole (dat is lager dan 140 mmHg) beter was dan matige bloeddrukcontrole (bloeddruk tussen 140 en 150 mmHg) in het verlagen van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij ouderen patiënten met geïsoleerd systolische hypertensie. Patiënten van 70 tot 85 jaar met geïsoleerd systolische hypertensie (SBP >160 mmHg en DBP <90 mmHg) werden gerekruteerd. In totaal waren 1627 patiënten gerandomiseerd naar de strikte bloeddrukcontrole en 1633 naar matige bloeddrukcontrole. In beide groepen had 13% van de patiënten eerder hart- en vaatziekten gehad. Patiënten begonnen met een angiotensinereceptorblokkers eenmaal daags. Bij het niet behalen van de streefwaarde bloeddruk in een à twee maanden, kon de dosering worden verhoogd of ander typen antihypertensiva worden bijgegeven. Bloeddruk werd minimaal elke drie maanden gemeten gedurende twee jaar. Uiteindelijk waren patiënten gemiddeld voor 2,85 jaar gevolgd.

SPRINT (2015) onderzocht de hypothese dat een lagere systolische bloeddrukstreefwaarde van <120 mmHg het risico op klinisch events verlaagt vergeleken met een streefwaarde van <140 mmHg. Patiënten ten minste 50 jaar met een systolische bloeddruk tussen 130 en 180 mmHg en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten werden geïncludeerd. Gezien de gemiddelde leeftijd van de deelnemers ongeveer 67 jaar bedroeg, werd voor het uitwerken van deze vraag alleen een subgroep analyse van 75 jaar en ouder beschreven. In totaal kregen 1317 deelnemers een intensieve behandeling met een streefwaarde van lager dan 120 mmHg en 1319 deelnemers een standaardbehandeling met een streefwaarde van 140 mmHg. Alle deelnemers werden maandelijks gezien gedurende de eerste drie maanden en daarna elke drie maanden. De medicatie van patiënten onder intensieve behandeling werd maandelijks bijgesteld om

een streefwaarde van 120 mmHg te halen. Bij deelnemers onder een standaardbehandeling werd de medicatie bijgesteld om een streefwaarde van 135 tot 139 mmHg te halen. Bij een bloeddruk onder 130 mmHg tijdens een follow-up moment of onder 135 mmHg tijdens twee momenten werd de dosering verlaagd. Bloeddruk werd bepaald op basis van drie metingen terwijl de deelnemer zat en na vijf minuten rust. De mediaan follow-up was 3,26 jaar. De trial was vroegtijdig gestopt nadat de resultaten voor de primaire uitkomst op twee tijdpunten de monitoring grens overschreven.

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

In de trial van Wei (2013) kregen in totaal 107 patiënten hart- en vaatziekten gedurende vier jaar, waarvan 40 (11%) patiënten onder een intensieve behandeling. Het risico op hart- en vaatziekte was 37% lager bij een bloeddrukstreefwaarde van lager dan 140 over 90 mmHg vergeleken met een streefwaarde van 150 over 90 mmHg (RR 0,63 95%BI: 0,44 tot 0,92).

Ogihara (2010) rapporteerde geen gegevens over het aantal hart- en vaatziekten.

SPRINT (2015) observeerden dat gedurende 3,26 jaar 101 (8%) deelnemers onder intensieve behandeling hart- en vaatziekten kregen vergeleken met 144 (11%) deelnemers onder standaardbehandeling. Daarmee was het risico op hart- en vaatziekten 33% verlaagd bij een bloeddrukstreefwaarde van <120 mmHg vergeleken met een streefwaarde van <140 mmHg (HR 0,67 95%BI: 0,51 tot 0,86).

2. Kwaliteit van leven

Wei (2013), Ogihara (2010) en SPRINT (2015) rapporteerden geen data over kwaliteit van leven.

3. Functioneren

Wei (2013), Ogihara (2010) en SPRINT (2015) rapporteerden geen data over functioneren.

4. Bijwerkingen

Wei (2013) rapporteerde geen data over bijwerkingen of ongewenste voorvallen.

Ogihara (2010) rapporteerde dat de frequentie van ernstige ongewenste voorvallen hetzelfde was in beide groepen (6% bij strikte bloeddrukcontrole en 5% bij matige bloeddrukcontrole). De meeste voorvallen waren gastro-intestinale symptomen of luchtweg gerelateerd en niet per se gerelateerd aan het gebruik van antihypertensiva.

SPRINT (2015) heeft het aantal ernstige ongewenste voorvallen voor de subgroep van 75 jaar en ouder beoordeeld. In totaal hadden 640 (49%) deelnemers onder intensieve behandeling een ernstig ongewenst voorval vergeleken met 638 (48%) deelnemers onder standaardbehandeling. Het risico op een ernstig ongewenst voorval was dus niet verschillend (HR=1,00; p=0,93). Dit hoefde niet per se voorvallen te zijn gerelateerd aan de interventie. In beide groepen was een val met een nadelige gevolgen een van de meest voorkomende ongewenste voorvallen (5% versus 6%).

5. Mortaliteit

Wei (2013) observeerde dat 51 (14%) patiënten onder intensieve behandeling kwamen te overlijden vergeleken met 87 (24%) patiënten onder standaardbehandeling. Het risico om te zijn overleden aan het eind van de trial was 47% lager bij een intensieve behandeling dan bij een standaardbehandeling (RR 0,63 95%BI: 0,46 tot 0,87). 25 (7%) patiënten onder intensieve behandeling overleden ten gevolge van hart- en vaatziekten vergeleken met 50 (14%) patiënten onder standaardbehandeling. Ook het risico om te overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten was daarmee lager bij een intensieve behandeling vergeleken met een standaardbehandeling (RR 0,53 95%BI: 0,33 tot 0,84).

In de trial van Ogihara (2010) kwamen 24 (2%) patiënten uit de strikte bloeddrukcontrole groep te overlijden vergeleken met 30 (2%) patiënten uit de matige bloeddrukcontrole groep. Het risico om te overlijden gedurende follow-up was mogelijk 22% lager bij een strikte bloeddrukcontrole vergeleken met een matige bloeddrukcontrole (HR 0,78 95%BI: 0,46 tot 1,33). Het risico was voor leeftijd, geslacht, BMI, roken, dyslipidemie, diabetes mellitus en gebruikte antihypertensiva gecorrigeerd. Het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten was niet verschillend (HR 0,97 95%BI: 0,42 tot 2,25).

SPRINT (2015) rapporteerde dat 73 (6%) deelnemers ouder dan 74 jaar onder intensieve behandeling en 106 (8%) onder standaardbehandeling kwamen te overlijden gedurende follow-up. Het risico om te overlijden gedurende follow-up was daarmee 32% lager bij een intensieve behandeling (HR 0,68 95%BI: 0,50 tot 0,92). Gegevens over dood ten gevolge van hart- en vaatziekten werden niet apart gerapporteerd voor 75-jarigen en ouder.

Gezien het verschil waarmee het effect wordt geschat in een studie en de wijze waarop gecorrigeerd is voor relevante variabelen, is ervoor gekozen om de resultaten niet te poolen, maar in een tabel weer te geven.

Tabel 2.33 Overzicht met resultaten

Auteur (jaar)	All-cause mortaliteit (95%BI)	Mortaliteit hart- en vaatziekten (95%BI)
Wei (2013)	RR 0,63 (0,46 tot 0,87)	RR 0,53 (0,33 tot 0,84)
Ogihara (2010)*	HR 0,78 (0,46 tot 1,33)	HR 0,97 (0,42 tot 2,25)
SPRINT (2015)	HR 0,68 (0,50 tot 0,92)	-

***Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, roken, dyslipidemie, diabetes mellitus en gebruikte antihypertensiva**

6. Bloeddruk

Wei (2013) heeft het effect op bloeddruk geëvalueerd door het gemiddelde te berekenen. Patiënten onder de intensieve behandeling hadden een gemiddelde systolische bloeddruk van 135,7 mmHg (SD 9,0) en een diastolische bloeddruk van 76,2 mmHg (SD 6,1) vergeleken met respectievelijk 149,7 mmHg (SD 11,0) en 82,1 mmHg (SD 7,5) bij patiënten onder standaardbehandeling aan het eind van de trial.

Ogihara (2010) rapporteerde na drie jaar de gemiddelde bloeddruk. Na drie jaar hadden patiënten met een strikte bloeddrukcontrole een gemiddeld systolische bloeddruk van 136,6 (SD 13,3) vergeleken met 142,0 mmHg (SD 12,5) onder patiënten met een matige bloeddrukcontrole. Een strikte bloeddrukcontrole resulteerde in afname van 5,4 mmHg vergeleken met matige bloeddrukcontrole (gemiddeld verschil: -5,4 mmHg 95%BI: -6,3 tot -4,5).

SPRINT (2015) heeft alleen de gemiddelde bloeddruk voor alle deelnemers gerapporteerd en niet voor de subgroep van 75-jarigen of ouder.

Tabel 2.34

Bloeddruk (mmHg)	Strikte bloeddrukcontrole	Matige bloeddrukcontrole	Gemiddeld verschil (95%BI)
Systolische			
Wei (2013)	135,7 (SD 9,0)	149,7 (SD 11,0)	-14,0 (-15,5 tot -12,5)
Ogihara (2010)	136,6 (SD 13,3)	142,0 (SD 12,5)	-5,4 (-6,3 tot -4,5)
Diastolische			
Wei (2013)	76,2 (SD 6,1)	82,1 (SD 7,5)	-5,9 (-6,9 tot -4,9)
Ogihara (2010)*	-	-	

***Gezien patiënten met alleen een systolische verhoogde bloeddruk werden geïncludeerd, worden de resultaten voor diastolische bloeddruk niet gepresenteerd.**

Het gepoolde gemiddelde verschil in systolische bloeddruk aan het eind van follow-up was -7,8 mmHg (95%BI: -8,6 tot -7,0). In de studie van Ogihara (2010) waren deelnemers met alleen een verhoogde systolische bloeddruk geïncludeerd en wordt het resultaat van diastolische bloeddruk niet gepoold. Verder dient ook benoemd te worden dat gezien de brede betrouwbaarheidsintervallen een deel van de deelnemers in beide trials niet de gestelde streefwaarde gehaald hebben.

Vergelijking: Intensieve behandeling versus standaardbehandeling
Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om de bewijskracht te graderen voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven en functioneren.

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment).

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat all-cause mortaliteit is met één niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment). De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit ten gevolge van hart- en vaatziekten is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment).

Bloeddruk: De bewijskracht voor de uitkomstmaat systolische bloeddruk is met één niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; te weinig detail over randomisatie of allocation concealment).

Conclusies

Vergelijking: Intensieve behandeling versus standaardbehandeling

Hart- en vaatziekten

Matig GRADE	Het risico op hart- en vaatziekten is lager bij een intensieve behandeling met strikte bloeddrukcontrole vergeleken met een standaardbehandeling en een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar. *Bronnen (Wei, 2013; SPRINT, 2015)*

Kwaliteit van leven

- GRADE	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van een intensieve behandeling met een strikte bloeddruk op kwaliteit van leven vergeleken met een standaardbehandeling en matige bloeddrukcontrole.

Functioneren

- GRADE	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van een intensieve behandeling met een strikte bloeddruk op functioneren vergeleken met een standaardbehandeling en matige bloeddrukcontrole.

Bijwerkingen

Matig GRADE	Het voorkomen van ernstige ongewenste voorvallen is niet verschillend tussen een intensieve behandeling met een strikte bloeddrukcontrole en een standaardbehandeling met een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar met hypertensie. *Bronnen (Ogihara, 2010; SPRINT, 2015)*

Mortaliteit

Matig GRADE	Het risico op overlijden binnen drie jaar is lager bij een intensieve behandeling met een strikte bloeddrukcontrole vergeleken met een standaardbehandeling en een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar met hypertensie. *Bronnen (Wei, 2013; Ogihara, 2010; SPRINT, 2015)*

Zeer laag GRADE	*Ten gevolge van hart- en vaatziekten* Het is onduidelijk of het risico op overlijden binnen drie jaar ten gevolge van hart- en vaatziekten verschillend is tussen een intensieve behandeling met een strikte bloeddrukcontrole en een standaardbehandeling met een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar met hypertensie. *Bronnen (Wei, 2013; Ogihara, 2010)*

Bloeddruk

Matig GRADE	Een intensieve behandeling met een strikte bloeddrukcontrole verlaagt de systolische bloeddruk met ten minste 7 mmHg vergeleken met standaardbehandeling en een matige bloeddrukcontrole bij patiënten ouder dan 70 jaar. *Bronnen (Wei, 2013; Ogihara, 2010)*

Overwegingen

Gezien het effect van antihypertensiva op bloeddruk en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit dienen zowel vitale als kwetsbare ouderen te starten met antihypertensiva; de vraag is welke bloeddrukstreefwaarde gehanteerd dient te worden. Bij het opstellen van de aanbevelingen is de nieuwe ESC-richtlijn leidend geweest voor de streefwaarde van een systolische bloeddruk 140 tot 150 mmHg.

Gezien de recente resultaten van de SPRINT-studie, lijkt er een significante reductie op te treden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en mortaliteit in het algemeen bij ouderen van 75 jaar en ouder die intensieve behandeling met strikte bloeddrukcontrole (SBD ≤120 mmHg) kregen in vergelijking met patiënten van 75 en ouderen die standaardbehandeling krijgen. Ook een positief resultaat was de niet-toegenomen incidentie van veelvoorkomende bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie en vallen in de groep van ouderen onder intensieve behandeling versus ouderen onder standaardbehandeling.

Voordat wij een conclusie trekken, moeten wij rekening houden met de specifieke in- en exclusiecriteria van de SPRINT-trial die zeker een invloed zouden kunnen hebben gehad op de resultaten. De SPRINT-trial is verricht in een Noord-Amerikaanse populatie. De deelnemers aan de studie waren relatief gezond (exclusiecriteria waren diabetes mellitus, CVA, hartfalen, een staande systolische bloeddruk <110 mmHg). Tevens waren ouderen met dementie en verpleeghuisbewoners niet geïncludeerd. Ten slotte was de bloeddrukmeting verkregen in afwezigheid van (para)medisch personeel (unattended measurements). Met deze gedachten dient extrapolatie van de resultaten van de SPRINT-trial naar patiëntengroepen met karakteristieken anders dan de deelnemers aan de studie zeer voorzichtig te zijn. Kwetsbare ouderen waren echter niet geïncludeerd in deze trial, dus de behandeling van hypertensie bij kwetsbare ouderen met complexe somatisch en/of psychisch comorbiditeit blijft gebaseerd op de inschatting van de individuele patiënt. Nieuwe trials die deze categorieen van patienten zullen gaan includeren zijn echter noodzakelijk.

Het is aangetoond dat een te lage diastolische bloeddruk geassocieerd is met het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hart en vaatziekte van 65 jaar en ouder. Echter, er zijn geen studies die deze resultaten hebben aangetoond bij (kwetsbare) ouderen van 70 jaar en ouder. Wel blijkt uit observationele studies bij kwetsbare ouderen dat een lage (diastolische) bloeddruk geassocieerd is met een verhoogd mortaliteitsrisico (van Bemmel, 2006) en aan verminderde functie (Muller, 2013; Muller, 2014; Sabayan, 2012). Verscheidene met name observationele studies hebben laten zien dat een diastolische bloeddruk onder de 60 tot 70mmHg is geassocieerd met een hoger mortaliteits risico (Post-Hospers, 2015) en een hoger risico op cardiale

events (McEvoy, 2016; Messerli, 2006). Dit is de reden dat bij kwetsbare ouderen we adviseren de bloeddrukverlagende behandeling niet verder te intensiveren als de diastolische bloeddruk onder de 70mmHg komt (Muller, 2014).

In deze observationele studies is vaak sprake van confounding by indication, waardoor mogelijk een hoge mortaliteit wordt geregistreerd. In ieder geval zijn gerandomiseerde, gecontroleerde trials nodig om het effect van bloeddrukbehandeling te onderzoeken.

Aanbeveling

Vitale ouderen

Streef naar de systolische bloeddruk <150 mmHg bij vitale ouderen.

Overweeg bij het verdragen en het niet optreden van bijwerkingen van de medicatie bij vitale ouderen de systolische bloeddruk nog verder te verlagen onder 140 mmHg. Monitor de bijwerkingen bij iedere controle.

Pas de medicatie aan bij het optreden van bijwerkingen bij vitale ouderen door bijvoorbeeld het verlagen van de dosering, het switchen van medicatie of het stoppen van medicatie.

Kwetsbare ouderen

Streef naar een systolische bloeddruk <150 mmHg bij kwetsbare ouderen onder de voorwaarde van voorzichtig titreren.

Stop met het verder intensiveren van bloeddrukverlagende behandeling en overweeg het verlagen van de dosering bij kwetsbare ouderen met een diastolische bloeddruk <70 mmHg ongeacht de hoogte van de systolische bloeddruk.

Monitor het optreden van eventuele bijwerkingen bij kwetsbare ouderen.

Literatuur

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(18):1887-98.

van Bemmel T, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. J Hypertens. 2006;24(2):287-92. PubMed PMID: 16508574.

Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet. 1998;352(9137):1347-51. PubMed PMID: 9802273.

McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. J Am Coll Cardiol. 2016;68(16):1713-1722. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.754. PubMed PMID: 27590090; PubMed Central PMCID: PMC5089057.

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(12):884-93. PubMed PMID: 16785477.

Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, et al. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? Hypertension. 2014;63(3):433-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00911. Review. PubMed PMID: 24324042.

Muller M, Jochemsen HM, Visseren FL, et al; SMART-study group. Low blood pressure and antihypertensive treatment are independently associated with physical and mental health status in patients with arterial disease: the SMART study. J Intern Med. 2013;274(3):241-51. doi: 10.1111/joim.12069. PubMed PMID: 23527863; PubMed Central PMCID: PMC3750200.

Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. Hypertension. 2010;56(2):196-202.

Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension i n the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet neurol. 2008;7(8):683-9.

Post Hospers G, Smulders YM, Maier AB, et al. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. J Intern Med. 2015;277(4):488-97. doi: 10.1111/joim.12284. PubMed PMID: 25041041.

Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. J Am Geriatr Soc. 2012;60(11):2014-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04203.x. PubMed PMID: 23126669.

SPRINT Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-16.

Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. Arch Intern Med. 1998;158(15):1681-91.

Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. BMC Med. 2015;13:78.

Wei Y, Jin Z, Shen G, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(6):420-7.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison/ control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Comparison: Antihypertensive versus placebo							
Beckett, 2008 Additional data from Peters, 2008	Type of study: RCT (parallel) Setting: 195 centers Country: 13 countries across Western and Eastern Europe, China, Australasia, and North Africa Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria: • 80 years or older • Persistent hypertension (a sustained systolic hypertension of 160 mmHg) Exclusion criteria: • Contraindication to use the trial medications • Accelerated hypertension • Secondary hypertension • Hemorrhagic stroke in the previous 6 months • Heart failure requiring treatment with antihypertensive medication • Serum creatinine level greater than 150 µmol per liter	Indapamide (sustained release, 1.5 mg) The angiotensin-converting-enzyme inhibitor perindopril (2 or 4 mg), or matching placebo, was added if necessary to achieve the target blood pressure of 150/80 mmHg.	Matching placebo	Length of follow-up: Mean 2.1 years (range 0 to 6.5) Loss-to-follow-up: Intervention: N = 847 (44%) Reasons: 196 died; 282 declined to participate; 4 were withdrawn by investigator; 27 had protocol withdrawal event and no open follow-up; 164 were at centers closed by data monitoring committee; 168 for other administrative reasons; 6 lost to follow-up Control: N = 896 (47%) Reasons: 235 died; 266 declined to participate; 5 were withdrawn by investigator; 42 had	1. Quality of life Not reported 2. Functional status Cognition, measured with the MMSE*, mean change from baseline I: 0.7 points (SD 4.0) C: -1.1 points (SD 3.9) P=0.08 Dementia, n I: 126 C: 137 HR 0.86 (95%CI: 0.67-1.09) 3. Adverse events Number of serious adverse events, n (%) I: 358 (19) C: 448 (23) P=0.001 4. Mortality	Data on cognition was reported in the publication by Peters, 2008. *Data was available in 1687 under active treatment versus 1649 under placebo.

		• Serum potassium level of less than 3.5 mmol per liter or more than 5.5 mmol per liter • Gout • Diagnosis of clinical dementia • Requirement of nursing care N total at baseline: Intervention: 1933 Control: 1912 Important prognostic factors[2]: Age ± SD: I: 83 (3) C: 83 (3) Sex: I: 39% M C: 40% M Groups comparable at baseline? Yes			protocol withdrawal event and no open follow-up; 166 were at centers closed by data monitoring committee; 171 for other administrative reasons; 11 lost to follow-up Incomplete outcome data: Intervention: N = 847 (44%) Reasons: 196 died; 282 declined to participate; 4 were withdrawn by investigator; 27 had protocol withdrawal event and no open follow-up; 164 were at centers closed by data monitoring committee; 168 for other administrative reasons; 6 lost to follow-up Control: N = 896 (47%) Reasons: 235 died; 266 declined to participate; 5 were withdrawn by investigator; 42 had protocol withdrawal	Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (rate per 1000 patient years) *Total mortality, hazard ratio* I: 196 (47) C: 235 (60) HR 0.79 (95%CI 0.65-0.95) *Death due to cardiovascular event, hazard ratio* I: 99 (24) C: 121 (31) HR 0.77 (95%CI 0.60-1.01) 5. CVD Measured as all cardiovascular events, n (rate per 1000 patient years) I: 138 (34) C: 193 (51) HR 0.66 (95%CI 0.53-0.82) 6. Blood pressure Blood pressure was measured annual, mean change from	

					event and no open follow-up; 166 were at centers closed by data monitoring committee; 171 for other administrative reasons; 11 lost to follow-up	baseline in BP (SD) in mmHg *At two years, seated* I: SBP 29.5 (15.4); DBP 12.9 (9.5) C: SBP 14.5 (18.5); DBP 6.8 (10.5)	
Staessen, 1998	Type of study: RCT (parallel) Setting: Patients with isolated systolic hypertension Country: Belgium, Belorussia, Bulgaria, Croatia, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Israel, Italy, Lithuania, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation,	Inclusion criteria: • 60 years or older • During run-in placebo phase, seated systolic blood pressure between 160 and 219 mmHg and diastolic blood pressure below 95 mmHg • Standing systolic blood pressure of 140 mmHg of more • Consented to be enrolled • Long-term follow-up was possible Exclusion criteria: • Systolic hypertension secondary to a disorder that needed specific medical or	Antihypertensive treatment – Nitrendipine (10-40 mg/d) If necessary, the calcium channel blocker was combined with or replaced by enalapril maleate (5-20 mg/d) or hydrochlorothiazide (12.5-25 mg/d) or both drugs. The study medications were stepwise titrated and combined to reduce sitting systolic blood pressure by 20 mmHg or more to less than 150 mmHg.	Control group – matching placebo	Length of follow-up: Median follow-up of 2.0 years (range 1 to 97 months) Loss-to-follow-up: Intervention: N = 660 (28%) Reasons: 123 died; 174 supervised open follow-up; 242 unsupervised open follow-up; 121 unavailable for follow-up Control: N = 780 (34%) Reasons: 137 died; 295 supervised open follow-up; 232 unsupervised open follow-up; 116 unavailable for follow-up Incomplete outcome data:	1. Quality of life Not reported 2. Functional status Not reported 3. Adverse events Not reported 4. Mortality Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (rate per 1000 patient years) *Total mortality, hazard ratio* I: 123 (20.5) C: 137 (24) HR 0.86 (95%CI 0.67-1.10) *Death due to cardiovascular event, hazard ratio* I: 59 (9.8)	

	Slovakia, Slovenia, Spain, United Kingdom Source of funding: Industry	surgical treatment • Retinal haemorrhage or papilledema • Congestive heart failure • Dissecting aortic aneurysm • Serum creatinine at presentation of 180 µmol/ L or more • History of severe nosebleeds, stroke, myocardial infarction in the year before the study • Dementia or substance abuse • Any condition prohibiting a sitting or standing position • Severe concomitant cardiovascular or noncardiovascular disease <u>N total at baseline</u>: Intervention: 2398 Control: 2297			Intervention: N = 660 (28%) Reasons: 123 died; 174 supervised open follow-up; 242 unsupervised open follow-up; 121 unavailable for follow-up Control: N = 780 (34%) Reasons: 137 died; 295 supervised open follow-up; 232 unsupervised open follow-up; 116 unavailable for follow-up	C: 77 (13.5) HR 0.73 (95%CI 0.52-1.03) 5. <u>CVD</u> Measured as all cardiovascular events, n (rate per 1000 patient years) I: 137 (23.3) C: 186 (33.9) HR 0.69 (95%CI 0.55-0.86) 6. <u>Blood pressure</u> Blood pressure was measured every three months, mean change from baseline in BP (SD) in mmHg *At median follow-up, seated* I: SBP 23 (16); DBP 7 (8) C: SBP 13 (17); DBP 2 (8) Mean difference SBP: 10.1 (95CI: 8.8-11.4) Mean difference DBP: 4.5 (95%CI: 3.9-5.1)	

		Important prognostic factors[2]: Age ± SD: 70.2 (6.7) Sex: 33% M Groups comparable at baseline? Cannot be judged					
Comparison: intensive treatment versus standard treatment							
Wei, 2013	Type of study: RCT (parallel) Setting: Hypertensive patients Country: China Source of funding: Not stated	Inclusion criteria: • Older than 70 years • SBP ≥ 150 mmHg and /or DBP ≥ mmHg, measured twice on different days OR diagnosed with hypertension and currently receiving antihypertensive treatment. Exclusion criteria: • Secondary hypertension • Valvular heart disease • Chronic kidney dysfunction • Previous myocardial infarction	Intensive treatment (blood pressure target ≤140/90 mmHg)	Standard treatment (blood pressure target ≤150/90 mmHg)	Length of follow-up: 4 years Loss-to-follow-up: Intervention: N = 2 (0.6%) Reasons: 1 consent withdrawal; 1 lost to follow-up Control: N = 7 (2%) Reasons: 5 consent withdrawal; 2 lost to follow-up Incomplete outcome data: Intervention: N = 2 (0.6%) Reasons: 1 consent withdrawal; 1 lost to follow-up Control: N = 7 (2%)	1. Quality of life Not reported 2. Functional status Not reported 3. Adverse events Not reported 4. Mortality Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (%) *Total mortality, risk ratio* I: 51 (14) C: 87 (24) RR 0.63 (95%CI 0.46-0.87) *Death due to cardiovascular event, risk ratio* I: 25 (7)	Patients were examined on at least two separate occasions, and BP was measured on the right upper arm at least twice per visit by the auscultatory method using a sphygmomanometer with the patients in the sitting position after 5 to 10 minutes of rest. If measured values differed by >4 mmHg, recalibration was required. BP measurements were performed at 8 AM to 11 AM and averaged for each visit. BP was monitored after enrollment, which was measured in the fourth week, the third month, the sixth month, and every 6

		• Stroke in the past six months N total at baseline: Intervention: 363 Control: 361 Important prognostic factors[2]: Age ± SD: I: 76 (5) C: 76 (5) Sex: I: 67% M C: 66% M Groups comparable at baseline? Yes			Reasons: 5 consent withdrawal; 2 lost to follow-up	C: 50 (14) RR 0.53 (95%CI 0.33-0.84) 5. CVD Measured as all cardiovascular events, n (%) I: 40 (11) C: 67 (19) RR 0.63 (95%CI 0.44-0.92) 6. Blood pressure Blood pressure was measured every six months, mean BP (SD) in mmHg I: SBP 135.7 (9.0); DBP 76.2 (6.1) C: SBP 149.7 (11.0); DBP 82.1 (7.5) Mean difference SBP 14; DBP 6, p<0.01)	months thereafter. By the end of the study, all patients were followed-up an average of 10 times.
Ogihara, 2010	Type of study: RCT (parallel) Setting: Elderly with isolated systolic hypertension Country: Japan	Inclusion criteria: • Aged between 70 and 84 years • Isolated systolic hypertension (systolic BP > 160 mmHg and diastolic BP <90 mmHg) N total at baseline:	Strict control group Valsartan, 40 to 80 mg once daily, was administrated as the first-step therapy. If the target BP in each group was not achieved within 1 to 2 months, the dose of valsartan was increased ≤160 mg, and/or other antihypertensive agents	Moderate control group	Length of follow-up: Mean 2.85 years Loss-to-follow-up: Intervention: N = 82 (5%) Reasons: 42 withdrew consent; 40 no follow-up just after randomization	1. Quality of life Not reported 2. Functional status Not reported 3. Adverse events Measured as the rates of serious adverse events, percentage	About 50% in each group were already taking antihypertensive drugs.

	Source of funding: Non-commercial	Intervention: 1627 (1545 described) Control: 1633 (1534 described) <u>Important prognostic factors[2]</u>: Age ± SD: I: 76 (4) C: 76 (4) Sex: I: 38% M C: 37% M Groups comparable at baseline? Yes	except other angiotensin II type 1 receptor blockers were added, for example, low-dose diuretics, Ca antagonists, and so on to maintain the target BP.		Control: N = 99 (6%) Reasons: 45 withdrew consent; 54 no follow-up just after randomization <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N = 82 (5%) Reasons: 42 withdrew consent; 40 no follow-up just after randomization Control: N = 99 (6%) Reasons: 45 withdrew consent; 54 no follow-up just after randomization	I: 5.6% C: 5.2% P=0.61 4. <u>Mortality</u> Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (%) *Total mortality, hazard ratio* I: 24 (2) C: 30 (2) HR 0.78 (95%CI 0.46-1.33), adjusted for sex, age, BMI, smoking, dyslipidaemia, diabetes mellitus, and antihypertensive agents used before enrolment. *Death due to cardiovascular event, hazard ratio* I: 11 (1) C: 11 (1) HR 0.97 (95%CI 0.42-2.25), adjusted for sex, age, BMI, smoking, dyslipidaemia, diabetes mellitus,	

						and antihypertensive agents used before enrolment. 5. <u>CVD</u> Not reported 6. <u>Blood pressure</u> Blood pressure at the end of 36 months, mean BP (SD) in mmHg I: SBP 136.6 (13.3); DBP 74.2 (8.8) C: SBP 142.0 (12.5); DBP 76.5 (8.9) Mean difference SBP 5.6; DBP 1.7, p<0.001)	
The SPRINT research group, 2015	Type of study: RCT (parallel) Setting: Patients at increased risk of CVD Country: United States of America Source of funding: Non-commercial	<u>Inclusion criteria</u>: • Age at least 50 years • Systolic BP of 130 to 180 mmHg • Increased risk of CVD* <u>Exclusion criteria</u>: • Diabetes mellitus • Prior stroke <u>N total at baseline</u>:	Intensive treatment (blood-pressure target less than 120 mmHg)	Standard treatment (blood-pressure target less than 140 mmHg)	<u>Length of follow-up</u>: Median follow-up: 3.26 (not stated for the subgroup) <u>Loss-to-follow-up</u>: Not stated for the subgroup <u>Incomplete outcome data</u>: Not stated for the subgroup	1. <u>Quality of life</u> Not reported 2. <u>Functional status</u> Not reported 3. <u>Adverse events</u> Measured as the rates of serious adverse events**, n (%) I: 640 (49) C: 638 (48) HR 1.00, p=0.93 4. <u>Mortality</u>	*Increased cardiovascular risk was defined by one or more of the following: clinical or subclinical cardiovascular disease other than stroke; chronic kidney disease, excluding polycystic kidney disease, with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 20 to less than 60 ml per minute per 1.73 m2

		Intervention: 4678 (1317 older than 74 yrs) Control: 4683 (1319 older than 74 yrs) <u>Important prognostic factors[2]</u>: Age ± SD: I: 79 (4) C: 79 (4) Sex: Not stated for the subgroup Groups comparable at baseline?				Measured as all-cause mortality or death due to a cardiovascular event, n (%) *Total mortality, hazard ratio* I: 73 (6) C: 106 (8) HR 0.68 (95%CI 0.50-0.92), stratified according to clinic *Death due to cardiovascular event, hazard ratio* I: 11 (1) C: 11 (1) HR 0.97 (95%CI 0.42-2.25), adjusted for sex, age, BMI, smoking, dyslipidaemia, diabetes mellitus, and antihypertensive agents used before enrolment. 5. <u>CVD</u> Measured as composite outcome: myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke, acute decompensated	of body surface area, calculated with the use of the four variable Modification of Diet in Renal Disease equation; a 10-year risk of cardiovascular disease of 15% or greater on the basis of the Framingham risk score; or an age of 75 years or older. **In both groups, injurious falls was among the most frequent serious adverse events. Among patients under intensive treatment also frequent was acute kidney injury or acute renal failure.

						heart failure, or death from cardiovascular causes, n (%) I: 101 (8) C: 144 (11) HR 0.67 (0.51-0.86) 6. Blood pressure Not stated for the subgroup	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Antihypertensive versus placebo								
Beckett, 2008 (HYVET)	"Randomization was stratified according to age and sex; permuted blocks of 4	Unclear. Not stated.	Unlikely. Matching placebo was given	Likely. Investigators were allowed to adjust the study medication according the blood pressure target.	Unlikely. "All events that were possible end points were reviewed by an independent committee, unaware of the	Unclear. Trial was registered retrospectively; although outcomes stated were reported.	Likely. Reasons for lost to follow-up were similar; however, total number was large and almost 50% in each group.	Unlikely. "The primary analysis was performed according to the intention-to-treat principle."

	and 6 of any 10 patients were used to ensure roughly equal assignment to each of the two groups within large centers."				group assignment, using predefined definitions from the protocol."			
Steassen, 1998	"Eligible patients were prospectively stratified by center, sex, and previous cardiovascular complications and thereafter randomized to double-blind treatment with active medication or placebo by means of a computerized random function."	Unclear. Not stated.	Unlikely. Matching placebo was given.	Unclear. Not stated.	Unlikely. The End Point Committee, which was unaware of the patients' treatment, (…)."	Unclear. Not stated whether the trial was registered.	Unclear. More participants withdrew from double-blind treatment in the control group; however, reasons are not stated.	Unlikely. "The analysis by intention to treat included all end points occurring during double-blind and open follow-up, regardless of whether the patients were taking the treatment to which they had been randomized."
Intensive versus standard blood pressure control								
The SPRINT research	"Randomization was stratified	Unclear. Not stated.	Likely. "Participants and study personnel were aware of the study-	Likely. "Participants and study personnel were aware of the study-	Unlikely. "Participants and study personnel were aware of the	Unlikely. Trial registered prospectively with reported outcome	Unclear. Not stated for the subgroup.	Unlikely. "(…) with the use of the intention-to-treat approach for all

group, 2015	according to clinical site."		group assignments, (…)."	group assignments, (…)."	study-group assignments, but outcome adjudicators were not."	stated in publication		randomly assigned participants; (…)"
Wei, 2013	"(…) were randomly assigned to either intensive antihypertensive treatment or standard treatment by using a computer-generated table of random numbers."	Unclear. Not stated	Likely. Participants were not blinded	Likely. Care providers could not be blinded.	Unlikely. "(…), endpoints were evaluated by the members of the Endpoint Evaluation Committee, who were blinded to the treatment assignments and the time course of BP."	Unclear. It was not reported whether the trial was registered.	Unlikely. Although reasons for lost to follow-up were not clear, numbers were very small (<3%).	Unlikely. "An intention-to-treat analysis was performed to ensure that all study participants were followed until the conclusion of the study, irrespective of whether the participant was still receiving or complying with the treatment."
Ogihara, 2010	"(…), the patients were randomly assigned by the VALISH data center according to the following factors: sex, age (<75 or ≥75 years), systolic BP (<175 or ≥175 mmHg), antihypertensive therapy, and	Unclear. Not stated	Likely. Participants were not blinded	Likely. Care providers could not be blinded.	Unlikely. "End points and adverse events were blindly evaluated according to the prospective, randomized, open-label, blinded end point design by the endpoint committee and the safety committee, respectively."	Unclear. It was not reported whether the trial was registered.	Unclear. Reasons for withdrawal were not stated.	Unlikely. "All of the registered study patients assigned to treatment were analysed on an intention-to-treat basis."

	institution (weighting coefficient: 2).							

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the Risk of Bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the Risk of Bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Review filter	
Parsons, 2016	Gemiddelde leeftijd van 65 jaar of ouder; effect van behandeling op beroerte
Peters, 2014	Type antihypertensiva
Goeres, 2014	Geen meta-analyse; leeftijd niet allen boven 70 jaar; geen RoB beoordeling
Sundstrom, 2014	Data gestratificeerd op risico en niet op leeftijd.
Ahola, 2012	Observationele studie met data van twee databases en jonger dan 70 jaar; geen subgroepanalyse
Schall, 2011	Geen evidence-tabel beschikbaar; geen bekende tool gebruikt voor Risk of Bias beoordeling, alleen benoemd items worden bekeken. Echter, er wordt in de tekst geen oordeel over gegeven.
Bejan-Angoulvant, 2010	Niet systematisch gezocht, onduidelijk ook tot wanneer trials zijn geïncludeerd
Musini, 2009	Leeftijdsgrens 60 jaar of ouder
Bulpitt, 2003	Resultaten van een pilot van de HYVET-studie, die reeds is geïncludeerd
Messerli, 2001	Alleen gezocht in Medline en tot juni 1999
Gueyffier, 1999	Geïncludeerd studies zijn ook geïncludeerd door Schall, 2011
Pearce, 1995	Recentere reviews komen in aanmerking
RCT-filter	
Omboni, 2015	Vergelijking tussen twee type antihypertensiva
Moonen, 2015	Stoppen met antihypertensiva
Tinetti, 2014	Observationele studie met data over hart- en vaatziekten en mortaliteit gerapporteerd (data reeds beschikbaar uit RCTs)
Beckett, 2014	Trial reeds geïncludeerd, rapportage van niet relevant subgroepanalyse
Zanchetti, 2014	Studieprotocol
Williamson, 2014	Patiënten met diabetes en jonger dan 70 jaar
Vagholkar, 2014	Geen relevante uitkomstmaten gerapporteerd
Tinetti, 2014	Geen relevante uitkomstmaten
Reboldi, 2014	Totale mortaliteit en hart- en vaatziekten in 1 uitkomstmaat gerapporteerd; gemiddelde leeftijd voor drie van vier groepen onder 70 jaar
Mohebi, 2014	Gemiddelde leeftijd onder 70 jaar en geen subgroepanalyse beschikbaar; observationele studies, geen propensity score analyse
Margolis, 2014	Patiënten met diabetes en jonger dan 70 jaar
Peters, 2013	Trial reeds geïncludeerd; geen relevante uitkomstmaat
Zhang, 2013	Geen relevante uitkomstmaten
White, 2013	Studieprotocol
Weir, 2013	Geen relevante uitkomstmaten
Beckett, 2012	Open label extensie van een trial, met als vergelijking vroeg starten versus laat starten
Zhang, 2011	Subgroepanalyse: 65> of 65≤
Group, 2010	Patiënten met diabetes en jonger dan 70 jaar
Bangalore, 2010	Patiënten die een statine krijgen
Aronow, 2009	Letter to editor/ reactie van auteur
Verdecchia, 2009	Alleen subgroep analyse beschikbaar; reeds volledige artikel kunnen includeren
Tardif, 2008	Geen relevante uitkomstmaten
Rakugi, 2008	Narratieve review
Ogiharam, 2008	Vergelijking tussen twee anithypertensiva
Flack, 2008	Geen vergelijkende groep
Ferguson, 2008	Geen relevante uitkomstmaten
Patel, 2007	Patiënten met diabetes
Kintscher, 2007	Vergelijking tussen verschillende antihypertensiva
Kabakci, 2007	Risicofactoren voor hart- en vaatziekten
Fagard, 2007	Relevante data reeds geïncludeerd
Eijkelkamp, 2007	Geen relevante uitkomstmaten
Agostini, 2007	Intensiteit van behandeling gedefinieerd aan de hand van de hoeveelheid klassen van antihypertensiva werden gebruikt
Roumie, 2006	Geen relevante uitkomstmaten
Perkovic, 2006	Geen relevante uitkomstmaten
Group, 2005	Studieprotocol

Gard, 2004	Narratieve review
Ferrari, 2004	Geen relevante uitkomstmaten
Lithell, 2004	Meerderheid van placebogroep kreeg add-on antihypertensiva binnen vier maanden na het starten van de trial
Degl'Innoncenti, 2004	Meerderheid van placebogroep kreeg add-on antihypertensiva binnen vier maanden na het starten van de trial
Mancia, 2003	Vergelijking tussen verschillende antihypertensiva
Jungmann, 2003	Narratieve review
Jonsson, 2003	Geen relevante uitkomstmaten gerapporteerd (kosteneffectiviteit in zweden)
Lithell, 2003	Meerderheid van placebogroep kreeg add-on antihypertensiva binnen vier maanden na het starten van de trial
Camisasca, 2002	Uitvoering van een richtlijn
Hansson, 2001	Narratieve review
Emeriau, 2001	Vergelijking tussen medicamenten
Wassertheil-Smoller, 2000	Associatie tussen BMI, hypertensie en mortaliteit
Wang, 2000	Effectschatter met betrouwbaarheidsinterval niet te extraheren (wordt alleen in een grafiek weergegeven)
Trenkwalder, 2000	Narratieve review
Perry, 2000	Subgroepanalyse niet beschikbaar
Ogihara, 2000	Geen originele beschrijving van een studie
Lindholm, 2000	Vergelijking tussen verschillende
Lassila, 2000	Follow-up na een trial
Bulpitt, 2000	Vergelijking van medicamenten bij hoge diastolische bloeddruk
Brown, 2000	Vergelijking tussen antihypertensiva
Fagard, 1999	Originele studie geïncludeerd.
Alli, 1999	SBP en SBP als voorspellers van mortaliteit
Berlowitz, 1998	Ontwikkeling van een soort predictie model over behandeling van hypertensie
Zeng, 1998	Effect van medicatie op syncope
Winther, 1998	Patiënten met cognitieve stoornissen en zonder hypertensie
Whelton, 1998	Patiënten reeds op medicatie en vervolgens het effect van gewichtsverlies en beperkte zout inname
Staessen, 1998	Originele studie geïncludeerd.
Savage, 1998	Ontwikkeling van diabetes tijdens RCT
Pahor, 1998	Patiënten met hypertensie en nierfalen
Kostis, 1998	Over het stoppen van medicatie
Hansson, 1993	Narratieve review
Aagaard, 1984	Narratieve review
Welzel, 1982	Narratieve review

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		Totaal
Medline (OVID) 1948-apr. 2016 Engels	1	(exp Hypertension/ or hypertensi*.ti,ab. or 'blood pressure'.ti,ab. or hbp.ti,ab. or Blood Pressure/) and (Antihypertensive Agents/ or antihypertensi*.ti,ab.) (62711)	1491
	2	exp Aged/ or aged.ti. or exp Frail Elderly/ or "Aged, 80 and over"/ or exp Aging/ or exp Geriatric Assessment/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian* or octogenarian* or nonagenarian* or centenarian* or 'old people' or eldest or oldest or "biological age").ti,ab. (2834312)	
	3	1 and 2 (19119)	
	4	limit 3 to english (16115)	
	15	*Reference Values/ or (target* or threshold or (reference adj2 value*)).ab. /freq=2 or (goal* or target* or (reference adj2 value*)).ti. or intensi*.ti,ab. or ((pressure or BP) adj3 goal*).ab. /freq=2 or (elderly or "very old" or "oldest old" or "80 years").ti. (1054271)	
	16	4 and 15 (2710)	
	17	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj	

	overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (275361) 18 16 and 17 (98) 19 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or randomized controlled trial.pt. or random*.ti,ab. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (991935) 20 16 and 19 (1044) 21 20 not 18 (978)	
Embase (Elsevier)	'aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric*:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian*:ab,ti OR octogenarian*:ab,ti OR nonagenarian*:ab,ti OR centenarian*:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,ti OR oldest:ab,ti OR 'biological age' OR (individual NEAR/2 (patient* OR participant*) NEAR/2 data*):ab,ti AND (english)/lim AND (embase)/lim AND ('hypertension'/exp/mj OR 'blood pressure'/exp/mj OR hypertensi*:ab,ti OR 'blood pressure':ab,ti OR hbp:ab,ti) AND ('antihypertensive agent'/exp/mj OR antihypertensi*:ab,ti) AND ('reference value'/exp OR goal*:ti OR target*:ti OR threshold:ti OR (reference NEAR/2 value*):ti OR intensi*:ab,ti OR elderly:ti OR 'very old':ti OR 'oldest old':ti OR '80 years':ti) 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) AND ('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it (77) 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (658)	

2.3.3 Welk type antihypertensivum heeft de voorkeur bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar) met hypertensie?

Inleiding

In de huidige multidisciplinaire richtlijn CVRM wordt voor alle 70-plussers een gelijk beleid voor hypertensie geadviseerd zonder onderscheid te maken in vitaal en kwetsbaar. Daarnaast wordt er opgemerkt dat er mogelijk overwegingen zijn om een gerichte keuze te maken voor ouderen op basis van bijwerkingenpatroon en effectiviteit.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

> Wat is de effectiviteit van een bepaald type antihypertensiva versus een ander bij ouderen van 70 plus met of zonder hart- en vaatziekten en met hypertensie?

P: ouderen (ouder dan 70 jaar) met of zonder hart- en vaatziekten en met hypertensie;
I: type antihypertensiva;
C: type antihypertensiva;
O: hart- en vaatziekten, kwaliteit van leven, functioneren, bijwerkingen, mortaliteit, bloeddruk.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte hart- en vaatziekten, kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen, mortaliteit, bloeddruk voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd, gecontroleerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 369 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review met een gedetailleerde zoekstrategie, gezocht in ten minste twee databases en risico op bias beoordeling;
- gerandomiseerde trials van patiënten met hypertensie ouder dan 70 jaar, of patiënten met hypertensie en een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of ouder of een subgroepanalyse van patiënten met hypertensie van 70 jaar of ouder waarbij verschillende types antihypertensiva werden vergeleken.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vier studies definitief geselecteerd.

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. In deze trials worden verschillende types antihypertensiva met elkaar vergeleken, waardoor het niet mogelijk was om de data te poolen. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn

opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Ouderen met of zonder hart- en vaatziekten

Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum

Saruta (2015) en Ogihara (2014) vergeleken de cardiovasculaire effecten van olmesartan gecombineerd met een calciumantagonist of een diureticum in een prospectief, gerandomiseerd, open-label, geblindeerde eindpunt trial. Patiënten in de leeftijd van 65 tot 85 jaar met een geschiedenis van hart- en vaatziekten of met risicofactoren voor hart- en vaatziekten kwamen in aanmerking wanneer de bloeddruk meer dan 140 over 90 mmHg was onder behandeling voor hypertensie of een bloeddruk van 160 over 100 mmHg bij geen behandeling. In totaal deden 5141 patiënten mee aan de trial, waarvan 2568 olmesartan met een calciumantagonist kregen en 2573 olmesartan met een diureticum kregen. In de eerste groep waren 46 (2%) patiënten lost to follow-up en in de tweede groep 72 (3%). De redenen voor lost to follow-up waren niet bekend. De gemiddelde follow-up was 3,3 jaar.

Vergelijking tussen ACE-remmer en diureticum

Wing (2003) ondernam een prospectief, gerandomiseerde, open-label, geblindeerde eindpunt trial ter vergelijking van de uitkomsten bij ouderen met hypertensie behandeld met ACE-remmers of met diuretica. Patiënten met hypertensie in de leeftijd van 65 tot 84 jaar onder behandeling bij een huisartsenpraktijk kwamen in aanmerking wanneer systolische bloeddruk hoger dan 160 mmHg was of ten minste een diastolische bloeddruk van 90 mmHg en geen hart- en vaatziekten in de laatste zes maanden hadden gehad. In totaal kregen 3044 patiënten een ACE-remmer en 3039 een diureticum. Minder dan 5% in beide groepen waren lost to follow-up. Redenen voor lost to follow-up zijn echter niet bekend. De mediane follow-up was 4,1 jaar.

Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist

Benetos (2000) vergeleek de effectiviteit en veiligheid van bisoprolol/hydrochlorothiazide combinatie met die van een calciumantagonist amlodipine in de initiële behandeling van oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie. De auteurs ondernamen daar toe een dubbel geblindeerd, gerandomiseerd, multicenter trial. Patiënten met hartfalen, beroerte of myocardinfarct in de afgelopen drie maanden kwamen niet in aanmerking naast een reeks van andere exclusiecriteria. In totaal werden 164 patiënten geïncludeerd, waarvan 84 patiënten eenmaal daags in de ochtend 2,5 mg bisoprolol/ 6,25 mg hydrochlorothiazide kregen en 80 patiënten eenmaal daags 5 mg amlodipine in de ochtend. De behandeling werd voor totaal twaalf weken gegeven.

Resultaten

1. Hart- en vaatziekten

Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum

In de trial van Saruta (2015) en Ogihara (2014) werd hart- en vaatziekten met een samengesteld eindpunt gemeten van zowel fatale als niet-fatale events. In totaal kregen 116 (5%) patiënten hart- en vaatziekten bij gebruik van olmesartan met een calciumantagonist vergeleken met 135 (5%) patiënten bij gebruik van olmesartan met een

diureticum. De frequentie om een event te krijgen gedurende de trial was potentieel 17% verlaagd bij gebruik van olmesartan met een calciumantagonist (HR 0,83 95%BI: 0,65 tot 1,07).

Vergelijking tussen ACE-remmer en diureticum
Ook in de trial van Wing (2003) werd hart- en vaatziekten met een composiet eindpunt van fatale en niet-fatale events gemeten. 394 (13%) patiënten uit de ACE-remmer groep kreeg hart- en vaatziekten vergeleken met 429 (14%) patiënten die een diureticum kregen. Het risico om gedurende de trial een event te krijgen was daarmee 11% lager bij gebruik van een ACE-remmer vergeleken met een diureticum (HR 0,89 95%BI: 0,79 tot 1,00).

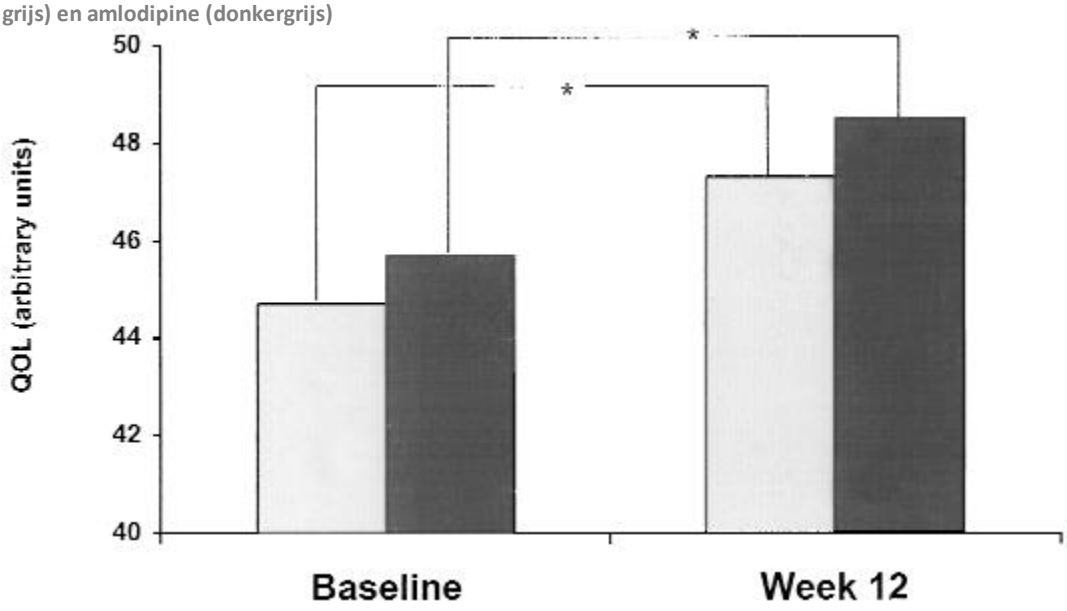
Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist
Benetos (2000) rapporteerde geen gegevens over het risico op hart- en vaatziekten.

2. Kwaliteit van leven

Saruta (2015), Ogihara (2014) en Wing (2003) rapporteerden geen gegevens over kwaliteit van leven.

Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist
Benetos (2000) heeft kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van een vragenlijst met 22 vragen. De mogelijke score liep uiteen van 22 tot maximaal 88 waarbij een hogere score een indicatie is voor een beter kwaliteit van leven. Resultaten werden alleen in een figuur weergegeven. Beide behandelarmen gaven een verbetering in kwaliteit van leven aan. Deze toename was echter niet verschillend tussen de gebruikte medicamenten.

Figuur 2.35 Kwaliteit van leven scores na 12 weken van behandeling met bisoprolol/hydrochlorothiazide (licht grijs) en amlodipine (donkergrijs)



3. Functioneren

Saruta (2015), Ogihara (2014), Wing (2003) en Benetos (2000) rapporteerden geen gegevens over kwaliteit van leven.

4. Bijwerkingen

Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum

Saruta (2015) en Ogihara (2014) rapporteerden ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de medicatie. Hierbij ging het om gastro-intestinale stoornissen, aritmie, nierfunctiestoornis en overige bijwerkingen. Echter alleen bij overige bijwerkingen waren de aantallen groter dan vijf. Bij gebruik van olmesartan met calciumantagonist kregen 5 (0,2%) patiënten een bijwerking gerelateerd aan de gebruikte medicatie vergeleken met 16 (0,6%) bij gebruik van olmesartan en diureticum (p=0,02).

Vergelijking tussen ACE-remmer en diureticum
Wing, 2003 rapporteerden geen gegevens over mogelijke bijwerkingen.

Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist
Benetos (2000) observeerde dat 48 (58%) patiënten een bijwerking kregen uit de bisoprolol/hydrochlorothiazide groep en 65 (84%) uit de amlodipine groep. Hiermee was het risico op een bijwerking 31% lager bij gebruik van bisoprolol/hydrochlorothiazide (RR 0,69 95%BI: 0,56 tot 0,84).

5. Mortaliteit

Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum
In de trial van Saruta (2015) en Ogihara (2014) kwamen in totaal 140 patiënten te overlijden. Tijdens het gebruik van olmesartan met calciumanatagonist overlijden 64 (3%) patiënten en tijdens gebruik van olmesartan met diurecticum 76 (3%) patiënten. De frequentie om te overlijden gedurende de trial was daarmee potentieel 17% lager bij gebruik van olmesartan met calciumantagonist dan bij olmesartan met een diurecticum (HR 0,83 95%BI: 0,59 tot 1,15).

Vergelijking tussen ACE-remmer en diureticum
Wing (2003) observeerden gedurende de studie dat 195 (6%) patiënten die een ACE-remmer gebruikten kwamen te overlijden en 210 (7%) patiënten uit de diurecticum groep. Het risico om te overlijden gedurende de trial bij gebruik van een ACE-remmer was potentieel 10% verlaagd vergeleken met een diurecticum (HR 0,90 95%BI: 0,75 tot 1,09).

Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist
Benetos, 2000 rapporteerden geen gegevens over mortaliteit.

6. Bloeddruk

Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum
Saruta (2015) en Ogihara (2014) observeerden dat de gemiddelde afname in systolisch en diastolische bloeddruk ten opzichte van baseline niet verschillend waren. Het ging hierbij om een systolisch bloeddruk afname van 24,4 (SD 16,4) versus 24,9 (SD 17,3) en diastolische bloeddruk afname van 13,8 (SD 12,0) versus 13,7 (SD 12,4).

Vergelijking tussen ACE-remmer en diureticum
Wing (2003) rapporteerden na een jaar, na drie jaren en na vijf jaren de gemiddeld afname in systolische en diastolische bloeddruk ten opzichte van baseline. Op alle drie de tijdspunten was de afname in bloeddruk niet verschillende tussen ACE-remmer en diurecticum. Na vijf jaar was in beide groepen de afname in bloeddruk 26 mmHg systolisch en 12 mmHg diastolisch.

Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist

Benetos (2000) heeft het effect op klinische en 24 uurs bloeddruk gemeten ten opzichte van baseline. De resultaten zijn in een tabel 4.7 weergegeven. Potentieel verlaagt bisoprolol/hydrochlorothiazide de bloeddruk meer dan amlodipine.

Tabel 2.36 Resultaten uit Benetos, 2000

Medicament	Klinische bloeddruk, mmHg		24 uurs bloeddruk, mmHg	
	Systolisch*	Diastolisch*	Systolisch*	Diastolisch*
Bisoprolol/hydrochlorothiazide	-20,0 (13,7)	-4,5 (7,4)	-12,2 (12,3)	-8,4 (6,5)
Amlodipine	-19,6 (14,2)	-2,4 (8,4)	-8,1 (13,0)	-3,6 (7,4)

***Gemiddelden met standaarddeviaties**

Bewijskracht van de literatuur

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; onduidelijkheid over blindering) en het geringe aantal events (imprecisie).

Kwaliteit van leven: De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; onduidelijkheid over blindering) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Functioneren: Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk om de bewijskracht voor de uitkomstmaat functioneren te graderen.

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias, onduidelijkheid over blindering) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Mortaliteit: De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met een niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias, onduidelijkheid over blindering).

Bloeddruk: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk is met een of twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias, onduidelijkheid over blindering) en het geval van Benetos (2000) het geringe aantal patiënten.

Conclusies

Hart- en vaatziekten

Laag GRADE	*Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum* Het risico op hart- en vaatziekten was niet verlaagd bij gebruik van een calciumantagonist vergeleken met een diureticum bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Saruta, 2015; Ogihara, 2014)*

Laag GRADE	*Vergelijking tussen ACE-remmer en diureticum* Het risico op hart- en vaatziekten was minimaal verlaagd bij gebruik van een ACE-remmer vergeleken met een diureticum bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Wing, 2003)*

Kwaliteit van leven

Laag GRADE	*Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist* Het effect op kwaliteit van leven is niet verschillend bij gebruik van een beta-blokker en diureticum combinatie vergeleken met een calciumantagonist bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Benetos, 2000)*

Functioneren

- GRADE	Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van verschillende antihypertensiva op functioneren bij oudere patiënten met hypertensie.

Bijwerkingen

Zeer laag GRADE	*Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum* Het risico op een ernstige aan de medicatie gerelateerde bijwerking is mogelijk verlaagd bij gebruik van een calciumantagonist vergeleken met een diureticum bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Saruta, 2015; Ogihara, 2014)*

Zeer laag GRADE	*Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist* Het risico op een bijwerking is verhoogd bij gebruik van een beta-blokker tezamen met diureticum vergeleken met een calciumantagonist bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Benetos, 2000)*

Mortaliteit

Matig GRADE	*Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum* Het risico op overlijden gedurende de studie was niet noemenswaardig verlaagd bij gebruik van een calciumantagonist vergeleken met een diureticum bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Saruta, 2015; Ogihara, 2014)*

Matig GRADE	*Vergelijking tussen ACE-remmer en diureticum* Het risico op overlijden gedurende de studie was niet verlaagd bij gebruik van een ACE-remmer vergeleken met een diureticum bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Wing, 2003)*

Bloeddruk

Matig GRADE	*Vergelijking tussen calciumantagonist en diureticum* Het effect op bloeddruk is niet verschillend tussen een calciumantagonist en diureticum bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Saruta, 2015 en Ogihara, 2014)*

Matig GRADE	*Vergelijking tussen ACE-remmer en diureticum* Het effect op bloeddruk is niet verschillend tussen een ACE-remmer en diureticum bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Wing, 2003)*

Laag GRADE	*Vergelijking tussen beta-blokker met diureticum en calciumantagonist* Gebruik van een beta-blokker met een diureticum lijkt de bloeddruk meer te verlagen dan een calciumantagonist bij oudere patiënten met hypertensie. *Bronnen (Benetos, 2000)*

Ouderen met hart- en vaatziekten

Cowley (2000) onderzocht in een prospectief, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde trial kwaliteit van leven bij ouderen met symptomatisch hartfalen die of een angiotensine receptor-blokker (losartan) kregen of een ACE-remmer (captopril). In totaal deden 300 patiënten uit de Verenigde Staten mee. Patiënten kregen eenmaal daags 12,5 mg losartan, getritreerd naar 50 milligram eenmaal daags of driemaal daags captopril, getriteerd tot 50 milligram driemaal daags. In totaal kregen 147 losartan en 153 captopril. De trial was gesponsord door de industrie en auteurs waren in dienst bij de sponsor of werden betaald voor consultaties door de sponsor. De behandeling werd voor 48 weken gegeven.

Resultaten

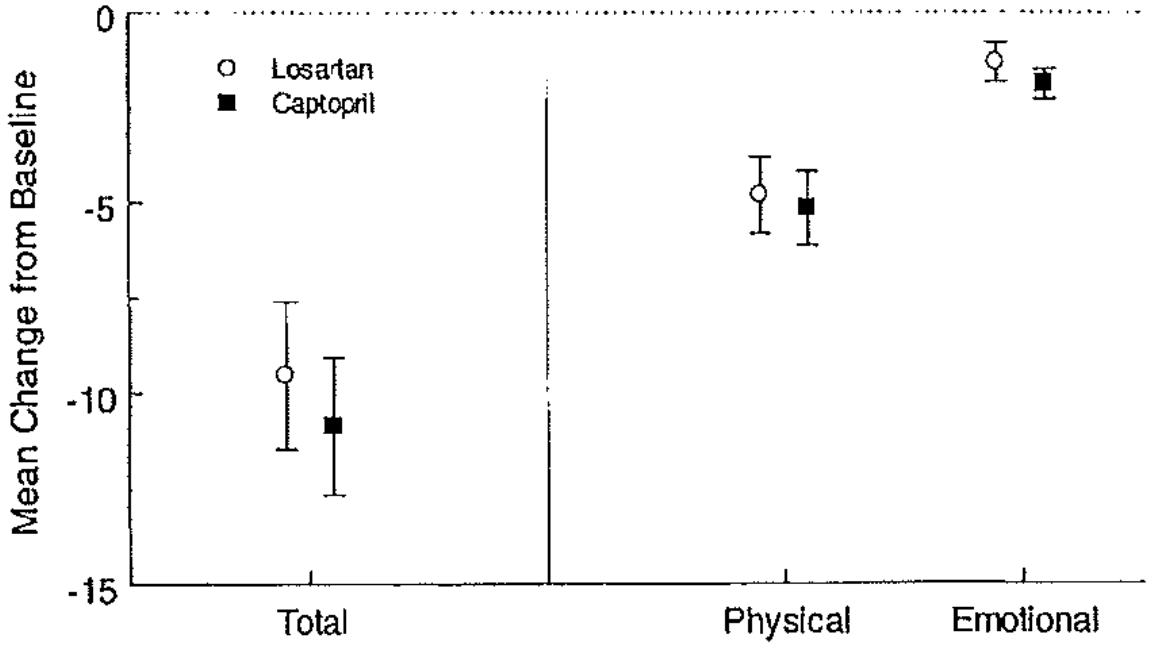
1. Hart- en vaatziekten

Cowley (2000) rapporteerden geen gegevens over het risico op hart- en vaatziekten.

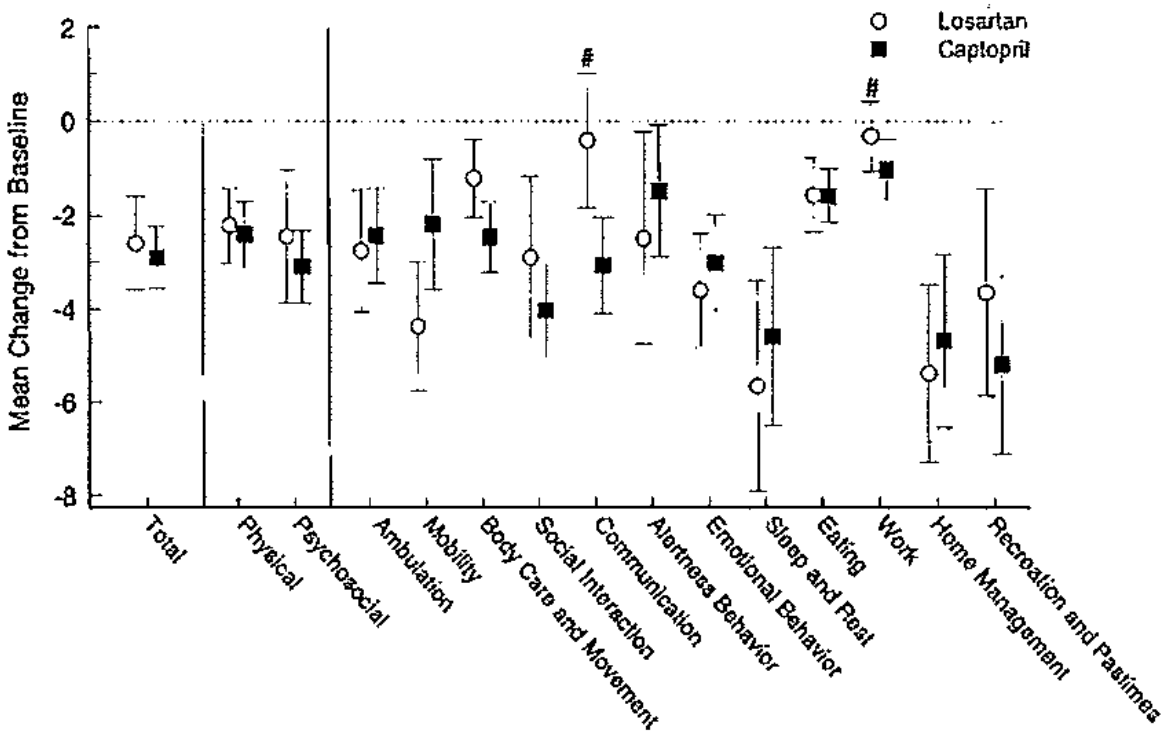
2. Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd met twee vragenlijsten onderzocht, de hartfalen ziekte specifieke kwaliteit van leven vragenlijst (LIhFE) en een meer algemene vragenlijsten (SIP). Gegevens werden alleen in figuren gerapporteerd (Figuur 2.3 en 2.4). Uit beide resultaten bleek er geen verschil in kwaliteit van leven te zijn bij gebruik van losartan of captopril.

Figuur 2.3 Resultaten (gemiddelde met standaard error) van de verandering in kwaliteit van leven na 48 weken ten opzichte van baseline, gemeten met LIhFR.



Figuur 2.4 Resultaten (gemiddelde met standaard error) van de verandering in kwaliteit van leven na 48 weken ten opzichte van baseline, gemeten met SIP.



1. Functioneren

Cowley (2000) rapporteerden geen gegevens over functioneren.

2. Bijwerkingen

Cowley (2000) rapporteerden geen gegevens over bijwerkingen.

3. Mortaliteit

Cowley (2000) rapporteerden geen gegevens over mortaliteit.

4. Bloeddruk

Cowley (2000) rapporteerden geen gegevens over bloeddruk.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias, onduidelijkheid over blindering en verschil in lost to follow-up).

Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk de bewijskracht te graderen voor de uitkomsten hart- en vaatziekten, functioneren, bijwerkingen, mortaliteit en bloeddruk.

Conclusies

Laag GRADE	Er is geen verschil in het effect op kwaliteit van leven bij gebruik van een angiotensine receptor-blokker (losartan) of een ACE-remmer bij oudere patiënten met hartfalen en hypertensie. *Bronnen (Crowley, 2000)*

- GRADE	Vanwege het ontbreken van bewijs is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van verschillende types antihypertensiva op de uitkomsten hart- en vaatziekten, functioneren, bijwerkingen, mortaliteit en bloeddruk.

Overwegingen

Uit bovenstaande studies komt niet naar voren dat er een voorkeursmiddel is voor ouderen boven de 70 jaar. Er zijn echter weinig studies beschikbaar en er zijn geen gerichte studies gedaan bij kwetsbare ouderen. Gezien de afwezigheid van bewijs en de weinige studies bij ouderen boven de 70 jaar, hebben we nu geen reden om af te wijken van de huidige CVRM-richtlijn. Bloeddrukverlaging is het belangrijkste doel en het type middel zal afhangen van de comorbiditeit van de desbetreffende persoon met hypertensie.

Wel adviseert de werkgroep zoveel mogelijk eenmaal daags te doseren en het aantal middelen te beperken tot bij voorkeur 2 en maximaal 3 typen ter bevordering van kwaliteit van leven en therapietrouw. Gezien de veranderde fysiologie van (kwetsbare) ouderen is het ook raadzaam om het Start-low-go-slow principe te hanteren met monitoring van bloeddruk en bijwerkingen.

Wat betreft bijwerkingen adviseren wij alpha- of beta-blokkers zoveel mogelijk te vermijden, mits de comorbiditeit dit toe laat, gezien het hoge risico op orthostatische

hypotensie en het daaraan verbonden valrisico (Canney, 2016). Bij het starten van een thiazide diureticum is het raadzaam om de elektrolyten te controleren.

Aanbeveling

Vitale en kwetsbare ouderen

Kies voor een passend antihypertensivum in relatie tot de comorbiditeit bij een (kwetsbare) oudere.

Vermijd zo mogelijk het gebruik van alpha- of beta-blokkers voor de enkelvoudige indicatie hypertensie bij (kwetsbare) ouderen wegens frequent optreden van ongewenste bijwerkingen (zoals orthostatische hypotensie).

Literatuur

Benetos A, Consoli S, Safavian A, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. Am Heart J. 2000;140(4):E11.

Canney M, O'Connell MD, Murphy CM, et al. Single Agent Antihypertensive Therapy and Orthostatic Blood Pressure Behaviour in Older Adults Using Beat-to-Beat Measurements: The Irish Longitudinal Study on Ageing. PLoS One. 2016;11(1):e0146156. doi: 10.1371/journal.pone.0146156.

Cowley AJ, Wiens BL, Segal R, et al. Randomised comparison of losartan vs. captopril on quality of life in elderly patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure ELITE quality of life substudy. Qual Life Res. 2000;9(4):377-84.

Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. J Hypertens. 2014;32(10):2054-63; discussiom 2063. doi: 10.1097/HJH.0000000000000281. PubMed PMID: 24999799; PubMed Central PMCID: PMC4166009.

Saruta T, Ogihara T, Saito I, et al. Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. Hypertens Res. 2015;38(2):132-6.

Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med. 2003;348(7):583-92.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison/ control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Saruta, 2015 Additional data from Ogihara, 2014	Type of study: RCT (parallel) Setting: Patients with or without a history of cardiovascular disease Country: Japan Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria: - Aged 65-84 years - History of cardiovascular disease and/or cardiovascular risk factors - Systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg while on antihypertensive treatment - Systolic BP ≥ 160 mmHg and/or diastolic BP ≥ 100 mmHg without treatment N total at baseline: Intervention: 2568 Control: 2573 Important prognostic factors[2]: Age ± SD: I: 73 (5) C: 73 (5)	Olmesartan plus a CCB (amlodipine or azelnidipine) for at least 3 years Target BP was <140/90 mmHg	Olmesartan plus a low-dose diuretic (trichlormethiazide, indapamide or some other thiazide) for at least 3 years Target BP was <140/90 mmHg	Length of follow-up: Mean 3.3 years Loss-to-follow-up: Intervention: N = 46 (2%) Reasons: not clear Control: N = 72 (3%) Reasons: not clear Incomplete outcome data: Intervention: N = 46 (2%) Reasons: not clear Control: N = 72 (3%) Reasons: not clear	1. Events (CVD) Measured as a composite of fatal and non-fatal cardiovascular events, n (%) I: 116 (5) C: 135 (5) HR 0.83 (0.65 tot 1.07) 2. Quality of life No data reported 3. Functional status No data reported 4. Adverse events Indicated as drug-related serious adverse events, n (%) *Gastrointestinal disorder* I: 1 (0.04) C: 1 (0.04) *Arrhythmia* I: 2 (0.1) C: 2 (0.1) *Renal dysfunction*	Authors' conclusions: "Total discontinuation rate, incidences of AEs, SAEs, drug-related SAEs and discontinuation due to SAEs were lower in the olmesartan plus CCB group than in the olmesartan plus diuretic group.

		Sex: I: 52% M C: 52% M History of CVD: I: 26% C: 26% Groups comparable at baseline? Yes				I: 2 (0.1) C: 6 (0.2) *Miscellaneous* I: 5 (0.2) C: 16 (0.6) p=0.02 5. Mortality Measured as all-cause mortality, n (%) I: 64 (3) C: 76 (3) HR 0.83 (95%CI: 0.59-1.15) 6. Blood pressure Measured as the mean change from baseline, mean (SD) systolic/diastolic I: 24.4 (16.4)/ 13.8 (12.0) C: 24.9 (17.3)/ 13.7 (12.4) p>0.05	
Wing, 2003	Type of study: RCT (parallel) Setting: Family medical practices Country: Australia	Inclusion criteria: - Aged 65 to 84 years - An average systolic blood pressure, measured at the two study entry visits while the subject was sitting, of at least	ACE-inhibitors	Diuretic	Length of follow-up: Median 4.1 years Loss-to-follow-up: Intervention: N = 66 (2%) Reasons: unclear Control: N = 102 (3%) Reasons: unclear	1. Events (CVD) Measured as a composite of fatal and non-fatal cardiovascular events, n (%) I: 394 (13) C: 429 (14) HR 0.89 (95%CI: 0.79-1.00)	

	Source of funding: Industry	160 mmHg or an average diastolic blood pressure of at least 90 mmHg (if the systolic blood pressure was at least 140 mmHg); - The absence of recent cardiovascular events (within the previous six months); - Willingness to give informed consent. Exclusion criteria: - Any life-threatening illness - Contraindication to an ACE inhibitor or diuretic - A plasma creatinine concentration of more than 2.5 mg per deciliter (221 µmol per liter) - Malignant hypertension - Dementia.			Incomplete outcome data: Intervention: N = 66 (2%) Reasons: unclear Control: N = 102 (3%) Reasons: unclear	2. Quality of life No data reported 3. Functional status No data reported 4. Adverse events No data reported 5. Mortality Measured as all-cause mortality, n (%) I: 195 (6) C: 210 (7) HR 0.90 (95%CI: 0.75-1.09) 6. Blood pressure Measured as the mean change from baseline, mean (SD) systolic/diastolic *Year 1* I: 20/9 mmHg C: 22/9 mmHg *Year 2* I: 23/10 mmHg C: 24/10 mmHg *Year 5* I: 26/12 mmHg C: 26/12 mmHg	

		N total at baseline: Intervention: 3044 Control: 3039 Important prognostic factors[2]: For example age ± SD: I: 72 C: 71 Sex: I: 50% M C: 48% M Coronary heart disease: I: 8% C: 8% Groups comparable at baseline? Yes					
Cowley, 2000	Type of study: RCT (parallel) Setting: Heart failure patients Country: United States, Europe and South America*	Inclusion criteria: - Aged 65 years or more - ACE inhibitors naive - Symptomatic heart failure N total at baseline: Intervention: 147 Control: 153	Losartan (12.5 mg once daily, titrated to 50 mg once daily)	Captopril (6.25 mg three times daily, titrated to 50 mg thre times daily)	Length of follow-up: 48 weken Loss-to-follow-up: Intervention: N = 30 (20%) Reasons: 10 clinical adverse events, 5 deaths, 1 laboratory adverse event, 14 lost to follow-up/withdrew/protocol deviation	1. Events (CVD) Data not reported 2. Quality of life Measured with heart failure disease-specific HRQoL (LIhFE) and more general HRQoL parameters (SIP) Numbers were displayed in figures. There was no	* Only data from US sites was decribed ** Part of the authors were employees and other authors were paid consultants.

	Source of funding: Industry** 	Important prognostic factors[2]: Age ± SD: I: 73 (6) C: 73 (7) Sex: I: 73% M C: 80% M Groups comparable at baseline? Yes			Control: N = 45 (29%) Reasons: 21 clinical adverse events, 7 deaths, 1 laboratory adverse event, 1, therapy ineffective, 15 lost to follow-up/withdrew/protocol deviation Incomplete outcome data: Intervention: N = 30 (20%) Reasons: 10 clinical adverse events, 5 deaths, 1 laboratory adverse event, 14 lost to follow-up/withdrew/protocol deviation Control: N = 45 (29%) Reasons: 21 clinical adverse events, 7 deaths, 1 laboratory adverse event, 1, therapy ineffective, 15 lost to follow-up/withdrew/protocol deviation	difference in scores for both measure between groups. 3. Functional status No data reported 4. Adverse events No data reported 5. Mortality Data not reported 6. Blood pressure Data not reported	
Benetos, 2000	Type of study: RCT (parallel)	Inclusion criteria: – Aged older than 60 years	Bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination, once daily, for 12 weeks	Amlodipine 5 mg, once daily, for 12 weeks	Length of follow-up: 12 weeks Loss-to-follow-up:	1. Events (CVD) No data reported 2. Quality of life	

	Setting: General practitioners Country: France Source of funding: Commercial	- Uncomplicated isolated systolic hypertension <u>Exclusion criteria</u>: - Malignant of secondary hypertension - Heart failure, stroke of myocardial infarction within 3 months before enrolment - Obstructive myocardiopathy - Aortic aneurysm - Atrioventricular block of more than the first degree - Sinoauricular block - Bradycardia at rest <50 beats/min - Intermittent claudication - Unstable angina - Severe renal or hepatic impairment - Asthma			Intervention: N = 11 (13%) Reasons: adverse events Control: N = 7 (9%) Reasons: adverse events <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N = 11 (13%) Reasons: adverse events Control: N = 7 (9%) Reasons: adverse events	Assessed with a self-administered tool with 22 questions (score ranging from 22 5to 88) with a higher score indicating a greater sense of well-being. Numbers were displayed in figures. There was no difference in scores for both measure between groups. 3. <u>Functional status</u> No data reported 4. <u>Adverse events</u> Measured as any adverse event I: 48 (58%) C: 65 (84%) RR 0.69 (95%CI: 0.56-0.84) 5. <u>Mortality</u> No data reported 6. <u>Blood pressure</u> Measured as the mean change from baseline, mean (SD) systolic/diastolic I: -20.0 (13.7)/ -4.5 (7.4) C: -19.6 (14.2)/ -2.4 (8.4)	

		- Unstable diabetes mellitus - History of alcohol or drug abuse N total at baseline: Intervention: 83 Control: 77 Important prognostic factors[2]: Age ± SD: I: 72 (7) C: 73 (7) Sex: I: 29% M C: 47% M Groups comparable at baseline? Yes				p=0.85/ p=0.09 24-h I: -12.2 (12.3)/ -8.4 (6.5) C: -8.1 (13.0)/ -3.6 (7.4) p=0.16/ p=0.004	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?[5] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6] (unlikely/likely/unclear)
Saruta, 2015 and Ogihara, 2014	"Patients were randomized 1:1 using a dynamic allocation method with stratification for sex, age, history of cardiovascular disease, BP, prior use of antihypertensive agents, and centre. Randomization was conducted using a computerized system by the COLM study data centre, and the random allocation sequence was	Unclear. Not clearly stated.	Unclear. Unknown whether prescribed medications were identical in appearance.	Likely. Investigator made to choose which CCB and diuretic was prescribed.	Unclear. Not stated	Unlikely. Rational, design was published before study.	Unlikely. Less than 5% in each arm was lost to follow-up	Unlikely. "All analyses were conducted according to the intention-to-treat principle."

	concealed until the end of the enrolment period. "							
Wing, 2003	"Subjects were randomly assigned centrally by telephone to either ACE-inhibitor-based or diuretic-based treatment."	Unlikely.	Unclear. Unknown whether prescribed medications were identical in appearance.	Unclear. Not stated	Unlikely. "An end-point committee whose members were unaware of the treatment-group assignments adjudicated all potential end points."	Unclear. Study was not registered. However, all outcomes in the methods section were reported in the results.	Unlikely. Less than 5% was lost to follow in each group.	Unlikely. "All results are based on intention-to-treat analyses."
Cowley, 2000	"(…) were randomised in blinded fashion to (…).	Unclear. Not stated	Unlikely. "Double-blinding was maintained as all patients received placebo-matching controls (…)."	Unclear. Not stated.	Unclear. Not stated.	Unclear. Trial was not registered. However, all outcomes in the methods section were reported in the results.	Likely. More than 20% in each group was lost to follow-up with more clinical adverse events in one group.	Unclear. Not stated
Benetos, 2000	"Those who qualified were randomly assigned to receive (…)."	Unclear. Not stated.	Unclear. Unknown whether prescribed medications were identical in appearance.	Unclear. Not stated.	Unclear. Not stated.	Unclear. Trial was not registered. However, all outcomes in the methods section were reported in the results.	Unlikely. Percentage of lost-follow-up was similar in each group.	Unlikely. "Statistical analyses were performed for the intent-to-treat population (…)"

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.

2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..

3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the Risk of Bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the Risk of Bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Review filter	
Peters, 2014	Merendeel cohortstudies geïncludeerd; 1 RCT vergeleek met placebo
Coca, 2013	Narratieve review
Zeglin, 2009	Narratieve review
Hebert, 2008	Vergeleken met placebo (bij drie trials met een gemiddelde leeftijd >70)
Messerli, 1998	Gezocht in januari, 1998; leeftijd vanaf 60 jaar
RCT-filter	
Omboni, 2015	Re-analyse van twee RCT; niet systematisch gezocht.
Chien, 2015	Cohort studie
Omboni, 2014	Data van twee RCTs, niet systematisch gezocht
Matsui, 2014	Subgroep analyse gestratificeerd op geslacht van een trial reeds geselecteerd
Graham, 2014	Vergelijking tussen verschillende angiotensine II receptor antagonisten
Cohen, 2011	Narratieve review
Hajjar, 2005	Cohort studie met vergelijking versus geen medicatie; geen propensity score matching
Papademetriou, 2004	Vergeleken met placebo
Ekbom, 2004	Subgroep analyse STOP trial reeds geïncludeerd
Pessina, 2001	Patiënten tussen 60 en 80 geïncludeerd; gemiddelde leeftijd <70
Ogihara, 2000	NICS-EH studie; gemiddelde leeftijd <70 jaar
Ogihara, 2000	PATE-hypertension studie; gemiddelde leeftijd <70 jaar
Lindholm, 2000	Subgroep analysis: diabetes op baseline
Kuwajima, 2000	Conference abstract
Calvo, 2000	Gemiddelde leeftijd patiënten <70 jaar

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		Totaal
Medline (OVID) 2000-heden Engels	1	exp antihypertensive agents/ or exp calcium channel blockers/ or exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ or exp Angiotensin Receptor Antagonists/ or exp Thiazides/ or exp Adrenergic beta-Antagonists/ or (antihypertensi* or "Calcium channel blocker*" or ACE-inhibitors or "angiotensin-receptor blocker*" or thiazides or beta-blocker*).ti,ab. or Hypertension/dt (362454)	369
	2	exp *Aged/ or aged.ti. or exp *Frail Elderly/ or *"Aged, 80 and over"/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian* or octogenarian* or nonagenarian* or centenarian* or 'old people' or eldest or oldest or "biological age").ti. (234786)	
	3	1 and 2 (5489)	
	4	limit 3 to english language (4495)	
	5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (285410)	
	6	4 and 5 (89)	
	7	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1584180)	
	8	4 and 7 (1541)	
	9	comparative study.pt. or (compar* or vs or versus).ti. (2040335)	
	10	8 and 9 (402)	
	11	limit 10 to yr="2000 -Current" (275)	
	12	limit 6 to yr="2000 -Current" (83)	
	13	11 not 12 (272)	

Embase (Elsevier)	'calcium channel blocking agent'/exp/mj OR 'thiazide diuretic agent'/exp/mj OR 'beta adrenergic receptor blocking agent'/exp/mj OR 'calcium channel blocker*':ab,ti OR 'ace inhibitors':ab,ti OR 'angiotensin-receptor blocker*':ab,ti OR thiazides:ab,ti OR 'beta blocker*':ab,ti AND ('hypertension'/exp/mj OR 'blood pressure'/exp/mj OR hypertensi*:ab,ti OR 'blood pressure':ab,ti OR hbp:ab,ti) OR 'hypertension'/exp/mj/dm_dt OR antihypertensi*:ab,ti OR 'antihypertensive agent'/exp/mj AND ('aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ti OR geriatric*:ti OR 'community dwelling':ti OR frail*:ti OR ageing:ti OR aging:ti OR septuagenarian*:ti OR octogenarian*:ti OR nonagenarian*:ti OR centenarian*:ti OR 'old people':ti OR eldest:ti OR oldest:ti) AND (english)/lim AND (embase)/lim AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)) (110) – 61 SR AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it AND (compar*:ti OR vs:ti OR versus:ti OR 'comparative study'/exp) (204) – 128 RCT	

2.3.4 Wanneer stoppen antihypertensiva bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

Inleiding

Veel (kwetsbare) ouderen hebben hypertensie en worden hiervoor behandeld met antihypertensiva, met als belangrijkste oogmerk een reductie van vasculaire eindpunten en sterfte. Deze patiëntengroep is echter at risk voor het optreden van ongewenste effecten zoals bijwerkingen van de medicatie, hypotensie, vallen of afname van het cognitief functioneren. Het lange-termijn doel van preventie van vasculaire complicaties is bij deze groep vaker onduidelijk, door bijvoorbeeld comorbiditeit of beperkte levensverwachting. Mogelijk zijn kwetsbare ouderen juist gebaat bij een hogere bloeddruk. Wat is bekend over staken van antihypertensiva bij (kwetsbare) ouderen?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de effectiviteit van het stoppen vergeleken met het doorgaan van antihypertensiva bij (kwetsbare) ouderen?

P: ouderen (ouder dan 70 jaar) met of zonder hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis die behandeld worden met antihypertensiva;
I: stoppen met antihypertensiva;
C: doorgaan met antihypertensiva;
O: kwaliteit van leven, hart- en vaatziekten (myocardinfarct, hartfalen, herseninfarct, hersenbloeding), mortaliteit, (cognitief) functioneren, bloeddruk, ziektevrije overleving.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en hart- en vaatziekten, totale mortaliteit en ziektevrije overleving voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerde trials en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 431 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en Risk of Bias beoordeling);
- gerandomiseerde trials van patiënten ouder dan 70 jaar, of patiënten met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of ouder of een subgroepanalyse van patiënten 70 jaar of ouder die behandeld werden met antihypertensiva en waarin een vergelijking werd gemaakt tussen stoppen met de antihypertensiva en doorgaan met antihypertensiva.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en een studie definitief geselecteerd.

Resultaten
Een onderzoeken is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Moonen (2015) onderzocht het effect van stoppen met antihypertensiva op onder andere (cognitief) functioneren (cognition compound score, Groningen Activity Restriction Scale), kwaliteit van leven (cantril ladder) en verandering in systolische en diastolische bloeddruk bij ouderen (>75 jaar; n=385) zonder serieuze cardiovasculaire aandoeningen en een systolische bloeddruk ≤160 m Hg, maar met milde cognitieve beperkingen (Mini-Mental State Examination score tussen de 21 en 27). 199 participanten werden gerandomiseerd naar de interventiegroep en 186 naar de controlegroep. De interventie bestond uit het in zes weken verminderen (of helemaal stoppen) van de antihypertensiva tot de systolische bloedruk met 20 mmHg was gestegen. De arts van de participant bepaalde elke week de bloeddruk totdat een stabiel niveau van de antihypertensiva bereikt was. Bij 45 van de 199 participanten uit de interventiegroep, in de meeste gevallen in verband met een medische reden (bijvoorbeeld omdat de bloeddruk boven de veiligheidslimiet uit kwam), werden de antihypertensiva niet verminderd. De controlegroep bleef gedurende de studieperiode antihypertensiva gebruiken. Zestien weken na randomisatie werd het effect van de interventie bepaald.

Resultaten
1. Hart- en vaatziekten

Moonen (2015) rapporteerde dat zowel in de interventie als in de controlegroep er één participant een myocardinfarct en één participant een TIA had doorgemaakt. Daarnaast was er bij één van de participanten sprake van een beroerte. Gezien dit kleine aantal patiënten met de uitkomst is het niet mogelijk om het effect van stoppen met antihypertensiva op hart- en vaatziekten te bepalen.

2. Kwaliteit van leven

Moonen (2015) heeft kwaliteit van leven bepaald met behulp van de Cantril Ladder. Participanten konden tussen 1 en 10 punten scoren en hogere scores duiden op een betere kwaliteit van leven. Moonen, 2015 rapporteerde dat de groepen 16 weken na randomisatie niet van elkaar verschilden in de scores voor de kwaliteit van leven (gemiddeld verschil -0,09 95%BI: -0,34 tot 0,16).

3. Functioneren

Moonen (2015) heeft de scores van 6 tests (Mini-Mental State Examination score, Trail Making Test parts A and B, Interference score of the abbreviated Stroop Color-Word test, Immediate and Delayed Recall performance on the 15-word Verbal Learning Test, Visual Association Test, Letter Digit Substitution Test) gecombineerd om tot één overkoepelende

maat voor cognitief functioneren te komen. De ruwe scores van elke test werden omgezet naar gestandaardiseerde z-scores ((test score-gemiddelde)/standaarddeviatie) en deze z-scores werden gemiddeld. Dagelijks functioneren werd bepaald met de Groningen Activity Restriction Scale, op deze schaal kan tussen de 18 en 72 punten worden gescoord en hogere scores duiden op een slechter functioneren.

Moonen, 2015 rapporteerde dat de groepen 16 weken na randomisatie niet van elkaar verschilden in cognitief functioneren (*cognitition compound score* gemiddeld verschil=0,02, 95%BI: -0.19 tot 0.23). Ook in functionele status (*Groningen Activity Restriction Scale*) werd er geen verschil tussen de groepen gevonden (gemiddeld verschil -0,72 95%BI: -1,52 tot 0,09).

4. Mortaliteit

Moonen (2015) rapporteerde dat in beide groepen één participant tijdens de studie was overleden. Het is gezien dit kleine aantal cases gerapporteerd in Moonen, 2015 niet mogelijk om het effect van discontinueren van de behandeling op de mortaliteit te bepalen.

5. Bloeddruk

Moonen (2015) rapporteerde dat zowel de systolische als diastolische bloeddruk 16 weken na randomisatie significant hoger was bij de groep waarin de antihypertensiva werd verminderd (systolische bloeddruk gemiddeld verschil 7,36 mmHg 95%BI: 3,02 tot 11,69; diastolische bloeddruk gemiddeld verschil 2,63 mmHg 95%BI: 0,34 tot 4,93).

6. Ziektevrije overleving

Moonen (2015) heeft geen data over ziektevrije overleving gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten hart- en vaatziekten, mortaliteit en ziektevrije overleving kan niet worden gegradeerd gezien het kleine aantal events of vanwege het ontbreken van data.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, functioneren en bloeddruk is met drie niveaus verlaagd gezien de Risk of Bias (patiënten en artsen waren niet geblindeerd), indirectheid (inclusie van patiënten met milde cognitieve beperking) en imprecisie (kleine aantal participanten).

Conclusies

- **GRADE**	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van het staken of verminderen van de antihypertensiva vergeleken met het continueren van de antihypertensiva op hart- en vaatziekten, mortaliteit en ziektevrije overleving. *Bronnen (Moonen, 2015)*

Kwaliteit van leven

Zeer laag GRADE	Het staken of verminderen van de antihypertensiva heeft ten opzichte van het continueren van de antihypertensiva geen effect op de kwaliteit van leven op de korte termijn. *Bronnen (Moonen, 2015)*

Functioneren

Zeer laag GRADE	Het staken of verminderen van de antihypertensiva heeft ten opzichte van het continueren van de antihypertensiva geen effect op de functioneren op de korte termijn. *Bronnen (Moonen, 2015)*

Bloeddruk

Zeer laag GRADE	Het staken of verminderen van de antihypertensiva zorgt ten opzichte van het continueren van antihypertensiva voor een verhoging van systolische en diastolische bloeddruk. *Bronnen (Moonen, 2015)*

Overwegingen

Voor kwetsbare ouderen dient een belangrijke plaats ingeruimd te worden voor veiligheidsaspecten van behandeling van hoge bloeddruk. Observationele studies maken melding van vaker optreden van onder anderen orthostatische hypotensie, duizeligheid, vallen, elektrolytstoornissen en cognitieve achteruitgang als gevolg van bloeddrukverlagende behandeling. Hiermee gepaard gaande functieverlies is bij deze populatie extra belangrijk, aangezien kwaliteit van leven, functiebehoud en behoud van autonomie zwaarder wegen dan het verlies van levensjaren. De eventueel te verwachten winst van behandeling met antihypertensiva in de vorm van afname van cardiovasculaire en cerebrovasculaire eindpunten is in kwetsbare ouderen minder duidelijk voorspelbaar, en dient hiertegen te worden afgewogen bij de individuele patiënt. Vanwege het ontbreken van bewijs krijgt de voorkeur van de patiënt meer gewicht in behandelbeslissingen. Shared decision making is hierbij belangrijk (zie het module 7 organisatie van zorg). Eventuele interacties met andere medicamenten dienen goed bewaakt te worden en meegenomen in de beslissing al of niet antihypertensiva te continueren.

In de DANTE-studie van Moonen (2015) werd geen effect gevonden van het staken van antihypertensiva op cognitieve en functionele uitkomstmaten. De follow-up duur was echter beperkt (16 weken) en het is niet uitgesloten dat dergelijke effecten op een langere termijn of bij een meer kwetsbare populatie wél optreden. In deze groep werd niet onderzocht of er door staken van antihypertensiva een afname is van orthostatische hypotensie of vallen. Ook kon geen uitspraak gedaan worden over een effect van staken van een specifieke klasse van antihypertensiva.

Er is meer gerandomiseerd onderzoek met een langere follow-up nodig om te bepalen of (kwetsbare) ouderen baat hebben bij minder stringente streefwaarden van de bloeddruk.

Aanbeveling

Vitale ouderen

Stop het gebruik van antihypertensiva niet bij vitale ouderen, tenzij er hinderlijke bijwerkingen zijn. Voor meer advies over bijwerkingen bij ouderen verwijst de werkgroep naar het Farmaceutisch Kompas.

Kwetsbare ouderen

Stop laagdrempelig met antihypertensiva bij kwetsbare ouderen bij het optreden van een mogelijke bijwerking of bij een geringe geschatte resterende levensverwachting.

Literatuur

Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning--the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2015;175(10):1622-30.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison/ control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Moonen, 2015	Type of study: RCT Setting: community based, 128 general practices in and around Leiden. Country: The Netherlands Source of funding: Not industry sponsored	Inclusion criteria: • 75 years or older • Used antihypertensive treatment • Systolic blood pressure ≤160 mmHg • Mini-Mental State Examination (MMSE) score of 21 to 27. Exclusion criteria: • Clinical diagnosis of dementia • Use of antihypertensives for reasons other than hypertension • Current angina pectoris, cardiac arrhythmia, heart failure, myocardial infarction or a coronary reperfusion	Describe intervention (treatment/procedure/test): Discontinuation of antihypertensive treatment: Antihypertensive treatment was discontinued during a 6-week period after randomisation according to an algorithm, and until systolic blood pressure reached a maximal increase of 20 mmHg. Withdrawal of medication was done by the participant's physician, he/she monitored blood pressure every week until no further changes in treatment were made. Antihypertensive medication had to be restarted in week 6-16 after randomisation if • Diastolic BP ≥120 mmHG • Systolic BP ≥200 mmHG (180 for patients with diabetes mellitus or with cardiovascular event >3 years ago)	Describe control (treatment/procedure/test): Continuation of antihypertensive treatment	Length of follow-up: 16 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 19 (9.5%) Reasons: 1 died, 11 withdrew consent, 7 health reasons Control: 10 (5.4%) Reasons: 1 died, 5 withdrew consent, 4 health reasons. Incomplete outcome data: See above, data incomplete only due to loss-to-follow-up.	1. Quality of life (Cantril Ladder, range 1-10, higher scores indicate better quality of life) Difference = -0.09, 95%CI=-0.34;0.16. 2. CVD events I: 1 stroke, 1 myocardial infarction and 1 transient ischemic attack C: 1 myocardial infarction and 1 transient ischemic attack Given this small number of events, it is not possible to determine the effect of the intervention on CVD events. 3. Mortality (all-cause and CVD) I: 1 C: 1 Given this small number of causes, it is	45 (23%) of the patients in the intervention group did not receive the intervention as randomized. Frequent reasons included: BP that exceeded safety limits (n=24), atrial fibrillation (n=3), not showing up for intervention (n=4), unknown (n=9). After randomisation 8 participants were excluded, as they did not meet eligibility criteria.

		procedure less than 3 years ago • History of stroke or transient ischemic attack • Limited life expectancy In case patients had a history of peripheral arterial disease, myocardial infarction, coronoary reperfysion procedure or when diagnosed with diabetes, participation was possible when the systolic blood pressure ≤140 mmHg <u>N total at baseline</u>: Intervention: 199 Control:186 <u>Important prognostic factors[2]</u>: Reported for the participants that completed the study (n=356)	• Increase in systolic BP of ≥60 mmHG as compared to baseline.			not possible to determine the effect of the intervention on mortality. <u>4. function</u> Cognitive function (Overall compound cognitive score, (mean of standardized z-scores across 6 tests: MMSE, The Trail Making Test parts A and B, the Interference score of the abbreviated Stroop Color-Word Test, 15 Word Verbal Learning Test, Visual Association Test and the Letter digit Substitution Test) Difference = 0.02, 95%CI= -0.19;0.23. General daily functioning (Groningen Activity Restriction scale, range 18 to 72 points, higher scores indicate lower functioning). Difference=-0.72, 95%CI=-1.52;0.09. <u>5. Blood pressure</u>	

		age ± SD: *I: 81.1 (4.3)* *C:81.5 (4.6)* *Sex:* *I: 42.8% M* *C: 39.8% M* *Global cognitive functioning, MMSE, median (IQR):* *I: 26 (25-27)* *C: 26 (25-27)* Groups comparable at baseline? Participants in de intervention group used slightly less often B- Blockers and had slightly worse scores on the Trail Making Test difference score.				Systolic blood pressure at 16 week: SBP was higher in the intervention group. Difference = 7.36, 95%CI= 3.02;11.69 Diastolic blood pressure at 16 weeks: DBP was higher in the intervention group. Difference = 2.63, 95%CI= 0.34;4.93. <u>6. disease free survival</u> Not reported	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?[5] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6] (unlikely/likely/unclear)
Moonen, 2015	"Concealment of treatment allocation was ensured by a central computerized randomization procedure. Participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to parallel discontinuation (intervention group) or continuation (control group) of antihypertensive treatment". "Stratified block randomization was used	Unlikely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely

	(with block sizes of 4 per general practice) ….”							

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the Risk of Bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the Risk of Bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Review filter	
Maddison, 2011	Review naar de preventieve medicatie in palliatieve patiënten. Richt zich niet specifiek op antihypertensiva, niet specifiek ouderen
Weber, 2001	Beschrijving van de studie van Nelson, 2001
Nelson, 2001	Systematische review naar voorspellers van het behouden van adequate bloeddruk na stoppen van antihypertensiva
Froom, 1997	Oude review met niet alleen RCT geïncludeerd en geen risico op bias beoordeling
RCT-filter	
Moonen, 2016	Subgroepanalyse van de DANTE-studie (RCT). Kijkt naar stoppen antihypertensiva bij patiënten met milde cognitieve beperkingen en orthostatische hypotensie op orthostatische hypotensie
Moonen, 2015	Cross-sectionele studie op de baseline data van de DANTE-studie. Kijkt naar de associatie tussen BP-metingen en symptomen van apathie en depressie in ouderen met verschillende maten van functioneren
Foster-Dingley, 2015	Subgroep van de DANTE-studie. Kijkt naar CBF-verandering na 4 maanden. Geen andere uitkomsten geïncludeerd
Hajjar, 2013	Geen controlegroep, alle patiënten probeerde te stoppen
Thien, 2008	Beschrijving van een Engelstalig artikel, HYVAT-studie
Teichert, 2007	Cohortstudie. Gaat alleen over Beta-blokkers
Van Kraaij, 2000	Betreft geen antihypertensiva
Van Kraaij, 1999	Slechts 20 patiënten geïncludeerd, 7 in de controlegroep en 13 in de interventie. Richt zich op de postprandiale hypotensie
Espeland, 1999	Tone studie; 80% van het cohort <70 jaar
Kostis, 1998	Tone studie; 80% van het cohort <70 jaar
Fotherby, 1994	Geen RCT (n=47). Patiënten die niet stopte (n=13) met de antihypertensiva hadden een te hoge bloeddruk op baseline of wilde niet vaker naar het ziekenhuis komen
Ekbom, 1994	Geen RCT, cohort waarbij alle patiënten stopten met therapie en over de tijd gevolgd werden. Patiënten konden van de medicatie afblijven of weer beginnen
Observationele studies filter	
Correa, 2014	Population-based prospective cohort study. >60 jaar oud bewoners. Leeftijd van de deelnemers was 69.1
Breekveldt-Postma, 2008	Cohortstudie, 77193 deelnemers, Overgrote gedeelte van de deelnemers <70 jaar
Nadal, 1994	Alle patiënten probeerde te stoppen, geen vergelijkende studies
Lernfelt, 1990	Cohort, 25 van de 32 patiënten stopten met het gebruik van antihypertensiva, waarvan 14 ook daadwerkelijk van de medicatie afbleven. Oude studie, geen goede vergelijking

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		Totaal
Medline (OVID) 1980-apr. 2016 Engels, Nederlands	4	(exp Hypertension/ or hypertensi*.ti,ab. or 'blood pressure'.ti,ab. or hbp.ti,ab. or Blood Pressure/) and (Antihypertensive Agents/ or antihypertensi*.ti,ab.) (62171)	431
	5	Withholding Treatment/ or (cessation or stop* or termina* or cease or ceasing or discontinua* or withdrawal).ti,ab,kf. (755452)	
	6	4 and 5 (2939)	
	7	limit 6 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (2518)	
	8	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (266238)	
	9	7 and 8 (102)	

	10 *Withholding Treatment/ or (cessation or stop* or termina* or cease or ceasing or discontinua* or withdrawal).ti. or ((treatment or drugs or therapy or agent*) adj6 (cessation or stop* or termina* or cease or ceasing or discontinua* or withdrawal)).ti,ab,kf. (165828) 11 exp Aged/ or aged.ti. or exp Frail Elderly/ or "Aged, 80 and over"/ or exp Aging/ or exp Geriatric Assessment/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian* or octogenarian* or nonagenarian* or centenarian* or 'old people' or eldest or oldest or "biological age").ti,ab. (2818704) 12 10 or 11 (2960984) 13 9 and 12 (49) 15 7 and 11 (941) 16 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1526214) 17 15 and 16 (557) 18 Withholding Treatment/ or (cessation or stop* or termina* or cease or ceasing or discontinua* or withdrawal).ti. or ((treatment or drugs or therapy or agent*) adj6 (cessation or stop* or termina* or cease or ceasing or discontinua* or withdrawal)).ti,ab,kf. (170641) 19 17 and 18 (211) 21 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (2522985) 22 15 and 21 (365) 23 Withholding Treatment/ or (cessation or stop* or termina* or cease or ceasing or discontinua* or withdrawal).ti. or ((treatment or drugs or therapy or agent*) adj6 (cessation or stop* or termina* or cease or ceasing or discontinua* or withdrawal)).ti,ab,kf. (170641) 24 22 and 23 (151) 25 13 or 19 (255) 26 24 not 25 (72) 29 13 or 19 or 24 (327) 31 19 not 13 (206) – 203 uniek	
Embase (Elsevier)	'blood pressure'/exp/mj OR hypertensi*:ab,ti OR 'blood pressure':ab,ti OR hbp:ab,ti AND ('antihypertensive agent'/exp/mj OR antihypertensi*:ab,ti) AND ('treatment withdrawal'/exp OR cessation:ab,ti OR stop*:ab,ti OR termina*:ab,ti OR cease:ab,ti OR ceasing:ab,ti OR discontinua*:ab,ti OR withdrawal:ab,ti) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim AND (1980-2016)/py NOT 'conference abstract':it AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) AND ('treatment withdrawal'/exp/mj OR cessation:ti OR stop*:ti OR termina*:ti OR cease:ti OR ceasing:ti OR discontinua*:ti OR withdrawal:ti OR ((treatment OR drugs OR therapy OR agent*) NEAR/6 (cessation OR stop* OR termina* OR cease OR ceasing OR discontinua* OR withdrawal)):ab,ti OR 'aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric*:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian*:ab,ti OR octogenarian*:ab,ti OR nonagenarian*:ab,ti OR centenarian*:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,ti OR oldest:ab,ti OR 'biological age' OR (individual NEAR/2 (patient* OR participant*) NEAR/2 data*):ab,ti) (51) – SR – 29 uniek	

	'blood pressure'/exp/mj OR hypertensi*:ab,ti OR 'blood pressure':ab,ti OR hbp:ab,ti AND ('antihypertensive agent'/exp/mj OR antihypertensi*:ab,ti) AND ('treatment withdrawal'/exp OR cessation:ab,ti OR stop*:ab,ti OR termina*:ab,ti OR cease:ab,ti OR ceasing:ab,ti OR discontinua*:ab,ti OR withdrawal:ab,ti) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim AND (1980-2016)/py AND ('aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric*:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian*:ab,ti OR octogenarian*:ab,ti OR nonagenarian*:ab,ti OR centenarian*:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,ti OR oldest:ab,ti OR 'biological age' OR (individual NEAR/2 (patient* OR participant*) NEAR/2 data*):ab,ti) AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'comparative study'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it AND ('treatment withdrawal'/exp OR cessation:ti OR stop*:ti OR termina*:ti OR cease:ti OR ceasing:ti OR discontinua*:ti OR withdrawal:ti OR ((treatment OR drugs OR therapy OR agent*) NEAR/6 (cessation OR stop* OR termina* OR cease OR ceasing OR discontinua* OR withdrawal)):ab,ti), (66) RCT – 24 uniek 'blood pressure'/exp/mj OR hypertensi*:ab,ti OR 'blood pressure':ab,ti OR hbp:ab,ti AND ('antihypertensive agent'/exp/mj OR antihypertensi*:ab,ti) AND ('treatment withdrawal'/exp OR cessation:ab,ti OR stop*:ab,ti OR termina*:ab,ti OR cease:ab,ti OR ceasing:ab,ti OR discontinua*:ab,ti OR withdrawal:ab,ti) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim AND (1980-2016)/py NOT 'conference abstract':it **AND 'major clinical study'/de** AND ('aged'/exp/mj OR 'geriatric assessment'/exp/mj OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric*:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian*:ab,ti OR octogenarian*:ab,ti OR nonagenarian*:ab,ti OR centenarian*:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,ti OR oldest:ab,ti OR 'biological age' OR (individual NEAR/2 (patient* OR participant*) NEAR/2 data*):ab,ti) (61) MCS – 54 uniek	

2.4 Antitrombotica

2.4.1 Antitrombotische therapie bij personen zonder hart- en vaatziekten

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van antitrombotische behandeling bij personen zonder hart- en vaatziekten?

Inleiding

Bij personen zonder hart- en vaatziekten, maar met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten is de effectiviteit van een antitrombotische behandeling niet duidelijk. Bij patiënten met hart- en vaatziekte, zoals bijvoorbeeld een myocardinfarct, een herseninfarct of TIA of perifeer vaatlijden, is antitrombotische therapie effectief in het voorkomen van een recidief. Er zijn hiervoor meerdere antitrombotica beschikbaar. Deze therapieën staan uitvoerig beschreven in desbetreffende richtlijnen voor de verschillende aandoeningen en worden hier niet verder beschreven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen

Trombocytenaggregatieremmers bij personen zonder hart – en vaatziekten

Een systemische review van zes onderzoeken met 95.000 personen zonder hart en vaatziekten onderzocht het effect op ernstige vasculaire incidenten. Er wer een absolute risicoreductie gevonden van 0,57% naar 0,51% per jaar. Het aantal ernstige gastro-intestinale en extracraniale bloedingen nam toe met 0,03% per jaar (Baigent, 2009). Er was geen verschil in vasculaire mortaliteit tussen beide behandelgroepen. In een recent Japans gerandomiseerd onderzoek werden patiënten van 60 tot 85 jaar met hypertensie, dyslipidemie of diabetes mellitus behandeld met 100 milligram aspirine of placebo (Ikeda, 2014). Het cumulatieve primaire eindpunt (overlijden door hart- en vaatziekten) na vijf jaar verschilde niet significant tussen de groepen, maar behandeling met aspirine gaf een significant hoger risico op extracraniale bloedingen die transfusie of ziekenhuisopname vereisten (P = 0,004). Bij personen met meerdere risicofactoren op hart – en vaatziekten werd clopidogrel in combinatie met aspirine versus alleen aspirine onderzocht in het Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance (CHARISMA) onderzoek. Dit onderzoek toonde geen significant verschil tussen beide behandelgroepen (Bhatt, 2006).

Aanbeveling

Geef geen antitrombotische therapie bij personen zonder hart – en vaatziekten met als doel het voorkomen van hart- en vaatziekten.

Literatuur

Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849 – 1860.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354:1706–1717.

Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary. JAMA. 2014;312: 2510–2520.

Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. Heart (British Cardiac Society). 2001;85(1):92-93.

Valgimigli M, Costa F, Byrne R, et al.Dual antiplatelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey EuroIntervention 2015; 11: 68 – 74.

De tekst van deze module is intergraal overgenomen uit het in 2017 gepubliceerde addendum (kwetsbare) ouderen bij de multidisciplianire richtlijn CVRM. Het addendum is beschikbaar in de Richtlijnendatabase.

2.4.2 Gebruik van trombocytenaggregatieremmers

Uitgangsvraag

2.4.2.1 Wanneer dient men te starten met trombocytenaggregatieremmers (waaronder acetylsalicylzuur) bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

2.4.2.2 Wanneer dient men te stoppen met trombocytenaggregatieremmers (waaronder acetylsalicylzuur) bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

2.4.2.1 Wanneer dient men te starten met trombocytenaggregatieremmers (waaronder acetylsalicylzuur) bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

Inleiding

Trombocytenaggregatieremmers worden voorgeschreven ter voorkoming van stolselvorming in het arteriële vaatbed. De meest voorgeschreven trombocytenaggregatieremmers is acetylsalicylzuur, andere voorbeelden zijn carbasalaatcalcium, dipyridamol, clopidogrel, prasugrel en ticagrelor. Zij worden gebruikt als monotherapie maar ook in combinatie. Bij personen onder de 70 jaar zonder hart- en vaatziekten bestaat er vrijwel geen indicatie voor trombocytenaggregatieremmers. Na bijvoorbeeld een myocardinfarct of HERSENINFARCT bestaat er vrijwel altijd een indicatie (tenzij patiënt met een herseninfarct reeds anticoagulantia gebruikt). De belangrijkste bijwerking van trombocytenaggregatieremmers is het optreden van bloedingen. Een belangrijke vraag bij ouderen is of het gunstige effect van trombocytenaggregatieremmers, namelijk het voorkomen van stolselvorming, ook opweegt tegen het ongunstige effect, namelijk het optreden van bloedingen. Met het toenemen van de leeftijd neemt niet alleen de kans op hart- en vaatziekten toe, maar neemt ook de kans op bloedingen bij het gebruik van trombocytenaggregatieremmers toe.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van trombocytenaggregatieremmers bij ouderen (ouder dan 70 jaar) vergeleken met een placebo?

P: oudere patiënten (ouder dan 70 jaar) met of zonder een ischaemisch CVA of myocardinfarct;
I: trombocytenaggregatieremmers;
C: placebo;
O: kwaliteit van leven, functioneren waaronder cognitie, bijwerkingen, mortaliteit, events (hart- en vaatziekten, bloedingen), ziektevrije overleving.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte events (hart- en vaatziekten, bloedingen), kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen, mortaliteit, en ziektevrije overleving voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 410 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en Risk of Bias beoordeling);
- gerandomiseerde trials van patiënten ouder dan 70 jaar, of patiënten met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of een subgroepanalyse van patiënten van 70 jaar of ouder die een trombocytenaggregatieremmer kregen vergeleken met placebo.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 40 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 38 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

(Resultaten)
Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (Risk of Bias) is opgenomen in de Risk of Bias tabellen.

Samenvatting literatuur
Ouderen zonder hart- en vaatziekten
Beschrijving studies
Silagy (1993) heeft een dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van een lage dosis acetylsalicylzuur (eenmaal daags 100 mg) bij ouderen. Personen van 70 jaar of ouder zonder een geschiedenis van hart- en vaatziekten kwamen in aanmerking voor inclusie. 400 personen werden naar eenmaal daags 100mg acetylsalicylzuur (n=200) of naar een aan acetylsalicylzuur gelijkende placebo (n=200) gerandomiseerd. Acetylsalicylzuur of placebo werden voor 12 maanden gegeven.

Resultaten
1. Events (hart- en vaatziekten)
Het aantal hart- en vaatziekten werd niet door Silagy (2013) per behandelarm gerapporteerd vanwege het lage aantal events. Als gevolg is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van eenmaal daags 100milligram acetylsalicylzuur op hart- en vaatziekten.

2. Kwaliteit van leven
Silagy (1993) rapporteerde geen data over kwaliteit van leven.

3. Functioneren waaronder cognitie

Silagy (1993) rapporteerde geen data over (cognitief) functioneren.

4. Bijwerkingen (Bloedingen)
Silagy (1993) heeft bloedingen gerapporteerd als alle symptomen gerelateerd aan bloedingen. 34 (17%) deelnemers die dagelijks acetylsalicylzuur slikten, kregen symptomen gerelateerd aan bloedingen vergeleken met 19 (10%) deelnemers die een placebo slikten. Het risico op een symptoom gerelateerd aan een bloeding was 79% verhoogd bij gebruik van een acetylsalicylzuur eenmaal daags voor 12 maanden vergeleken met een placebo (RR 1,79 95%BI: 1,06 tot 3,03). Het betrouwbaarheidsinterval is op basis van gerapporteerde gegevens berekend. Het "number needed to harm" (NNH) was 14. Een deelnemer met een bloeding die acetylsalicylzuur kreeg, moest opgenomen worden voor een spoedoperatie en een bloedtransfusie. Deze deelnemer bleek een diep bloedend darmzweer te hebben.

Silagy (1993) heeft ook het aantal gastro-intestinale bloedingen bekeken. Zes (3%) van acetylsalicylzuur gebruikers kregen een gastro-intestinale bloeding vergeleken met nul placebo gebruikers. Gezien het lage aantal gastro-intestinale bloedingen is het moeilijk om een effectschatting te interpreteren.

5. Mortaliteit
Vanwege het lage aantal events heeft Silagy (1993) het aantal doden niet per behandelarm gerapporteerd, maar een event frequentie over de gehele trialpopulatie gerapporteerd. Als gevolg hiervan is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van eenmaal daags 100 milligram acetylsalicylzuur op mortaliteit.

6. Ziektevrije overleving
Silagy (1993) rapporteerde geen data over ziektevrije overleving.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, functioneren, mortaliteit, hart- en vaatziekten en ziektevrije overleving kan niet worden gegradeerd vanwege het ontbreken van data.

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen (bloedingen) is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias), extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid; uitkomst betrof symptomen gerelateerd aan een bloeding) en het geringe aantal patiënten met een bloeding (imprecisie).

Conclusies

- **GRADE**	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van eenmaal daags 100 mg acetylsalicylzuur vergeleken met placebo op kwaliteit van leven, functioneren, mortaliteit, hart- en vaatziekten en ziektevrije overleving. *Bronnen (Silagy, 1993)*

Bijwerkingen (bloedingen

Zeer laag GRADE	Eenmaal daags 100 mg acetylsalicylzuur vergeleken met placebo is met een verhoogd risico op symptomen gerelateerd aan bloedingen geassocieerd bij gezonde personen ouder dan 70 jaar. *Bronnen (Silagy, 1993)*

Ouderen met hart- en vaatziekten

Beschrijving van studies

Sivenius (1999) heeft een gerandomiseerd, placebogecontroleerd trial ondernomen om de effectiviteit van lage dosis acetylsalicylzuur te evalueren. Naast de effectiviteit van acetylsalicylzuur werd ook de effectiviteit van dipyridamol alleen en in combinatie met acetylsalicylzuur beoordeeld. In totaal werden 6602 patiënten met recentelijk (minder dan drie maanden geleden) beroerte of TIA uit 13 landen gerekruteerd. 1649 patiënten kregen tweemaal daags 25 mg acetylsalicylzuur, 1654 patiënten tweemaal daags 200 milligram dipyridamol, 1650 patiënten tweemaal daags een combinatiepreparaat van acetylsalicylzuur en dipyridamol en 1649 patiënten een placebo. Patiënten werden gedurende twee jaar gevolgd. De resultaten werden gestratificeerd op leeftijd weergegeven. Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag wordt alleen het resultaat van de subgroep van 75 jaar of ouder beschreven.

Resultaten

1. Events (hart- en vaatziekten)

Sivenius (1999) heeft dit eindpunt als het volgende gedefinieerd: vasculaire dood, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct of een andere niet-fataal vasculair event. Onder 75-jarigen of ouder kregen 132 patiënten een cardiovasculaire ziekte uit 468 patiënten die acetylsalicylzuur kregen vergeleken met 134 patiënten van 427 uit de placebogroep. Het corresponderende relatief risico op hart- en vaatziekten was mogelijk 10% verlaagd bij gebruik van acetylsalicylzuur vergeleken met placebo (RR 0,90 95%BI: 0,73 tot 1,10).

2. Kwaliteit van leven

Sivenius (1999) rapporteerde geen data over kwaliteit van leven.

3. Functioneren waaronder cognitie

Sivenius (1999) rapporteerde geen data over (cognitief) functioneren.

4. Bijwerkingen (Bloedingen)

Sivenius (1999) heeft geen data over mogelijke bijwerkingen of specifiek bloedingen gerapporteerd.

5. Mortaliteit

Aangezien de data in een samengesteld eindpunt van beroerte en/of dood werden gerapporteerd, was het niet mogelijk om de data over alleen dood weer te geven.

6. Ziektevrije overleving

Sivenius (1999) heeft geen data over ziektevrije overleving gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk om de bewijskracht te graderen voor de uitkomstmaten, kwaliteit van leven, functioneren, bijwerkingen, mortaliteit of ziektevrije overleving.

Hart- en vaatziekten: De bewijskracht voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of Bias; randomisatie niet gestratificeerd op leeftijd).

Conclusies

- **GRADE**	Vanwege het ontbreken van data is het niet mogelijk om een conclusie te formuleren over het effect van lage dosering (tweemaal daags 25 mg) acetylsalicylzuur op kwaliteit van leven, functioneren, bijwerkingen, mortaliteit en ziektevrije overleving. *Bronnen (Sivenius, 1999)*

Hart- en vaatziekten

Laag **GRADE**	Het gebruik van lage dosering (tweemaal daags 25 mg) acetylsalicylzuur vergeleken met placebo lijkt niet geassocieerd te zijn met een verlaging van het risico op hart- en vaatziekten. *Bronnen (Sivenius, 1999)*

Overwegingen

Bij jongere personen zonder hart- en vaatziekten wordt preventieve behandeling met acetylsalicylzuur niet standaard aanbevolen. In een grote meta-analyse van meer dan 100.000 personen met een gemiddelde leeftijd van 57 jaar werd er middels behandeling met acetylsalicylzuur jaarlijks bij minder dan 1 op de 1000 personen een belangrijk cardiovasculair event voorkomen. Tegenover deze geringe winst stond een jaarlijks optreden van grote (hersen-)bloedingen bij 1 op de 1000 personen. Voor de groep van 70-plussers bestaat er geen subgroep analyse. Ook is er geen gerandomiseerde studie gepubliceerd naar het effect van acetylsalicylzuur bij 70-plussers zonder hart- en vaatziekten. Bij 70-plussers is het risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten groter dan bij jongeren wat een argument zou kunnen zijn om 70-plussers wel preventief te behandelen met acetylsalicylzuur. Echter, bij 70-plussers is het risico op het krijgen van bloedingscomplicaties van behandeling met acetylsalicylzuur ook groter dan bij jongeren. Hoe deze balans ligt bij 70-plussers is onbekend. Gezien het ontbreken van onderzoeksgegevens bij 70-plussers zonder hart- en vaatziekten is het advies om hen niet preventief te behandelen met acetylsalicylzuur. Bij kwetsbare ouderen is naar verwacht het risico op bloedingscomplicaties groter dan bij vitale ouderen. Er zal nog meer terughoudendheid betracht moeten worden. Voor het gebruik van maagzuurremmers bij gebruik van acetylsalicylzuur gelden de adviezen van de vigerende richtlijnen.

Bij alle jongere patiënten met hart- en vaatziekten wordt behandeling met acetylsalicylzuur of andere trombocytenaggregatieremmers geadviseerd gezien de

duidelijk afname van recidief cardiovasculaire events. Specifiek bij 70-plussers met hart- en vaatziekten is hier nauwelijks onderzoek naar gedaan.

Aanbeveling

Vitale en kwetsbare ouderen

Start niet met trombocytenaggregatieremmers bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar) zonder hart- en vaatziekten

Start met trombocytenaggregatieremmers bij (kwetsbare) ouderen met hart- en vaatziekten. Bepaal de keuze van de trombocytenaggregatieremmer of combinatie van trombocytenaggregatieremmersop basis van indicatie

Geef een maagzuurremmer bij het voorschrijven van een trombocytenaggregatieremmers aan (kwetsbare) ouderen conform de NHG-standaard maagklachten.

Literatuur

Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, et al. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. Clin Pharmacol Ther. 1993;54(1):84-9. PubMed PMID: 8330469.

Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Foet al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. Acta Neurol Scand. 1999;99(1):54-60. PubMed PMID: 9925239.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison/ control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Primary prevention							
Silagy, 1993	Type of study: RCT Setting: Community (including general practice, residential retirement villages, and from the electoral roll) Country: Australia Source of funding: Industry sponsored	Inclusion criteria: • 70 years or older Exclusion criteria: • Clinical history of major pre-existing cardiovascular disease • Existing contraindication to the use of aspirin • Receiving concomitant treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs N total at baseline: Intervention: 200 Control: 200	100 mg aspirin daily	Matching placebo daily	Length of follow-up: 12 months Loss-to-follow-up: N = 0 (0%) Incomplete outcome data: N = 58 (15%) Reasons: Of 58, 16% due to commencement of non-steroidal drugs; 9% developed side effects; and 75% unable or unwilling to continue with the demands of the study	1. Quality of life Not reported 2. Cognitive function Not reported 3. Adverse events (bleeding) Defined as any bleeding symptoms I: 34 (17%) C: 19 (10%) RR 1.79 (95%CI: 1.06-3.03) Defined as gastrointestinal bleeding I: 6 (3%) C: 0 (0%) RR cannot be calculated 4. Mortality (all-cause and CVD) "No distinction (between event rates for both fatal and non-fatal cardiovascular disease)	

		Important prognostic factors[2]: Age groups: Intervention 70 to 74: 52% 75 to 79: 33% 80 to 84: 14% 85+: 2% Control 70 to 74: 57% 75 to 79: 31% 80 to 84: 9% 85+: 4% Sex: I: 49% M C: 50% M Current smoker: I: 5% C: 7% Groups comparable at baseline? Yes				was made between the treatment and control group since there were insufficient events." 5. CVD events Only angina was reported separately by treatment group *Angina* I: 1 (1%) C: 3 (2%) RR 0.33 (95%BI 0.03 to 3.18) "No distinction (between event rates for both fatal and non-fatal cardiovascular disease) was made between the treatment and control group since there were insufficient events." 6. Disease-free survival Not reported	
Secondary prevention							
Sivenius, 1999	Type of study: RCT Setting: Patients with a recent TIA or stroke (less	Inclusion criteria: • Recent (less than 3 months) TIA or stroke N total at baseline:	25 mg acetylsalicylic acid, twice daily	Placebo	Length of follow-up: 2 years Loss-to-follow-up: N = 0 (0%) Incomplete outcome data:	1. Quality of life Not reported 2. Cognitive function Not reported 3. Adverse events (bleeding)	Only subgroup among 75 years or older taken into account.

	than 3 months) Country: 13 countries Source of funding: Not stated	Intervention: 1649 (aged 75 or older: 468) Control: 1649 (aged 75 or older: 427) <u>Important prognostic factors[2]</u>: Not reported			Unknown	Not reported 4. <u>Mortality (all-cause and CVD)</u> Cannot be interpreted; definite as a composite endpoint stroke and/or death 5. <u>CVD events</u> Composite endpoints, defined as vascular death, non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction or non-fatal other vascular event. I: 132/468 (28%) C: 134/427 (31%) RR 0.90 (95%BI 0.73-1.10) 6. <u>Disease-free survival</u> Not reported	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?[5] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6] (unlikely/likely/unclear)
Primary prevention								
Silagy, 1993	"Subjects were allocated randomly in a 1:1 ratio to receive either 100 mg of aspirin or matching placebo daily."	Unclear; not stated	Unlikely; a matching placebo was used	Unclear; not stated	Unclear; not stated	Unclear; not mentioned whether trial was registered	Unclear; not mentioned how many in each arm drop-out	Unclear; not stated
Secondary prevention								
Sivenius, 1999	"ESPS2 was a randomized, 2 x 2 factorial, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (…)."	Unclear; not stated	Unclear; stated to be a double-blind study, but not who was blinded	Unclear; stated to be a double-blind study, but not who was blinded	Unclear; stated to be a double-blind study, but not who was blinded	Unclear; not mentioned whether trial was registered	Unlikely; none were lost to follow-up	Unclear; not stated

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.**

3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the Risk of Bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the Risk of Bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Review filter	
Sarbacker, 2016	Gezocht in 1 database; gedetailleerde zoekstrategie niet beschikbaar; geen beoordeling van Risk of Bias
Kwok, 2015	Betreft een stroke subtype (lacunar)
Sutcliffe, 2013	Trials includeerde niet alleen 70 jaar of ouder; mogelijk subgroep analyse was niet te graderen uit 1 trial (vroegtijdig gestopt)
Bartolucci, 2011	Review is geïncludeerd in de review van Sutcliffe (no. 6)
Berger, 2009	Geïncludeerd trials allen met een gemiddelde leeftijd jonger dan 70 jaar
Antithrombotic trialists, 2009	Alleen data van trials aangesloten bij dit consortium is meegenomen
Critical Leg Ischaemia Prevention Study, 2007	RCT, geen systematische review; reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Bartolucci, 2006	Recentere reviews beschikbaar
Leonardi-Bee, 2005	Interventie: dipyridamole met of zonder aspirine
Edelman, 2003	Recentere reviews beschikbaar
Bredie, 2002	Recentere reviews beschikbaar
RCT-filter	
Van Kruijsdijk, 2015	WHS is reeds geïncludeerd in de review van Sutcliffe, 2013
Ikeda, 2014	Niet placebogecontroleerd
Rist, 2013	WHS is reeds geïncludeerd in de review van Sutcliffe, 2013
ASPREE	Studieprotocol
Robinson, 2012	Associatie tussen risicofactoren en CVD
Dorresteijn, 2011	Predictie model bij verschillende schema's van voorschrijven
Jardine, 2010	Subgroep analyse RCT
Fowkes, 2010	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Fowkes, 2009	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Ogawa, 2008	Niet placebogecontroleerd
Nelson, 2008	Geen relevante uitkomsten gerapporteerd
Belch, 2008	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Ridker, 2005	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Nelson, 2003	Studieprotocol
Meade, 2000	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Meade, 1998	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Forbes, 1998	Beschrijving van bestaande trial (geen origineel onderzoek)
Anonymous, 1998	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Forbes, 1997	Beschrijving van bestaande trial (geen origineel onderzoek) & vergelijking: dipyridamole met of zonder aspirine
Sivenius, 1993	Vergelijking: dipyridamole met of zonder aspirine
Sivenius, 1992	Vergelijking: dipyridamole met of zonder aspirine
Juul-Moller, 1992	Patiënten gemiddeld jonger dan 70 (30 to 80 geïncludeerd); geen subgroep analyses beschikbaar
Ridker, 1991	Zelfde populatie als in Anonymous, 1989
Ridker, 1991	Zelfde populatie als in Anonymous, 1989
Manson, 1990	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Anonymous, 1989	Reeds geïncludeerd in Sutcliffe, 2013
Breddin, 1980	Alleen patiënten jonger dan 71 geïncludeerd

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands	1 cardiovascular diseases/ or exp heart diseases/ or exp vascular diseases/ (2002555) 2 ((cerebrovascular or cardiovascular or heart or vascular) adj3 (disease* or disorder* or event*)).ti,ab. (328148) 3 ((myocard* adj2 infarct*) or "cerebral vascular accident" or CVA or stroke or TIA).ti,ab. (308796) 4 1 or 2 or 3 (2161270) 5 exp Platelet Aggregation Inhibitors/ (94609) 6 Aspirin/ (39706) 7 exp Dipyridamole/ (7437) 8 Prasugrel Hydrochloride/ (802) 9 (dipyridamol or clopidogrel or aspirin* or prasugrel or ticagrelor or "acetylsalicylic acid*" or "Platelet Aggregation Inhibitor*").ti,ab. (51763) 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (113677) 11 4 and 10 (46872) 17 primary prevention/ or secondary prevention/ or ((primary or secondary) adj3 prevention).ti,ab. or prophyla*.ti,ab. (180774) 18 11 and 17 (5221) 19 limit 18 to (dutch or english) (4290) 20 exp Aged/ or aged.ti. or exp Frail Elderly/ or "Aged, 80 and over"/ or exp Aging/ or exp Geriatric Assessment/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian or octogenarian or nonagenarian or centenarian or 'old people' or eldest or oldest).ti,ab. or (individual adj2 (patient* or participant*) adj1 data*).ti,ab. (Breed ouderenfilter) (2766368) 21 19 and 20 (1555) 22 Placebos/ or placebo*.tw. or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (individual adj2 (patient* or participant*) adj1 data*).ti,ab. (258963) 23 21 and 22 (253) 24 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (256072) 25 23 and 24 (29) – 28 uniek 31 23 not 25 (224) – 223 uniek	410
Embase (Elsevier)	'primary prevention'/exp OR 'prophylaxis'/de OR 'heart infarction prevention'/de OR 'secondary prevention'/de OR ((primary OR secondary) NEAR/3 prevention):ab,ti OR prophyla*:ab,ti OR prevent*:ti AND ('placebo'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR placebo*:ab,ti OR (individual NEAR/2 (patient*i OR participant*) NEAR/2 data*):ab,ti) AND ('cardiovascular disease'/exp/mj OR (myocard* NEAR/2 infarct*):ab,ti OR 'cerebral vascular accident':ab,ti OR stroke:ab,ti OR ((cerebrovascular OR cardiovascular OR heart OR vascular) NEAR/3 (disease* OR disorder* OR event*)):ab,ti) AND ('antithrombocytic agent'/exp/mj OR dipyridamol:ab,ti OR clopidogrel:ab,ti OR prasugrel:ab,ti OR ticagrelor:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti OR 'platelet aggregation inhibitors':ab,ti) AND ('aged'/exp OR 'geriatric assessment'/exp OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric*:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian*:ab,ti OR octogenarian*:ab,ti OR nonagenarian*:ab,ti OR centenarian*:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,ti OR oldest:ab,ti OR (individual NEAR/2 (patient*i OR participant*) NEAR/2 data*):ab,ti) AND 'conference abstract':it AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim	

	AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)) (29) – 20 uniek Overig: 226 – 139 uniek	

2.4.2.2 Wanneer dient men te stoppen met trombocytenaggregatieremmers (waaronder acetylsalicylzuur) bij (kwetsbare) ouderen (>70 jaar)?

Inleiding

Het beoogde doel van het voorschrijven van TAR is het voorkomen van stolselvorming in het arteriële vaatbed. De belangrijkste bijwerking is het optreden van bloedingen. Wanneer het beoogde voordeel niet opweegt tegen de eventuele nadelen dient overwogen te worden om de TAR te stoppen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van stoppen met plaatsjesremmers bij ouderen (ouder dan 70 jaar) vergeleken met continueren van plaatsjesremmer?

P: oudere patiënten (ouder dan 70 jaar) met of zonder een CVA of MI;
I: stoppen van trombocytenaggregatieremmers;
C: continueren van trombocytenaggregatieremmers;
O: kwaliteit van leven, functioneren, hart- en vaatziekten, bijwerkingen, mortaliteit, ziektevrije overleving.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte kwaliteit van leven en functioneren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen, mortaliteit, events (HVZ, bloedingen) en ziektevrije overleving voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 329 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en Risk of Bias beoordeling);
- gerandomiseerde trials van patiënten ouder dan 70 jaar, of patiënten met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of een subgroep analyse van patiënten 70 jaar of meer die stopte met een nemen van trombocytenaggregatieremmers vergeleken met het continueren van een trombocytenaggregatieremmers.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie één studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werd deze studie echter geëxcludeerd (zie exclusietabel).

Resultaten

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Er zijn geen studies gevonden.

Conclusies
Er is geen conclusie op basis van de literatuursamenvatting mogelijk aangezien er geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

Overwegingen
Er zijn geen studies gepubliceerd over het stoppen van trombocytenaggregatieremmers bij personen zonder hart- en vaatziekten of patiënten met hart- en vaatziekten, ongeacht hun leeftijdscategorie. Aangezien bij personen zonder hart- en vaatziekten er in principe geen indicatie bestaat voor behandeling met trombocytenaggregatieremmers, dient stoppen met trombocytenaggregatieremmers sterk overwogen te worden, te meer in het geval van bloedingscomplicaties. Dit advies geldt voor zowel kwetsbare als niet-kwetsbare ouderen.

De meeste patiënten met hart- en vaatziekten worden behandeld met acetylsalicylzuur of een andere trombocytenaggregatieremmer in het kader van secundaire profylaxe. Stoppen met acetylsalicylzuur dient overwogen te worden bij bloedingscomplicaties. De voor- en nadelen van (tijdelijk) stoppen dienen dan tegen elkaar afgewogen te worden. Bij gebruik van meerdere trombocytenaggregatieremmers tegelijkertijd is in het geval van bloedingscomplicaties en na 12 maanden gecombineerd gebruik overleg met de oorspronkelijke voorschrijver wenselijk. Hierbij is de combinatie van acetylsalicylzuur-dipyridamol uitgezonderd, aangezien deze combinatie in de regel levenslang wordt voorgeschreven. Dit advies geldt voor zowel kwetsbare als niet-kwetsbare ouderen.

Aanbeveling
Vitale ouderen

Stop trombocytenaggregatieremmers bij vitale ouderen zonder hart- en vaatziekten.

Overweeg tijdelijk te stoppen bij vitale ouderen met hart- en vaatziekten in geval van (spontane) bloedingscomplicaties.

Kwetsbare ouderen

Stop trombocytenaggregatieremmers bij kwetsbare ouderen zonder hart- en vaatziekten.

Overweeg te stoppen bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten in geval van (spontane) bloedingscomplicaties.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Weimar, 2013	Deelnemers jonger dan 70 jaar

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		Totaal
Medline (OVID) 1948-juni 2016 Engels, Nederlands	1	cardiovascular diseases/ or exp heart diseases/ or exp vascular diseases/ (2062204)	329
	2	((cerebrovascular or cardiovascular or heart or vascular) adj3 (disease* or disorder* or event*)).ti,ab. (342248)	
	3	((myocard* adj2 infarct*) or "cerebral vascular accident" or CVA or stroke or TIA).ti,ab. (320739)	
	4	1 or 2 or 3 (2227793)	
	5	exp Platelet Aggregation Inhibitors/ (96691)	
	6	Aspirin/ (40575)	
	7	exp Dipyridamole/ (7512)	
	8	Prasugrel Hydrochloride/ (885)	
	9	(dipyridamol or clopidogrel or aspirin* or prasugrel or ticagrelor or "acetylsalicylic acid*" or "Platelet Aggregation Inhibitor*").ti,ab. (53313)	
	10	5 or 6 or 7 or 8 or 9 (116336)	
	11	4 and 10 (48358)	
	12	Withholding Treatment/ or (cessation or stop* or termina* or cease or ceasing or discontinua* or withdrawal).ti,ab,kf. (765084)	
	13	11 and 12 (2606)	
	14	limit 13 to (dutch or english) (2293)	
	15	exp Aged/ or aged.ti. or exp Frail Elderly/ or "Aged, 80 and over"/ or exp Aging/ or exp Geriatric Assessment/ or (elderly or geriatric or 'community dwelling' or frail* or ag?ing or septuagenarian or octogenarian or nonagenarian or centenarian or 'old people' or eldest or oldest).ti,ab. or (individual adj2 (patient* or participant*) adj1 data*).ti,ab. (Breed ouderenfilter) (2868423)	
	16	14 and 15 (962)	
	17	((smoking adj3 cess*) or (terminat* adj2 study)).ti,ab. not Withholding Treatment/ (21648)	
	18	16 not 17 (835)	
	19	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (275153)	
	20	18 and 19 (14)	
	2	(randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or randomized controlled trial.pt. or random*.ti,ab. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (988355)	
	22	18 and 21 (284)	
	51	48 or 50 (335) – resultaten search starten met plaatjestremmers (preventive)	
	53	20 not 51 (11)	
	54	22 not 51 (257)	
	55	54 not 53 (251)	
Embase (Elsevier)	'cardiovascular disease'/exp/mj OR (myocard* NEAR/2 infarct*):ab,ti OR 'cerebral vascular accident':ab,ti OR stroke:ab,ti OR ((cerebrovascular OR cardiovascular OR heart OR vascular) NEAR/3 (disease* OR disorder* OR event*)):ab,ti AND ('antithrombocytic agent'/exp/mj OR dipyridamol:ab,ti OR clopidogrel:ab,ti OR prasugrel:ab,ti OR ticagrelor:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti OR 'platelet aggregation inhibitors':ab,ti) AND ('aged'/exp OR 'geriatric assessment'/exp OR aged:ti OR elderly:ab,ti OR geriatric*:ab,ti OR 'community dwelling':ab,ti OR frail*:ab,ti OR ageing:ab,ti OR aging:ab,ti OR septuagenarian*:ab,ti OR octogenarian*:ab,ti OR nonagenarian*:ab,ti OR centenarian*:ab,ti OR 'old people':ab,ti OR eldest:ab,tiOR oldest:ab,ti OR (individual NEAR/2 (patient*i OR participant*) NEAR/2 data*):ab,ti)		

	AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim AND ('treatment withdrawal'/exp OR cessation:ab,ti OR stop*:ab,ti OR termina*:ab,ti OR cease:ab,ti OR ceasing:ab,ti OR discontinua*:ab,ti OR withdrawal:ab,ti) NOT search starten met plaatjesremmers NOT ((smoking NEAR/3 cess*):ab,ti OR (terminat* NEAR/2 study):ab,ti NOT 'treatment withdrawal'/exp) AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)) (4) 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (176)	

2.5 Medicatietrouw

Uitgangsvraag
Hoe kan het beste therapietrouw bij medicamenteuze behandeling, met als doel het risico op hart- en vaatziekten te verlagen, worden bevorderd?

Inleiding
Therapietrouw beïnvloedt in grote mate de effectiviteit van medicamenteuze interventies om het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Het is echter nog de vraag hoe therapietrouw bij de medicamenteuze behandeling van een (zeer) hoog risico op hart- en vaatziekten het beste kan worden bevorderd.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
In het algemeen is medicatietrouw onder personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en bij patiënten met hart- en vaatziekten slecht, wat leidt tot slechtere resultaten en hogere zorgkosten (Simpson, 2006). Een maand na AMI, bijvoorbeeld, stoppen 25 tot 30% van de patiënten met ten minste één geneesmiddel en in de loop van de tijd neemt dit verder af. Na 1 jaar meldde slechts 50% van patiënten aanhoudend gebruik van statines, β-blokkers of bloeddrukverlagende middelen (Ho, 2009; Osterberg, 2005). Er zijn multifactoriële redenen voor de slechte medicatietrouw (tabel 2.37) (Ho, 2009).

Tabel 2.37 Reden voor therapie ontrouw volgens de WHO

Categorie	Voorbeeld
Zorgsysteem	Slechte arts-patiënt relatie; weinig kennis over het geneesmiddel en/of geringe mate van implementatie van richtlijnen; geringe communicatie; geringe toegang tot de zorg; geen continuïteit van zorg
Aandoening	Asymptomatische chronische ziekte (zonder fysieke klachten); psychische comorbiditeit.
Patiënt	Fysieke beperkingen (bijvoorbeeld visusproblemen of motorische beperkingen), cognitieve beperking; psychologische/gedragsfactoren (voorbeeld gebrek aan motivatie, weinig zelfdoeltreffendheid; impulsiviteit); jonge leeftijd
Therapie	Moeilijk behandelschema; bijwerkingen.
Sociaal-economisch	Laag opleidingsniveau; hoge kosten van geneesmiddelen; slechte sociale ondersteuning.

Kostengerelateerde slechte medicatietrouw is een relevant probleem in veel gezondheidsstelsels. Bij Amerikaanse veteranen nam bijvoorbeeld de trouw aan lipidenverlagende medicatie af naarmate hun eigen bijdrage steeg (Doshi, 2009). Depressie verdubbelt ook onafhankelijk het risico op slechte medicatietrouw (Gehi, 2005). De redenen voor slechte medicatietrouw hopen zich vaak op; ingewikkelde medicatieregimes kunnen vaak belangrijk zijn voor personen met chronische aandoeningen of meerdere risicofactoren. Dit vereist dat zorgverleners duidelijke adviezen moeten geven en voortdurende zorg (Osterberg, 2005). Artsen slagen er vaak

niet in belangrijke aspecten van geneesmiddelengebruik duidelijk te maken (bijvoorbeeld mogelijke bijwerkingen, hoe lang de geneesmiddelen moeten worden gebruikt of de frequentie of het tijdstip van innemen) (Tarn, 2006). Er bestaat dus een behoefte om artsen te trainen zodat ze risicofactoren voor slechte therapietrouw kunnen identificeren en therapietrouw kunnen bevorderen. Personen die hun medicatie ervaren als noodzaak blijken de beste therapietrouw te hebben, terwijl personen die inname van medicijnen associëren met negatieve dingen het minst therapietrouw zijn. (Para)medici spelen hierbij een belangrijke rol; bij het voorschrijven van een geneesmiddel besteedt een arts vaak meer tijd aan de uitleg van eventuele bijwerkingen dan aan de gunstige effecten ervan. Zo kan een negatief beeld over de therapie ontstaan (Kleppe, 2017), met een verminderde therapietrouw als gevolg.

Een aantal interventies kunnen effectief zijn bij het verbeteren van therapietrouw bij chronische aandoeningen (Kripalani, 2007). Alleen de doseringseisen verlagen had een sterk effect, maar andere interventies, zoals herhaaldelijk toezicht en feedback, informatieoverdracht tijdens meerdere afspraken, gecombineerde gedragsinterventies hadden een effect dat varieerde van klein tot sterk (Kripalani, 2007). Samenwerking met apotheken of apotheker-geleide zorg was beter dan standaardzorg met betrekking tot bloeddruk, totaalcholesterol en LDL-C-spiegels (Santschi, 2011).

In de klinische praktijk moeten artsen een schatting maken van de medicatietrouw, redenen identificeren waarom er mogelijk sprake zou kunnen zijn van slechte medicatietrouw en medicatietrouw bevorderen volgens de onderstaande principes:

- Geef duidelijk advies over de voordelen en mogelijke nadelen van de medicatie, de duur en het tijdstip van inname.
- Weeg gewoonten en voorkeuren van de patiënt mee (gedeelde besluitvorming).
- Vereenvoudig het behandelregime tot het laagst mogelijke niveau.
- Vraag patiënten (zonder te oordelen) wat zij van de medicatie vinden en bespreek eventuele redenen voor de slechte medicatietrouw (bijvoorbeeld bijwerkingen, zorgen).
- Stel herhaald toezicht in en vraag feedback.
- Benut de expertise van gespecialiseerde verpleegkundigen, praktijkondersteuners huisartsgeneeskunde (POH's) en/of apothekers.

Biedt bij voortdurende slechte therapietrouw meerdere sessies of gecombineerde gedragsinterventies aan (bijvoorbeeld in een hartrevalidatiesetting (HR) voor patiënten na myocardiale revascularisatie).

Aanbevelingen

Geef heldere informatie over de voordelen van medicatie. Informeer realistisch over relevante bijwerkingen. Maak duidelijk waarom de voordelen opwegen tegen eventuele nadelen. Bespreek eventuele negatieve gedachten die een patiënt heeft bij medicatie.

Bevorder de therapietrouw door het laagste aantal acceptabele innamemomenten en aantal tabletten aan de patiënt voor te schrijven.

Bevorder de therapietrouw door feedback aan de patiënt over het bereikte behandelresultaat te geven.
Besteed aandacht aan therapietrouw bij de follow-up en achterhaal de oorzaken voor therapie-ontrouw om therapie op maat te kunnen bieden.

Literatuur

Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol. 2014;64: 2071–2082.

de Cates AN, Farr MR, Wright N, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD009868.

Doshi JA, Zhu J, Lee BY, et al. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. Circulation. 2009;119:390–397.

Gehi A, Haas D, Pipkin S, et al. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. Arch Intern Med. 2005;165:2508–2513.

Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009;119:3028–3035. 484.

Kleppe M, Lacroix J, Ham J, et al. 'A necessary evil': associations with taking medication and their relationship with medication adherence. Psychol Health Med. 2017;22(10):1217-1223. doi: 10.1080/13548506.2017.1316412. Epub 2017 Apr 9. PubMed PMID: 28393554.

Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. Arch Intern Med. 2007;167: 540–550.

Lonn E, Bosch J, Teo KK, et al. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. Circulation. 2010;122:2078–2088.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353: 487–497.

Santschi V, Chiolero A, Burnand B, et al. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2011;171:1441–1453.

Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006;333:15.

Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, et al. Physician communication when prescribing new medications. Arch Intern Med. 2006;166: 1855–1862.

Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003;326:1419.

Module 3 Ziektespecifieke interventies

Deze module omvat de volgende submodules:
3.1 Atriumfibrilleren
3.2 Ischemische hartziekten
3.3 Chronisch hartfalen
3.4 Cerebrovasculaire aandoening
3.5 Perifeer arterieel vaatlijden

3.1 Atriumfibrilleren

Uitgangsvraag
Hoe kan bij patiënten met atriumfibrilleren (AF) het cardiovasculaire risico worden verlaagd?

Inleiding
Atriumfibrilleren (AF) is een hartritmestoornis en de klassieke cardiovasculaire risicofactoren vergroten ook het risico op het ontstaan van AF. Het grootste risico bij AF is een cardiale embolie, wat kan leiden tot een herseninfarct. Het beleid is dan ook gericht op het voorkomen van trombo-embolische complicaties door het voorschrijven van antistollingen op behandeling van de cardiovasculaire risicofactoren. Voor een uitvoerige beschrijving van het beleid wordt verwezen naar de NHG-standaard Atriumfibrilleren.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Risicoclassificatie
AF is de meest voorkomende vorm van aritmie, met een geschat cumulatief levenslang risico van 25%. AF wordt geassocieerd met een verhoogd risico op overlijden, beroerte, hartfalen (HF), trombo-embolie, cognitieve dysfunctie, hospitalisatie en verminderde kwaliteit van leven (Stewart, 2001). AF wordt geassocieerd met een ongeveer twee keer verhoogd risico op AMI. Twintig procent van alle beroertes worden veroorzaakt door AF en het risico op een beroerte is ≈60% hoger voor vrouwen dan voor mannen. Toch kunnen patiënten met AF niet per definitie ingedeeld worden in de zeer-hoog risico categorie, zoals bijvoorbeeld patiënten met een doorgemaakt hartinfarct of CVA en het beleid wat betreft lipiden of bloeddrukverlaging is dan ook anders.

Veel klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten zijn ook risicofactoren voor AF, in het bijzonder leeftijd, roken, zittende leefstijl, obesitas, hypertensie en diabetes mellitus (Nyrnes, 2013). Hypertensie en AF gaan vaak samen en leiden bij patiënten met AF tot een verdubbeling van alle complicaties en mortaliteit door hart- en vaatziekten

Obesitas en diabetes mellitus bij patiënten met AF verhogen het risico op hart- en vaatziekten doordat het leidt tot trombofilie. Diabetes mellitus is opgenomen in de score voor de risicobeoordeling voor beroertes, maar obesitas niet.

Interventies gericht op het verlagen van het cardiovasculaire risico
Het beleid ten aanzien van AF-patiënten is gericht op de preventie van ernstige complicaties van hart- en vaatziekten die worden geassocieerd met AF en is gebaseerd op antitrombotische therapie met vitamine K-antagonisten of niet-vitamine K-antagonist orale anticoagulantia. Wat betreft het onder controle houden van hartslag en hartritme bij AF-patiënten verwijzen wij naar de NHG-standaard Atriumfibrilleren en de ESC-richtlijn atriumfibrilleren.

Niet-medicamenteuze behandeling
Er komt steeds meer bewijs dat atriumfibrilleren eigenlijk meer een uiting is van een vergevorderd stadium van algehele vaatlijden. Niet-medicamenteuze behandeling van de algemeen bekende risicofactoren op hart- en vaatziekten lijkt dus ook zinvol. (Rienstra, 2018). Trials hebben een effect van lichamelijke activiteit bij AF-patiënten aangetoond op lichamelijke conditie en kwaliteit van leven, maar onderzoek naar het effect op de kans op hart- en vaatziekten ontbreekt (Lowres, 2012).

Antistolling
Aanbevelingen voor antitrombotische therapie zijn gebaseerd op risicofactoren voor beroerte wat met de CHA2DS2-VASc-score bepaald kan worden. Het gebruik van de HAS-BLED-score wordt aanbevolen om het risico op bloedingen bij het gebruik van antistolling met de patiënt te bespreken. Een hoge HAS-BLED score moet echter niet worden gebruikt om af te zien van het voorschrijven antistolling omdat bij een hoge CHA2DS2-VASc score de voordelen van antistolling in het algemeen opwegen tegen de nadelen. Een overblijvend hoog risico op overlijden in AF-patiënten met anticoagulantia blijft een probleem bij preventie van hart- en vaatziekten. Zie de NHG-standaard Atriumfibrilleren en de ESC-richtlijn atriumfibrilleren voor meer informatie over de keuze van de antistolling.

Cholesterol
Er is minder bewijs beschikbaar voor het effect van statines op belangrijke hart- en vaatziektenuitkomsten bij AF-patiënten. Deze patiënten moeten worden behandeld volgens de SCORE-aanbevelingen en niet alleen maar omdat ze AF hebben.

Bloeddruk
Bloeddrukmeting van AF-patiënten worden bij voorkeur uitgevoerd met een standaard auscultatie-bloeddrukmeter, omdat de meeste automatische bloeddrukmonitoren de bloeddruk van AF-patiënten onnauwkeurig meten. Antihypertensiva, in aanvulling op antistolling, kan bijdragen aan vermindering van het risico op HVZ. Het belangrijkste doel is bloeddrukverlaging. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om specifieke geneesmiddelen aan te raden (Manolis, 2012).

Idiopathisch atriumfibrilleren
Bij AF-patiënten <65 jaar, zonder hartaandoeningen of hypertensie (Lone AF) en zonder risicofactoren die antitrombotische therapie vereisen, wordt AF niet geassocieerd met

een verhoogd risico op beroerte of overlijden en wordt antistollingstherapie niet aanbevolen. Lone AF is een diagnose van uitsluiting. Het risico op een beroerte bij jonge patiënten met alleen AF neemt toe met de leeftijd of de ontwikkeling van hypertensie, wat het belang onderstreept van regelmatige herbeoordeling van risicofactoren (Kirchhof, 2016).

Aanbevelingen

Behandel de cardiovasculaire risicofactoren (zoals roken, lichamelijke inactiviteit, verhoogde bloeddruk en LDL-cholesterol) volgens de ESC-richtlijn atriumfibrilleren.

Bepaal bij atriumfibrilleren het risico op een beroerte met de CHA2DS2-VASc score en bepaal met behulp van deze score de indicatie voor anticoagulantia.

Literatuur

Kirchhof P. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210. 2016.

Lowres N, Neubeck L, Freedman SB, et al. Lifestyle risk reduction interventions in atrial fibrillation: a systematic review. Eur J Prev Cardiol. 2012;19:1091–1100.

Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2012;30:239–252.

NHG-Standaard Atriumfibrilleren. NHG Werkgroep Atriumfibrilleren. Huisarts Wet 2017;60(9):460. www.nhg.org.

Nyrnes A, Mathiesen EB, Njolstad I, et al. Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromso Study. Eur J Prev Cardiol 2013;20:729–736.

Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. Eur Heart J 2018 Feb 1.

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516–521.

3.2 Ischemische hartziekten

Uitgangsvraag
Hoe kan bij patiënten met een coronaire hartziekte het cardiovasculaire risico worden verlaagd?

Inleiding
Acute uitingen van ischemische hartklachten, de bijbehorende complicaties en het beleid en de controle na afloop moeten plaatsvinden volgens de richtlijnen (Steg, 2012; Hamm, 2011; Montalescot, 2013; McMurray, 2012; Roffi, 2016; Zipes, 2006; Kolh, 2014; Brignole, 2013). Daarnaast hebben overlevenden behoefte aan gestructureerde steun om hun kwaliteit van leven te herstellen of in stand te houden en hun functionele capaciteiten te verbeteren.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Risicoclassificatie
Patiënten na een doorgemaakt coronair event hebben een zeer hoog risico op een nieuwe hart- en vaatziekte.

Interventies gericht op het verlagen van het cardiovasculaire risico
Niet-medicamenteuze behandeling
Een uitgebreide, professionele interventie in leefstijl gebaseerd op gedragsmodellen voor verandering wordt aangeraden, met verschillende strategieën, van de meer basale, op het gezin gebaseerde tot de meer gestructureerde en complexe modaliteiten, op basis van risicobeoordeling voor hart- en vaatziekten en concomitante aandoeningen (Piepoli, 2014; Montalescot, 2013; Perk, 2012). Een risicofactorenbeleid waarbij wordt gekeken naar effectieve beheersing van risicofactoren, advies over lichaamsbeweging, psychosociale steun en gepast voorschrijven en trouw aan geneesmiddelen die het hart beschermen zijn essentieel om patiënten te helpen weer een zo compleet mogelijk leven te leiden (Eckel, 2014; Pogosova, 2015; Corra, 2010; Stone, 2014; Jensen, 2014; Ryden, 2013; Go, 2014; Chow, 2010; Kotseva, 2009). Kort gezegd, patiënten met ischemische hartklachten hebben een sterk verhoogd risico en preventieve maatregelen zijn essentieel.

Het voorschrijven van en opvolgen van aanbevelingen voor gedragsveranderingen bij directe nazorg van patiënten met ischemische hartklachten moet een even hoge prioriteit hebben als andere preventieve maatregelen en invasieve strategieën, en rechtvaardigt de investering in het opzetten van programma's die veranderingen in leefstijl en preventie systematisch versterken. In een groot cohort met patiënten met ischemische hartklachten in verschillende landen die deelnamen aan het gerandomiseerde onderzoek Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS) 5 (Chow, 2010), werd opvolgen

van gedragsadvies (voeding, lichaamsbeweging en stoppen met roken) na een acute uiting van ischemische hartklachten geassocieerd met een aanzienlijk lager risico op herhaling. De voordelen bleken al vroeg (6 maanden), en elke gedragsverandering was cumulatief. Een klinische analyse, beheersing van risicofactoren en beleid ten aanzien van gedrag moeten in de acute situatie zo snel mogelijk worden opgestart. Helaas bereiken grote groepen patiënten nog altijd niet de leefstijl- risicofactor- en behandeldoelen (Bjanason-Wehrens, 2010) en de deelname aan preventieprogramma's is nog altijd laag (Kotseva, 2013).

Medicamenteuze behandeling

Behandel de bloeddruk en lipiden volgens de aanbeveling voor personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten in de respectievelijke modules in deze richtlijn. Acetylsalicylzuur 80 mg/dag is de hoeksteen van antithrombotische behandeling bij ischemische hartziekten. Voor meer informatie over antitrombotica bij ischemische hartziekten verwijzen we naar de ESC-richtlijn Management of stable coronary heart disease (Montalescot, 2013).

Aanbevelingen

Beschouw patiënten met een doorgemaakte coronaire hartziekte als individuen met een zeer hoog risico op nieuwe hart- en vaatziekten.

Start bij elke patiënt met hartrevalidatie; deze bestaat uit meerdere elementen (zoals leefstijl, bewegen).

Geef leefstijladviezen (bijvoorbeeld met betrekking tot bewegen, voeding, gewicht, stoppen met roken) conform de adviezen voor personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die worden beschreven in de betreffende modules van deze richtlijn *(zie module 2.1)*.

Screening op psychosociale risicofactoren kan worden overwogen *(zie module 2.1.2).*

Geef medicamenteuze therapie met bloeddruk- en LDL-cholesterolverlagers conform de adviezen voor personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die worden beschreven in de betreffende modules van deze richtlijn.

Geef patiënten met coronaire hartziekten antitrombotica conform de adviezen van de desbetreffende Nederlandse richtlijnen.

Literatuur

Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010;121:750–758.

Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, et al. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2012;14:451–458.

Corra U, Piepoli MF, Carre F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J. 2010;31:1967–1974.

European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B,

Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013 Aug;15(8):1070-118. doi:10.1093/europace/eut206. Epub 2013 Jun 24. PubMed PMID: 23801827.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011 Dec;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236. Epub 2011 Aug 26. PubMed PMID: 21873419

Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. Am J Cardiol. 2013;111:1466–1469.

Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. N Engl J Med. 2009;360:1418–1428.

Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6:240–245.

Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol Ç, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; EACTS Clinical Guidelines Committee, Sousa Uva M, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin M, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns RJ, Wagner HO, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Oct;46(4):517-92. doi: 10.1093/ejcts/ezu366. Epub 2014 Aug 29. PubMed PMID: 25173601.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787–1847.

Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:442–467.46.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003.

O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1439–1450.

Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ. 2004;328:189.

Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:1–17.

Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. Eur J Cardiovasc Prev Rehab. 2010a;17:637–642.

Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part II. Eur J Cardiovasc Prev Rehab. 2010b;17:643–648.

Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail. 2011;13:347–357.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. No abstract available. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30; PMID: 27206819.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group . 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29. PubMed PMID: 26320110.

Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. Eur Heart J. 2014;35:2797–2815.

Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. Epub 2012 Aug 24. PubMed PMID: 22922416.

Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eht296. Epub 2013 Aug 30. Erratum in: Eur Heart J. 2014 Sep 1;35(33):2260-1. PubMed PMID: 23996286.

Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD003331.

Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2011;124:e540–e543.

Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. Ann Intern Med. 2012;157:785–795.

Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation. 2007;115:3086 – 3094.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128: e240–e327.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL,

Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Eur Heart J. 2006 Sep;27(17):2099-140. PubMed PMID: 16923744.

3.3 Chronisch hartfalen

Uitgangsvraag
Hoe kan bij patiënten met chronisch hartfalen het risico op hart- en vaatziekten worden verlaagd?

Inleiding
In deze module wordt alleen ingegaan op maatregelen om een nieuwe hart- en vaatziekte te voorkomen (dat wil zeggen het cardiovasculair risicomanagement) bij patiënten met chronisch hartfalen. Voor de behandeling van hartfalen (bijvoorbeeld met medicamenten en devices) wordt verwezen naar de ESC-richtlijn Hartfalen (Ponikowski, 2016).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Risicoclassificatie
HF is een veelvoorkomende, invaliderende en dodelijke aandoening die leidt tot frequente ziekenhuisopnames door hart- en vaatziekten (Jencks, 2009). HF-patiënten hebben een zeer hoog risico voor een nieuwe hart- en vaatziekte en verdienen extra aandacht gedurende een veelzijdige en multidisciplinaire interventie, die zo snel mogelijk moet worden opgestart tijdens (Chow, 2010) en na (Piepoli, 2010) de ziekenhuisopname zodat ze een levenslang gestructureerd preventiepatroon kunnen ontwikkelen.

Interventies gericht op het verlagen van het cardiovasculaire risico
Preventie van hart- en vaatziekten moet ook advies omvatten over lichaamsbeweging, psychologische steun en voorlichting over aansturen van patiënt/zorgverlener (Piepoli, 2010). Aangezien de meeste gevallen van heropname bij exacerbaties van HF ten minste deels kunnen worden toegeschreven aan slechte zelfzorg, slechte medicatietrouw, niet opvolgen van voedingsadviezen en niet reageren op escalerende symptomen, is effectieve zelfzorg van essentieel belang bij preventie van hart- en vaatziekten (Viswanathan, 2012).

Niet-medicamenteuze behandeling
Fitnesstraining moet worden voorgeschreven aan ambulante patiënten als fundamentele preventieve maatregel bij stabiel HF (Piepoli, 2004; O'Connor, 2009). Omdat HF-patiënten door meerdere maladaptieve veranderingen, zelfs bij optimale medische behandeling voor HF last hebben van bewegingsintolerantie (Piepoli, 2010a; Piepoli, 2010b), kan fitnesstraining helpen de symptomen te verminderen en het eindresultaat beïnvloeden. Uit het onderzoek Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) toonde een 7% vermindering van mortaliteit en ziekenhuisopname door alle oorzaken aan, zelfs na correctie voor vooraf vastgestelde voorspellers van mortaliteit (O'Connor, 2009). Een goede naleving is echter van cruciaal belang (Conraads, 2012) en bij de trainingsintensiteit moet een balans bestaan tussen werkzaamheid en

veiligheid (Mezzani, 2013). De protocollen voor fitnesstraining verschillen in de meeste onderzoeken (zie ook module 2.1.3), maar oefeningen met een gematigde tot krachtige intensiteit (50 tot 60% peak $\dot{V}O_2$) worden veel toegepast, met een verbetering van de maximale zuurstofopname van gemiddeld 17% als resultaat (Haykowsky, 2013). Bij sommige, stabiele patiënten kan high-intensity intervaltraining zelfs tot nog grotere verbeteringen van piek $\dot{V}O_2$ leiden (Wislof, 2007). Voordat wordt begonnen aan enig trainingsprogramma, moet worden gekeken naar klinische stabiliteit, moet er een functionele evaluatie worden uitgevoerd (Corra, 2010; Piepoli, 2011) en er is een voorstel voor een uitgebreide flowchart (Piepoli, 2011).

HF-patiënten komen in aanmerking voor hartrevalidatie. Er dient in samenspraak met een cardioloog geëvalueerd te worden of hartrevalidatie geïndiceerd is. Wat betreft andere leefstijladviezen (bijvoorbeeld voeding en stoppen met roken) zijn de adviezen conform de adviezen van een individu met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, die worden beschreven in de respectievelijke modules van deze richtlijn.

Medicamenteuze behandeling
Hartfalen alleen is geen indicatie voor lipidenverlaging omdat uit trials is gebleken dat statines de kans op hart- en vaatziekten en sterfte niet verminderen. Indien er andere indicaties zijn voor statines bij patiënten met hartfalen (bijvoorbeeld een eerder doorgemaakt hartinfarct) worden statines wel aanbevolen. Er is ook geen reden om bij patiënten die terecht een statines gebruiken en vervolgens hartfalen ontwikkelen te stoppen met statines (Ponikowski, 2016).

De bloeddruk wordt behandeld conform de module bloeddruk in deze richtlijn, waarbij patiënten met hartfalen worden beschouwd als individuen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Er wordt gestreefd naar een systolische bloeddruk onder de 140 mmHg, gemeten volgens OBPM.

Voor antitrombotische therapie geldt hetzelfde als voor statines: hartfalen alleen is geen indicatie voor antitrombotica, maar als er een andere indicatie is voor antitrombotische therapie wordt aanbevolen deze voor te schrijven bij patiënten met hartfalen (Ponikowski, 2016).

Het klinische stadium kan van invloed zijn op aanbevelingen over preventieve maatregelen, want gevorderd HF kan worden geassocieerd met lage bloeddruk en laag lipidenprofiel, concomitante hart- en vaatziekten en andere aandoeningen (zoals AF, ventriculaire aritmie, ischemische hartklachten waarbij revascularisatie niet mogelijk is, eerdere beroerte/transient ischemisch attack (TIA), diabetes mellitus, anemie, ijzertekort, chronische obstructieve longaandoeningen, chronische nierschade, leverinsufficiëntie, obstructief slaapapneu, cognitieve stoornis, depressie, et cetera) en strategieën voor de toekomst (behandeling met medische hulpmiddelen, harttransplantatie, en mechanische ondersteuning van de bloedsomloop) die gespecialiseerde interventies vereisen (Ponikowski, 2016).

Aanbevelingen

Beschouw patiënten met hartfalen als individuen met een zeer hoog risico op nieuwe hart- en vaatziekten.

Geef aan elke patiënt met chronisch hartfalen beweegadvies conform de adviezen van de Gezondheidsraad.

Geef leefstijladviezen (bijvoorbeeld met betrekking tot bewegen, voeding, gewicht, stoppen met roken) conform de adviezen voor personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die worden beschreven in de betreffende modules van deze richtlijn *(zie module 2.1)*.

Screening op psychosociale risicofactoren kan worden overwogen *(zie module 2.1.2)*.

Behandel de bloeddruk conform de adviezen voor personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die worden beschreven in de module bloeddruk van deze richtlijn.

Start niet met lipidenverlagende medicatie of antitrombotica vanwege hartfalen. Patiënten met hartfalen kunnen wel andere aandoeningen hebben met een indicatie voor deze middelen.

Literatuur

Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation 2010;121:750–758.

Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, et al. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2012;14:451–458.

Corra U, Piepoli MF, Carre F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J. 2010;31: 1967–1974.

Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. Am J Cardiol. 2013;111: 1466–1469.

Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. N Engl J Med. 2009;360:1418–1428.

Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6:240–245.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33: 1787–1847.

Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:442–467.46.

O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1439–1450.

Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ. 2004;328:189.

Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:1–17.

Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. Eur J Cardiovasc Prev Rehab. 2010a;17:637–642.

Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part II. Eur J Cardiovasc Prev Rehab. 2010b;17:643–648.

Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail. 2011;13:347–357.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. No abstract available. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30;:. PMID: 27206819.

Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. Eur Heart J. 2014;35:2797–2815.

Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD003331.

Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2011;124: e540–e543.

Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. Ann Intern Med. 2012;157:785–795.

Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation 2007;115:3086 – 3094.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013;128: e240–e327.

3.4 Cerebrovasculaire aandoeningen

Uitgangsvraag
Hoe kan bij patiënten met een doorgemaakt herseninfarct of -bloeding het risico op een recidief of andere hart- en vaatziekte worden verlaagd?

Inleiding
Patiënten met een doorgemaakte herseninfarct of -bloeding hebben zeer hoog risico op een recidief of andere hart- en vaatziekte. De aanbevelingen om een nieuwe hart- en vaatziekte te voorkomen bij personen met een zeer hoog risico gelden in principe ook voor herseninfarct of -bloeding patiënten. De behandeling kan echter verschillen afhankelijk van het type beroerte (herseninfarct of intracerebrale bloeding,) en oorzaken (bijvoorbeeld cardio-embolisch, atherosclerose van de grote vaten of small vessel disease). Details over de behandeling van herseninfarct of -bloeding patiënten zijn te vinden in recente praktijkrichtlijnen zoals de richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding en de NHG-standaard beroerte. Deze paragraaf bespreekt enkele aspecten die specifiek zijn voor patiënten met TIA of herseninfarct in het voorkomen van recidief hart- en vaatziekte.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016), de richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding en de NHG-standaard Beroerte.

Overwegingen
Risicoclassificatie
Patiënten met een doorgemaakte TIA of herseninfarct hebben zeer hoog risico op een nieuwe hart- en vaatziekte. Patiënten met een herseninfarct hebben een 45% verhoogd risico op een nieuwe hart- en vaatziekte of op overlijden. Dit risico is vergelijkbaar met patiënten die een coronaire hartziekte hebben doorgemaakt (Xu, 2015). In het meest recente systematische onderzoek was het 1-jaars risico op een recidief beroerte 11,1% (95% BI 9,0 tot 13,3) en het 5-jaars risico 26,4% (95% BI 20,1 tot 32,8). Hierbij leek het cumulatieve risico na één respectievelijk vijf jaar in de loop van de jaren af te nemen (Mohan, 2011). Dit laatste zou wijzen op een afname door betere secundaire preventie in de laatste jaren. Nederlands onderzoek suggereerde echter dat tot 10 jaar na een TIA of licht herseninfarct het risico constant blijft (Van Wijk, 2005). Na een TIA is de incidentie van een herseninfarct binnen 90 dagen gemiddeld tussen de 7 en 14%. Het relatieve risico blijkt groter bij een leeftijd >60 jaar (RR 1,5), een bloeddruk >140/90 mmHg (RR 1,6), en de aanwezigheid van diabetes mellitus (RR 1,7); voor ieder van deze drie factoren is het 95% BI ongeveer 1,2 tot 2,0 (Johnston, 2007). Deze cijfers suggereren dat het terugdringen van modificeerbare risicofactoren het recidiefrisico op een herseninfarct kan verlagen.

Interventies gericht op het verlagen van het cardiovasculaire risico
Niet medicamenteuze behandeling
Voor beroertepatiënten zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de effecten van veranderingen in leefstijl (Lennon, 2014). De aanbevelingen in de richtlijn zijn gebaseerd

op geëxtrapoleerde gegevens uit epidemiologisch onderzoek of hartrevalidatie. Veranderingen in leefstijl zijn niet geïntegreerd in beroerterevalidatie. Voor leefstijladviezen wordt dan ook verwezen naar de adviezen elders beschreven in deze richtlijn voor personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Medicamenteuze behandeling

Er is maar één RCT verricht specifiek gericht op de effectiviteit van statines na TIA of herseninfarct. Bij patiënten met een TIA of herseninfarct die waren opgenomen in de gerandomiseerde Heart Protection Study of het onderzoek Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), verminderde 40 milligram simvastatine of 80 mg atorvastatine het lange termijnrisico op grote hart- en vaatziekten, alleen atorvastatine verminderde het risico op een beroerte (Collins, 2004; Amarenco 2006). Ondanks eerdere vermoedens van het tegenovergestelde, is er geen bewijs dat statinegebruik wordt geassocieerd met een verhoogd risico op een intracerebrale bloeding (Hackam, 2011). De NNT om in vijf jaar een herseninfarct te voorkomen was 46 en voor een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis 29. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de effecten van andere statines of andere cholesterolverlagende middelen bij patiënten met een TIA of beroerte, en er zijn evenmin relevante gegevens die het nut ondersteunen van het nastreven van een specifiek LDL-C-doel in deze populatie (Kernan, 2014).

Bij patiënten met een herseninfarct of TIA die langer dan 1 week eerder had plaatsgevonden vermindert het gebruik van bloeddrukverlagende geneesmiddelen het risico op ischemische hartklachten of op een herseninfarct (Law, 2009). Het optimale geneesmiddelenregime voor de bloeddruk is onduidelijk, omdat er slechts enkele strategieën in voldoende grote onderzoeken zijn getest. Het bewijs voor effectiviteit is het sterkst voor diuretica of diuretica in combinatie met een ACE-remmer (Kernan, 2014; Progress, 2011). In de Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) stond de relatieve verlaging van het risico op een terugkerende herseninfarct bij de combinatie indapamide en perindopril los van de baseline bloeddruk en was de risicovermindering groter naarmate de systolische bloeddruk meer verlaagd was (Arima, 2006; Arima, 2014). Er zijn echter slechts beperkte gegevens beschikbaar en de bewijzen zijn niet afdoende. Het lijkt daarom redelijk de keuze voor een specifiek geneesmiddel en bloeddrukdoel te baseren op de individuele kenmerken van een patiënt, zoals elders in deze richtlijn beschreven.

Antitrombotica

Bij patiënten met TIA of herseninfarct met atherosclerose als vermoedelijke oorzaak, wordt de combinatie van aspirine 30 tot 300 milligram eenmaal daags en dipyridamol 200 milligram tweemaal daags geassocieerd met een grotere vermindering van het risico op een grote hart- en vaatziekte dan alleen aspirine (Espirit, 2006). Clopidogrel 75 milligram eenmaal daags is even effectief als de combinatie van aspirine en dipyridamol en wordt geassocieerd met minder bijwerkingen (Sacco, 2008). De richtlijn CVRM verwijst voor de exacte invulling van deze behandeling naar de richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding en de NHG-standaard Beroerte.

Aanbevelingen

Adviseer de leefstijladviezen voor de patiënten met een zeer hoog risico uit de module leefstijl voor patiënten na een TIA of herseninfarct of hersenbloeding.

Behandel patiënten na een TIA of herseninfarct met bloeddrukverlagende therapie conform beschreven voor alle personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten in de module bloeddruk.

Behandel patiënten na een TIA of herseninfarct met cholesterolverlagende therapie tenzij er een uitsluitend cardio-embolische of zeldzame, andere oorzaak, zoals een dissectie is. Hanteer bij behandeling een streefwaarde van het LDL-C conform beschreven voor alle personen met een doorgemaakte hart- en vaatziekte in de module LDL-C.

Behandel patiënten met een herseninfarct of TIA zonder cardiale emboliebron als oorzaak (met antitrombotica) volgens de richtlijn Herseninfarct- en bloeding en de NHG-standaard beroerte

Literatuur

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355: 549–559.

Arima H, Anderson C, Omae T, et al. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:1284–1285.

Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens. 2006;24: 1201–1208.

Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions. Lancet. 2004;363:757–767.

ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665–1673.

Hackam DG, Woodward M, Newby LK, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. Circulation 2011;124:2233–2242.

Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet. 2007;369:283-292.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:2160–2236.

Lennon O, Galvin R, Smith K, et al. Lifestyle interventions for secondary disease prevention in stroke and transient ischaemic attack: a systematic review. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(8):1026-39. doi: 10.1177/2047487313481756. Epub 2013 Mar 11.

MDR Herseninfarct/-bloeding. Werkgroep MDR Herseninfarct/-bloeding. www.richtlijnendatabase.nl. 2017.

Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2011;42(5):1489-94.

NHG-Standaard Beroerte. NHG-werkgroep Beroerte. Huisarts wet 2018. www.nhg.org.

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033–1041.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359:1238–1251..

van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. Lancet. 2005;365:2098-2104

3.5 Perifeer arterieel vaatlijden

Uitgangsvraag
Hoe kan bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden (PAV) het risico op hart- en vaatziekten worden verlaagd?

Inleiding
Patiënten met symptomatische PAV dienen te worden beschouwd als personen met een zeer hoog risico op een nieuwe hart- en vaatziekte. Wat betreft leefstijl zijn het stoppen met roken en lichamelijke activiteit cruciaal. Er is voor deze specifieke groep slechts beperkt bewijs voor cardiovasculaire preventieve medicatie uit gerandomiseerde klinische trials beschikbaar. In principe is het cardiovasculair risicomanagement in deze groep gelijk aan de groep met andere hart- en vaatziekten, zoals coronair of cerebrovasculair lijden.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 (Piepoli, 2016).

Overwegingen
Risicoclassificatie
Patiënten met perifeer arterieel vaatlijden worden geclassificeerd als zeer-hoog risicopatiënten vanwege het feit dat ze aangetoonde, symptomatische atherosclerose hebben.

Interventies gericht op het verlagen van het cardiovasculaire risico
Niet-medicamenteuze behandeling
In principe zijn de leefstijladviezen bij PAV vergelijkbaar met die voor andere personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. De symptomen zelf kunnen conservatief of invasief worden behandeld. Bij patiënten met PAV is bewegingstherapie effectief bij het verbeteren van symptomen en het vergroten van de bewegingscapaciteit. In meta-analyses (Banerjee, 2012) bleek dat, vergeleken met normale zorg of placebo, beweging de maximale wandeltijd significant verbeterde, met een algemene verbetering in loopvermogen. De oefeningen varieerden van krachttraining tot nordic walking en oefeningen voor de bovenste of onderste ledematen, meestal onder supervisie, ten minste twee keer per week. Bij patiënten met PAV is stoppen met roken cruciaal.

Medicamenteuze behandeling
Statines verminderen het risico op mortaliteit, hart- en vaatziekten en beroerte bij patiënten met PAV met en zonder ischemische hartklachten (WHO).

Van behandeling met ACE-remmers is aangetoond dat het bij groepen met een sterk verhoogd cardiovasculair risico een gunstig effect heeft in aanvulling op een daling van de bloeddruk. In het Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) onderzoek leidde ramipril bij patiënten met symptomatische PAV zonder bekende lage ejectiefractie of HF

tot een significante 25% daling van het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen (Emerging Risk Factors Collaboration, 2009). Het ONTARGET-onderzoek toonde aan dat telmisartan bij deze patiënten equivalent is aan ramipril (Wilson, 2008).

Belangrijk is ook dat β-blokkers niet gecontra-indiceerd zijn voor patiënten met PAV. Een meta-analyse van elf gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met milde tot gematigde PAV toonde aan dat β-blokkers geen negatieve invloed hadden op de loopcapaciteit of de symptomen van claudicatio intermittens (Ionnidis, 2009).

De Antithrombotic Trialists' Collaboration meta-analyse (Cuende, 2010) combineerde gegevens van 42 gerandomiseerde onderzoeken onder 9706 patiënten met claudatio intermittens en/of perifere arteriële bypass of angioplastiek. De incidentie van vasculaire sterfte, niet-fatale MI en niet-fatale beroerte bij follow-up was significant verlaagd, met 23%, door antitrombotica in vergelijking met placebo. De werkzaamheid van clopidogrel vergeleken met aspirine werd onderzocht in het gerandomiseerde onderzoek Clopidogrel versus Aspirin in Patiënten at Risk for Ischemisch Events (CAPRIE), met daarin een subgroep van 6452 patiënten met PAV (CAPRIE Steering Committee, 1996). Na 1,9 jaar follow-up bedroeg de jaarlijkse gecombineerde incidentie van vasculaire sterfte, niet-fatale MI en niet-fatale beroerte voor patiënten met PAV 3,7% in de clopidogrelgroep en 4,9% in de aspirinegroep, met een significante 24% daling voor clopidogrel en geen grote verschillen wat betreft veiligheid. Voor de keuze van antitrombotica wordt verwezen naar de PAV-richtlijnen (NHG-standaard Perifeer arterieel vaatlijden; medisch specialistische richtlijn Perifeer Arterieel vaatlijden).

Aanbevelingen

Beschouw patiënten met PAV als individuen met een zeer hoog risico op nieuwe hart- en vaatziekten.

Geef leefstijladviezen conform de adviezen voor personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die worden beschreven in de betreffende modules van deze richtlijn.

Adviseer iedere patiënt met PAV lichamelijk actief te zijn, bij voorkeur in een begeleid beweeg-programma.

Geef medicamenteuze therapie met bloeddruk- en LDL-cholesterolverlagers conform de adviezen voor personen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten die worden beschreven in de betreffende modules van deze richtlijn.

Behandel de bloeddruk bij patiënten met PAV in beginsel met een ACE-remmer.

Overweeg ook normotensieve symptomatische PAV-patiënten te behandelen met een ACE-remmer.

Geef patiënten met PAV antitrombotica conform de adviezen van de Nederlandse PAV-richtlijnen (NHG-standaard Perifeer arterieel vaatlijden; medisch specialistische richtlijn Perifeer Arterieel vaatlijden).

Literatuur

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018 Feb;71(2):111.

Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. Int J Clin Pract. 2012;66:536–543.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *CAPRIE Steering Committee.* Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. PubMed PMID: 8918275.

Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur Heart J. 2010;31:2351–2358.

Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major ipids, apolipo proteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302:1993–2000.

Ioannidis JP. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2:7–15.

Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. Heart. 2010;96:1985–1989.

Wilson PW, Pencina M, Jacques P, et al. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008;1:92–97.

World Health Organisation. WHO Global Health Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000. Data by country. http://apps.who.int/gho/data/ node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en.

Module 4 Organisatie van zorg

4.1 Waar te interveniëren; zorgsettings en betrokkenen

Uitgangsvraag
Welke kenmerken van CVRM-aanbod zijn er en wat is bekend over de implementatie en effectiviteit, en hoe dient de zorg optimaal georganiseerd te worden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvraag
1. Welke kenmerken van CVRM-aanbod (instelling, zorgverlener) zijn er en wat is bekend over de implementatie en effectiviteit?
2. Hoe dient CVRM bij patiënten met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten optimaal georganiseerd te worden?

Inleiding
Deze module bestaat uit twee delen. Het eerste deel bevat de tekst van de European Society of Cardiology (ESC)-richtlijn en gaat in op de effectiviteit van het verschillende aanbod van cardiovasculaire risicomanagement (CVRM).
De Nederlandse situatie is echter uniek in Europa, met de huisartsenpraktijk als poortwachter voor de 2e lijn en de organisatie van CVRM zorg in zorggroepen en/of ketenzorgorganisaties. Het tweede deel formuleert aanbevelingen voor de invulling van de organisatie van deze zorg en de samenwerking. Deze tekst is voor een groot deel gebaseerd op de Landelijke Transmurale Afspraken (LTA) voor Cardiovasculair Risicomanagement uit 2016 (Boomsma, 2016).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 en de Landelijke Transmurale Afspraken (LTA) voor Cardiovasculair Risicomanagement uit 2016 (Piepoli, 2016; Boomsma, 2016). Er is voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen
1. *Welke kenmerken van CVRM aanbod (instelling, zorgverlener) zijn er en hoe goed is dit aanbod geïmplementeerd?*

<u>Preventie van cardiovasculaire aandoeningen in de eerste lijn</u>
Huisarts
De huisarts is de belangrijkste persoon bij het initiëren, coördineren en aanbieden van follow-up op de lange termijn bij de preventie van hart- en vaatziekten. In de meeste landen doen huisartsen meer dan 90% van de consulten en bieden de meeste vormen van publieke zorg, waaronder preventieve zorg en controle van chronische ziekten. In het geval van CVRM hebben zij een unieke rol omdat ze personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten kunnen identificeren en kunnen beoordelen of zij in aanmerking komen voor interventie op basis van hun risicoprofiel.

De CVRM ketenzorg wordt jaarlijks gemonitord, waarna er aanbevelingen worden gedaan hoe de spreekuurcontroles en therapietrouw verder geoptimaliseerd kunnen worden, vooral onder degenen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (Ineen, 2018).
Intensieve en gestructureerde interventie in de huisartsenpraktijk draagt bij aan de preventie van terugkerende hart- en vaatziekten en vermindert het aantal ziekenhuisopnames van patiënten met ischemische hartklachten (Murphy, 2009). Een systematische benadering van risicobeoordeling wordt daarom aanbevolen, waarbij prioriteit wordt gegeven aan personen met een a priori hoger risico (zoals familiaire voorgeschiedenis van vroegtijdige hart- en vaatziekten, hypertensie, enzevoort), terwijl opportunistische screening van personen <40 jaar zonder risicofactoren voor hart- en vaatziekten niet wordt aanbevolen (zie Module 1).

De succesvolle invoering van de CVRM-richtlijn is voor een groot deel afhankelijk van de mate waarin huisartsen risicofactoren beoordelen, interventies aanbieden en patiënten voorlichten. Het jaarrapport Transparante Ketenzorg 2017 beschrijft de programmatische ketenzorg in 2017 in Nederland op basis van de gegevens van zorggroepen voor de zorgprogramma's diabetes mellitus type 2, COPD, Astma en cardiovasculair risicomanagement (CVRM) bij patiënten met een hartvaatziekte en zonder een hartvaatziekte.
Van de patiënten met HVZ is 25% voor cardiovasculair risicomanagement onder controle in de tweede lijn. Gemiddeld 65% van de patiënten met HVZ ontvangt programmatische zorg (zorgprogramma CVRM) in de eerste lijn. De variatie tussen de zorggroepen is groot. Het rapport vermeldt dat er in de afgelopen jaren geen substitutie van de tweede naar de eerste lijn heeft plaats gevonden. De scores op procesindicatoren (rookstatus, eGFR, lichaamsbeweging) verbeteren licht, al blijven registratie van roken en bewegen aanzienlijk achter op die van de nierfunctie. Qua uitkomsten heeft ruim 75% van de patiënten een systolische bloeddruk op streefwaarde. De uitkomstindicator LDL-C ≤2,5 mmol/l wordt bij 57% van de patiënten behaald en is over vijf jaren geleidelijk verbeterd. 18% van deze groep rookt nog. Dat is een mooi percentage vergeleken bij rokers in de algemene bevolking (23 %). Van de patiënten met diabetes mellitus type 2 is 91% in beeld en 83% onder behandeling in de eerste lijn. Van deze patiënten haalt 64% de streefwaarde voor LDL-C <2,5 mmol/l haalt (60% in 2016), rookt 14% (15% in 2016) ten opzichte 23% rokers in de algemene bevolking.
Van de patiënten zonder hart- en vaatziekten met een verhoogd risicoprofiel neemt 70% deel aan een zorgprogramma CVRM. Alle procesindicatoren scoren hoger vergeleken met 2016. Het registreren van lichaamsbeweging biedt de meeste ruimte tot verbetering. Wat betreft uitkomstindicatoren behaalt 72% de bloeddruk streefwaarde (≤140 mmHg) en 30% de LDL-C-streefwaarde. Het percentage rokers is 13%. In 2016 was dit 15%.
Best practice zorggroepen laten zien dat cardiovasculair risicomanagement nog beter kan: meer substitutie van de tweede naar de eerste lijn, betere resultaten wat betreft proces en uitkomsten en meer persoonsgerichte zorg (InEen, 2018). *Om meer inzicht te krijgen in de effectiviteit van programmatische zorg heeft InEen de opdracht gegeven voor een wetenschappelijk onderzoek.*
Onlinebronnen, mobiele apps, richtlijnen in pocketformaat en overzichtskaarten zijn beschikbaar voor de huisarts: het NHG-Preventieconsult, de NHG-Standaarden app, het NHG formularium vanuit het HIS of via de NHG Rx app.
Praktijkondersteuners huisartsenzorg (POH)

Er is bewijs dat verpleegkundigen een effectieve rol kunnen spelen bij CVRM in de eerste lijn. In een RCT van zes Europese landen werden door verpleegkundigen gecoördineerde cardiologieprogramma's voor primaire preventie van hart- en vaatziekten vergeleken met de normale praktijk bij (door clusterrandomisatie) gematchte patiënten. In de door een verpleegkundige gecoördineerde arm behaalden meer patiënten met een verhoogd risico de doelen voor leefstijl en risicofactoren dan bij gebruikelijke zorg (Wood, 2008).

In 2009 toonde een Nederlandse RCT naar CVRM aan dat praktijkondersteuners huisartsenzorg dezelfde resultaten na 1 jaar follow-up behaalden als huisartsen (Voogdt-Pruis, 2010). Een klinisch onderzoek (n= 525) in de VS toonde ook aan dat praktijkondersteuners die samenwerkten met gezondheidswerkers een significante verbetering van risicofactoren voor hart- en vaatziekten (bloeddruk, cholesterol, diabetes mellitus) kunnen bereiken in populaties van achterstandswijken ten opzichte van de gebruikelijke zorg, en dat dit kosteneffectief was (Allen, 2011).

Fysio-/oefentherapeut
De fysiotherapeut geeft individuele begeleiding en soms groepsbegeleiding en biedt speciale beweegprogramma's voor preventie in samenwerking met huisartsen (Koopmans, 2012).

Diëtist
Diëtisten verlenen voor individuele begeleiding en in meer dan de helft van de gevallen worden patiënten verwezen voor (ernstig) overgewicht (Koopmans, 2012). In 2011 heeft het Netherlands institute for health research (Niped) een onderzoek gehouden onder diëtisten, waaruit bleek dat 62% aangeeft in hun praktijk of organisatie leefstijlinterventies aan te bieden. Van deze groep geeft bijna elke diëtist (98%) aan tijdens de begeleiding ook te letten op bewegen (97%), alcoholgebruik (85%) en roken (66%) (Koopmans, 2012).

Apotheek
De apotheek kan een signalerende functie hebben bij medicatieontrouw.

<u>Acute ziekenhuisopname</u>
Het kan niet genoeg worden benadrukt hoe belangrijk het is met preventieve behandeling te beginnen vóór ontslag van de patiënt uit het ziekenhuis. Preventieve behandelingen na een ziekenhuisopname nemen namelijk meestal eerder af dan toe, het aandeel patiënten dat adequate behandeling ontvangt neemt in de loop van de tijd af, evenals het aantal patiënten dat de streefdoelen haalt (Kotseva, 2009; Andrikopoulos, 2013).

Zorgverleners die betrokken zijn bij de ziekenhuisopname moeten het belang van preventieve maatregelen aan de patiënt benadrukken. Wanneer dit niet gebeurd, zou dat de indruk kunnen wekken dat deze maatregelen niet van belang zijn. Een goede overdracht naar de huisarts, het hartrevalidatie team en (indien van toepassing) de arbo- of bedrijfsarts voor het bespreken van werkhervatting en medicatieoverdracht tussen ziekenhuis en perifere apotheek is essentieel om ervoor te zorgen dat de preventieve behandelingen die tijdens het ziekenhuisverblijf zijn opgestart, worden doorgezet en ondersteund na opname, thuis en op het werk.

<u>Gespecialiseerde preventie voor patiënten met hart- en vaatziekten in de tweede lijn</u>

Gespecialiseerde preventieprogramma's zijn hartrevalidatieprogramma's of andere preventie- programma's voor patiënten met hart- en vaatziekten of een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De onderdelen en doelen van hartrevalidatie zijn gestandaardiseerd, maar de opbouw, duur en het type programma verschilt enorm van land tot land, afhankelijk van nationale richtlijnen en normen, wetgeving en vergoeding (Piepoli, 2014; Bjarnason-Wehrens, 2010).

Hartrevalidatie

Hartrevalidatie is een uitgebreid programma dat bestaat uit fitnessoefeningen, behandeling van risicofactoren, voorlichting en psychologische hulpverlening. Een overzicht van zes Cochrane reviews van hartrevalidatie (148 RCT's met 98 093 proefpersonen) concludeerde dat voor patiënten met een laag tot matig verhoogd risico met HF, of post-MI of post-revascularisatie, hartrevalidatie leidde tot een daling van ziekenhuisopnames en een verbeterde kwaliteit van leven wat betreft gezondheid (HRQoL) vergeleken met gebruikelijke zorg, en mogelijk de mortaliteit op de langere termijn verlaagt (Anderson, 2014). Een nadeel van deze reviews is dat deze ook onderzoeken includeerde uit de periode voor de moderne behandelingen, met afwijkende patiëntgroepen en heterogene hartrevalidatieprogramma's. Er is dus meer onderzoek nodig om de optimale interventie te bepalen. Een aantal recente gecontroleerde onderzoeken hebben een overlevingsvoordeel aangetoond voor patiënten die hartrevalidatie ondergingen vergeleken met patiënten zonder hartrevalidatie. Een nog niet gepubliceerde meta-analyse met meer recent onderzoek naar hartrevalidatie zal mogelijk meer definitieve conclusies opleveren. Op dit moment lijkt het voordeel van hartrevalidatie te liggen in de rechtstreekse fysiologische gevolgen van fitnesstraining en door de resultaten van behandeling van risicofactoren, gedrag en stemming (Anderson, 2014). Hartrevalidatie biedt ook een gelegenheid voor sociale hulpverlening en om patiënten te screenen op psychosociale risicofactoren.

Verwijzing naar en deelname aan hartrevalidatie verschilt enorm van land tot land: veel hartrevalidatieprogramma's nemen geen onstabiele patiënten aan of patiënten met HF, medische hulpmiddelen of PAV, en de verwijzing en deelname van vrouwen en oudere patiënten met een verhoogd risico blijft suboptimaal (Bjarnason-Wehrens, 2010; Kotseva, 2013). Verwijzing voor hartrevalidatie kan worden verbeterd met behulp van elektronische herinneringen of automatische verwijzingen. Deelname door patiënten kan worden verbeterd met een gestructureerde follow-up door verpleegkundigen of behandelaars, en wanneer de programma's direct na ontslag worden opgestart (Clark, 2015; Karmali, 2014; Gravely-Witte, 2010).

Preventieprogramma's geleid door verpleegkundigen

Verpleegkundigen leveren eveneens effectieve preventieprogramma's aan patiënten met hart- en vaatziekten. Het EUROACTION-onderzoek gebruikte een 16 weken durende benadering waarbij het gezin centraal stond en leidde tot gezondere leefstijlveranderingen wat betreft lichamelijk activiteit, voeding en een effectievere controle van risicofactoren bij patiënten en hun partners vergeleken met gebruikelijke zorg (Wood, 2008). Het onderzoek Randomised Evaluation of Secondary Prevention by Outpatiënt Nurse Specialists (RESPONSE) randomiseerde patiënten na ACS naar gebruikelijke zorg of door verpleegkundigen gecoördineerde preventie-interventie van poliklinische bezoeken gedurende 6 maanden: na 1 jaar hadden patiënten in de interventiegroep de risicofactoren beter onder controle, minder heropnames gehad of

bezoeken aan de eerste hulp en een voorspelde RR voor mortaliteit (met gebruik van SCORE) die 17% lager lag dan bij de controlegroep (Jorstad, 2013).

Alternatieve revalidatiemodellen (thuis-/telerevalidatie)
Hartrevalidatie is voornamelijk geïmplementeerd in ziekenhuizen of wijkcentra met getraind personeel. Programma's voor thuisrevalidatie kunnen de patiëntparticipatie vergroten doordat ze meer flexibiliteit bieden en meer mogelijkheden voor activiteiten. Een systematische review van 12 onderzoeken (met 1978 patiënten) naar revalidatie vanuit huis of vanuit een centrum vond geen verschillen in resultaten, trouw of kosten tussen de twee programma's op korte termijn en tot 24 maanden na inclusie (Taylor, 2010). De meeste onderzoeken hadden patiënten met een laag risico op HVZ en voornamelijk mannen geïncludeerd. De oefeningen werden zelfstandig uitgevoerd met periodieke ondersteuning, meestal via de telefoon. Thuisrevalidatie kan dus voor sommige patiënten een alternatief bieden, al zijn er in Europa maar weinig programma's die het aanbieden (Bjarnason-Wehrens, 2010).

Van telerevalidatie, dat wil zeggen het gebruik van elektronische communicatie en informatietechnologieën om op afstand klinische zorg te bieden en te ondersteunen na een acute gebeurtenis, is aangetoond dat het effectiever is dan gebruikelijke zorg wanneer het gaat om bereiken van gedragsveranderingen, en even effectief als een hartrevalidatieprogramma (Clark, 2015; Neubeck, 2009). Eenvoudige telemonitoring, waaronder telefonische overdracht van ECG's bij patiënten met hart- en vaatziekten, is veilig gebleken en acceptabel voor patiënten, en leidt tot verbeterde fysieke capaciteit (Piotrowicz, 2014). Recente onderzoeken maken ook gebruik van smartphone-applicaties voor controle en de overdracht van inhoud en steun, wat er onder jongere patiënten toe leidt dat meer personen aan de revalidatie beginnen, het volhouden en afmaken (Varnfield, 2014). Telerevalidatie zou dus kunnen worden uitgebreid naar een grotere groep patiënten en zo hulp kunnen bieden bij controle en meer geïndividualiseerde gedragsondersteuning, maar grootschalige gerandomiseerde onderzoeken zijn nodig.

2. Organisatie van cardiovasculair risicomanagement

<u>Samenwerking tussen zorgverlener en patiënt</u>
Cardiovasculair risicomanagement is aan de orde bij uiteenlopende groepen: van personen met een licht verhoogd risico op hart- en vaatziekten tot patiënten met een manifeste hart- en vaatziekte en co- of multimorbiditeit (Dis van, 2014). CVRM omvat het geheel aan risicoinventarisatie, leefstijladvisering, leefstijlbegeleiding en behandeling met medicijnen. De rol van de patiënt is hierin cruciaal: hij/zij dient, vaak levenslang, een meer gezonde leefstijl te bereiken en vast te houden en medicijnen in te nemen.

De patiënt centraal stellen bij CVRM is een voorwaarde voor succes. De laatste tijd wordt hiervoor de term 'persoonsgerichte zorg' gebruikt. De patiënt staat centraal in het zorgproces en wordt ondersteund in het nemen van de regie (zelfmanagement) over zijn eigen gezondheid, ziekte en behandeling. Patiënt en zorgverlener gaan een gelijkwaardige samenwerkingsrelatie aan. In deze relatie komen twee contexten samen: die van de zorgverlener als kenner van de ziekte en die van de patiënt als kenner van zijn leven. Voorwaarde is dat beiden worden toegerust om deze samenwerking tot een succes te maken. Onder meer is een goede voorlichting van groot belang.

In een proces van gedeelde besluitvorming stellen zorgverlener en patiënt gezamenlijk doelen en acties op: haalbare doelen en acties waarbij duidelijk is wat het aandeel van de patiënt is en wat het aandeel is van de zorgverleners (Patiëntenfederatie Nederland, Federatie Medisch Specialisten en Nederlands Huisartsen Genootschap). De doelen en acties zijn gebaseerd op de landelijk vastgestelde richtlijnen en streefwaarden en afgestemd op de voorkeuren, mogelijkheden en behoeften van de patiënt. De afspraken over doelen en acties worden beschreven in een individueel zorgplan (zie Kader 1) (NHG-Preventieconsult, 2012; Coördinatie platform Zorgstandaarden, 2014; Platform Vitale Vaten, 2013; De Hart&Vaatgroep, 2013).

Kader 1 – Kenmerken individueel zorgplan

1. Het individueel zorgplan bevat de afspraken over welke doelen nagestreefd worden, hoe deze bereikt gaan worden en welke taken de patiënt en de zorgverlener op zich zullen nemen.
2. Het individueel zorgplan is leesbaar en toegankelijk voor de patiënt.
3. In een individueel zorgplan worden alle onderdelen vastgelegd die van belang zijn in de behandeling voor cardiovasculair risicomanagement en de (verbetering van) de kwaliteit van leven van een patiënt.
4. Het gaat dan om de beschrijving van de volgende elementen, die in samenspraak met de patiënt vastgelegd worden:

- het risicoprofiel en de risicofactoren (uitslagen van het diagnostisch onderzoek)
- de hoogte van het risico op hart- en vaatziekten
- de zorgbehoefte en de doelen van de patiënt (halen van streefwaarden versus relevante verlaging van deze waarden)
- de behandeling(en) : ook dus aan welke leefstijladviezen gewerkt wordt en welke zorgverleners hierbij betrokken worden
- de taken van de patiënt en de zorgverlener, ook ten aanzien van zelfmanagement (ondersteuning)
- de zorgcoördinator voor de patiënt (de centrale zorgverlener)
- het controleschema, wijze van contact (eHealth, telefonisch of praktijkbezoek), de evaluatiemomenten en de afspraken die gemaakt zijn

Overgenomen uit Zorgstandaard Cardiovasculair risicomanagement voor zorgverleners (Platform Vitale Vaten, 2013)

<u>Samenwerking tussen zorgverleners</u>

Door verschillende zorgverleners en in verschillende instellingen (eerste lijn, tweede lijn en werkplek (bedrijfsarts)) wordt CVRM aangeboden. Afhankelijk van de aandoening van de patiënt en de hoogte van het cardiovasculaire risico, kunnen patiënten hier (achtereenvolgens) mee te maken krijgen. Een cardiovasculair risicomanagementprogramma is qua insteek multidisciplinair en transmuraal en beschrijft de gestructureerde en geprotocolleerde CVRM-zorg in een regio. Hieronder worden de aanbevelingen per setting beschreven om goede CVRM-zorg te leveren en continuïteit van zorg te waarborgen (Boomsma, 2016).

Settings waar CVRM plaatsvindt

A. De pre/post acute setting (eerste lijn)

De eerste lijn biedt een cardiovasculair risicomanagementprogramma aan bij:

- Personen met een (zeer) hoog risico op hart- of vaatziekten zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten (leefstijladvies en/of medicatie).
- Patiënten met hart- en vaatziekten die stabiel zijn na de acute fase.

De eerste lijn (huisarts, praktijkondersteuner, fysiotherapeut, diëtiste en apotheek) speelt samen met voorzieningen in wijk/gemeente/patiëntenorganisatie een grote rol in het ondersteunen bij het realiseren, en vervolgens vasthouden, van een gezonde leefstijl en indien van toepassing levenslang gebruiken van medicijnen (NHG-Preventie consult).

B. De acute setting (tweede lijn)

Start al met CVRM in de acute fase van een hart- of vaatziekte met een goede overdracht naar de eerste lijn zodat die CVRM kan vervolgen. De tweede lijn vermeldt (onder meer) in de overdracht aan de eerste lijn aan welke doelen reeds is gewerkt en in welke mate deze behaald zijn. Verwijzing naar de bedrijfs- en arboarts is van belang bij een (dreigende) vertraagde werkhervatting na hart- en vaatziekten en het in kaart brengen van fysieke, sociale en psychische belemmeringen op de werkvloer (NVAB Richtlijn Ischemische hartziekten, 2006).

C. Gespecialiseerde preventie voor hart- en vaatpatiënten

Cardiovasculair risicomanagement is onderdeel van hartrevalidatie, revalidatie na een beroerte en van gesuperviseerde looptraining bij perifeer arterieel vaatlijden (Richtlijn Hartrevalidatie, 2011; Richtlijn Beroerte, 2008; Richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden, 2016).

In veel ziekenhuizen zijn er aparte spreekuren of speciale poli's voor cardiovasculair risicomanagement als onderdeel van de medisch-specialistische behandeling. Deze zorg wordt over het algemeen geboden door verpleegkundig specialisten, physician assistants of gespecialiseerde verpleegkundigen. Van belang bij deze gespecialiseerde preventie is een goede samenwerking en afstemming binnen ziekenhuizen tussen verschillende specialismen en andere zorgverleners (huisarts, POH, diëtist, fysio-/oefentherapeut, logopedist, bedrijfs-/arboarts, apotheek en eventueel POH-GGZ of psycholoog) (KNMG, 2010).

Aanbevelingen

1. CVRM aanbod door de verschillende zorgverleners

Bied als huisarts een cardiovasculair risicomanagementprogramma aan vanuit de eerste lijn bij personen met een hoog of zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Betrek hierbij andere zorgverleners uit de eerste lijn indien nodig.

Overweeg als huisarts cardiovasculair risicomanagement vanuit de eerste lijn bij sommige personen met een licht of matig hoog risico op hart- en vaatziekten.

Start als zorgverlener betrokken bij een opname na een acute manifestatie van hart- of vaatziekte direct met cardiovasculair risicomanagement voordat de patiënt uit het ziekenhuis wordt ontslagen om het risico op ziekte en sterfte te verminderen. Zorg voor een goede overdracht naar de huisarts, revalidatieteam en verwijs naar de arbo- of bedrijfsarts bij een (dreigende) vertraagde werkhervatting.

Bied als zorgverlener cardiovasculair risicomanagement aan binnen een revalidatieprogramma of gespecialiseerd programma voor patiënten met hart- en vaatziekten.

2. Organisatie van zorg

Maak in gedeelde besluitvorming met de patiënt afspraken over de cardiovasculaire preventie. Overweeg samen met de patiënt of en hoe het individueel zorgplan ingezet kan worden om deze afspraken te expliciteren. Het individueel zorgplan is zo eenvoudig als mogelijk en zo uitgebreid als nodig.

Maak regionale afspraken over waar welke zorg verleend wordt op basis van de Landelijke Transmurale Afspraken CVRM:

- Verantwoordelijkheidsverdeling (wie is hoofdbehandelaar, wie is zorgcoördinator dan wel centrale zorgverlener, rol zorgverleners) en dossiervoering (ICT).
- Hoe en wanneer verwijzen, terugverwijzen of consulteren (ook overdracht over doelen, ingezette acties en evaluatie - individueel zorgplan); overdracht bij gedeelde zorg. Bij de overgang van de tweede naar de eerste lijn dienen patiënten actief te worden opgeroepen door de eerste lijn.
- Voorlichting: wie geeft welke voorlichting (uniforme boodschappen!), welke materialen, eHealth et cetera.
- Niet-medicamenteuze interventies: afstemming met betrekking tot aanbod interventies, sociale kaart, verwijzing naar zorgverleners.
- Medicamenteuze interventies: overleg met apotheker, beleid met betrekking tot overzetten op andere medicijnen.
- Hoe zelfmanagement te bevorderen: individueel zorgplan, consultvoorbereiding door de patiënt, wijze van consultvoering, inzage in dossier door patiënten.
- Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de organisatie van zorg: hoe ziet gemiddeld het (transmurale) zorgpad eruit dat aansluit bij hun aandoening of cardiovasculair risico.

Literatuur

Allen JK, Dennison-Himmelfarb CR, Szanton SL, et al. Community Outreach and Cardiovascular Health (COACH) Trial: a randomized, controlled trial of nurse practitioner/community health worker cardiovascular disease risk reduction in urban community health centers. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4:595–602.

Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD011273.

Andrikopoulos G, Tzeis S, Nikas N, et al. Short-term outcome and attainment of secondary prevention goals in patients with acute coronary syndrome–results from the countrywide TARGET study. Int J Cardiol. 2013;168:922–927.

Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:410–418.

Boomsma LJ, Van de Vijver PP, Lanphen JMG, et al. Landelijk Transmurale Afspraak Cardiovasculair Risicomanagement. NHG, NVVC, NIV, NVvN, NVvV. 2016 https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/lta_cardiovasculair_risicomanagement_2016_web.pdf.

Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MA, et al. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. BMC Fam Pract. 2013;14:36.

Byrne D, O'Connor L, Jennings S, et al. A survey of GPs awareness and use of risk assessment tools and cardiovascular disease prevention guidelines. Irish Med J. 2015;108:204–207.

Clark RA, Conway A, Poulsen V, et al. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:35–74.
Coördinatieplatform Zorgstandaarden. Factsheet. Ontwikkeling generiek individueel zorgplan. NHG, Vilans, NPCF, ZonMw. 2014. (https://www.zorginzicht.nl/kennisbank/Documents/factsheet-ontwikkeling-generiek-individueel-zorgplan-290114.pdf).
Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, et al. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. Eur J Prev Cardiol. 2012;19:541–550.
De Hart&Vaatgroep. Kwaliteitscriteria cardiovasculair risicomanagement. Den Haag: De Hart&Vaatgroep. 2013.
Dis I van, Strijbis AM, Spreeuwenberg C. Vijf jaar cardiovasculair risicomanagement in Nederland: the state of the art. Den Haag: Hartstichting, 2014.
Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. Arch Intern Med. 2008;168:2194–2204.
Gravely-Witte S, Leung YW, Nariani R, et al. Effects of cardiac rehabilitation referral strategies on referral and enrollment rates. Nat Rev Cardiol. 2010;7:87–96.
Ineen. Rapport transparante Ketenzorg 2017 (2018).
Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, et al. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on Joint ESC Guidelines Page 77 of 78 Downloaded from http://eurheartj.oxfordjournals.org/ by guest on June 15, 2016 cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. Heart. 2013;99:1421–1430.
Karmali KN, Davies P, Taylor F, et al. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev. 2014;6:CD007131.
KNMG. Verantwoordelijkheidsdeling bij samenwerking in de zorg. (https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/verantwoordelijkheidsverdeling.htm). 2010.
Koopmans, B., Korevaar, J., Nielen, M., Verhaak, P., Jong, J. de, Dijk, L. van, Noordman, J., Veenhof, C., Schellevis, F.
NIVEL Overzichtstudies: preventie kan effectiever! Deelnamebereidheid en deelnametrouw aan preventieprogramma's in de zorg. Utrecht, NIVEL, 2012, 82 p.Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16:121–137.
Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:530–540.
Kotseva K,Wood D, De Backer G, et al. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE III survey. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:817–826.
Multidisciplinaire richtlijn Hartrevalidatie. Revalidatiecommissie van de Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie/Nederlandse Hartstichting (Richtlijn Hartrevalidatie 2004), Projectgroep PAAHR (gedeeltelijke herziening 2011).
Murphy AW, Cupples ME, Smith SM, et al. Effect of tailored practice and patient care plans on secondary prevention of heart disease in general practice: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2009;339:b4220.
Neubeck L, Redfern J, Fernandez R, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16:281–289.
NHG, 201. Zie https://www.nhg.org/actueel/nieuws/nhg-tekent-voor-meer-gezamenlijke-besluitvorming-door-patient-en-zorgverlener
NHG-Preventieconsult, 2012. Zie www.nhg.org.
Patiëntenfederatie Nederland, Federatie Medisch Specialisten. Drie goede vragen. (http://3goedevragen.nl/deelnemeners/). 2018.
Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:664–681.
Piotrowicz E, Korzeniowska-Kubacka I, Chrapowicka A, et al. Feasibility of home-based cardiac telerehabilitation: results of TeleInterMed study. Cardiol J. 2014;21:539–546.
Platform Vitale Vaten. Zorgstandaard cardiovasculair risicomanagement voor zorgverleners. (https://www.zorginzicht.nl/bibliotheek/cardiovasculair-risicomanagement/Paginas/Home.aspx). 2013.
Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. Atherosclerosis. 2010;213:598–603.
Richtlijn Beroerte, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, 2008 (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/beroerte/acute_fase_bij_beroerte.html)

Richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden, Nederlanse Vereniging voor Heelkunde, 2016 (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/perifeer_arterieel_vaatlijden_pav/pav_-_startpagina.html#algemeen).

Taylor RS, Dalal H, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;1:CD007130.

Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, et al. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. Heart. 2014;100:1770–1779.

Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, et al. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. Br J Gen Pract. 2010;60:40–46.

Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:1999–2012.

De tekst van deze module is intergraal overgenomen uit het in 2017 gepubliceerde addendum (kwetsbare) ouderen bij de multidisciplianire richtlijn CVRM. Het addendum is beschikbaar in de Richtlijnendatabase.

4.2 Organisatie van Zorg bij (kwetsbare) ouderen

Onder Organisatie van zorg wordt verstaan: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Deze module beperkt zich tot de organisatie van zorg betreffende cardiovasculair risicomanagement bij (kwetsbare) ouderen. De rol van de primaire behandelaar (meestal specialist tweedelijn), van de huisarts en zijn praktijkondersteuners, alsmede de rol van de specialist ouderengeneeskunde en de apotheker wordt nader toegelicht. Reden voor een aanvulling op de multidisciplinaire richtlijn CVRM is met name gebaseerd op de vragen uit het werkveld aangaande de mogelijkheid van extrapolatie van adviezen, gebaseerd op onderzoek bij een andere doelgroep.

Op basis van een consensus based methodiek na het houden van een invitational conference zijn door de werkgroep de volgende drie vragen geformuleerd:

4.2.1 Formuleer advies ten aanzien van shared decision making: Wat is de wens van de patiënt? Wat dient besproken te worden? Zijn er handvatten te geven voor het overwegen en afwegen per patiënt?

4.2.2 Wanneer is verwijzing naar 2de lijn aan de orde, naar welk specialisme dient patiënt te worden verwezen en wanneer dient terugverwijzing naar huisarts plaats te vinden?

4.2.3 Hoe dient om gegaan te worden met CVRM-medicatie bij transitie van zorg en is speciale aandacht nodig voor de cognitief beperkte patiënt?

4.2.1 Advies ten aanzien van shared decision making

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht omdat er verwacht werd geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek. Als er geen positief bewijs is aangaande de meerwaarde van CVRM bij ouderen zonder en met hart- en vaatziekten, wordt de rol van het shared decision proces belangrijker.

Overwegingen

De algemeen aanvaarde richtlijnen voor de behandeling van enkelvoudige chronische ziekten zijn veelal niet van toepassing op oudere patiënten met multimorbiditeit en polyfarmacie, omdat deze patiënten niet of nauwelijks in de wetenschappelijke onderzoeken zijn geïncludeerd. Daarnaast blijken de algemeen geaccepteerde primaire uitkomsten waaraan de effectiviteit van therapie wordt afgemeten bij ouderen hun waarde te verliezen: bijvoorbeeld het voorkómen van mortaliteit is voor veel ouderen een

veel minder belangrijk behandeldoel dan behoud van kwaliteit van leven of van zelfstandig functioneren. Behandelbeslissingen zijn daarom veel meer afhankelijk van de individuele situatie van de patiënt. Shared decision making is daarom zeker bij kwetsbare ouderen gewenst.

Shared decision making is een proces, waarin arts en patiënt (of zijn of haar vertegenwoordiger) gezamenlijk overleggen over te verrichten diagnostiek, beslissen over het te volgen behandelbeleid en afspraken maken over de benodigde ondersteuning. Dit proces kent drie centrale componenten:

1. Uitwisseling van informatie, waarbij de arts alle noodzakelijke medische informatie verstrekt en de patiënt informatie verstrekt over zichzelf en over wat voor hem of haar belangrijk is.
2. Overleg over de verschillende behandelopties, inclusief hun voordelen en nadelen, en over de voorkeuren van zowel de patiënt als de arts (mede gebaseerd op hun persoonlijke waarden).
3. Bereiken van een gezamenlijke beslissing over het te volgen behandelbeleid waarmee beiden kunnen instemmen. (Charles, 1999; Charles, 2006; Elwyn, 2006; Emanuel, 1992; Stiggelbout, 2012; Legemaate, 2013; CEG, 2014).

Shared decision making kan bemoeilijkt worden door een eventuele cognitieve achteruitgang, die regelmatig bij kwetsbare ouderen voorkomt. Actief deelnemen aan besluitvorming van een cognitief goede partner en/of een kind is dan noodzakelijk. Tevens dient uitwisseling van mogelijke adviezen door alle behandelaars te geschieden alvorens in overleg te gaan met patiënt/patiëntsysteem, zodat vanuit alle gezichtspunten een juist advies geformuleerd kan worden. Conform de richtlijn Polyfarmacie wordt in de voorbereidende fase ook overleg gepleegd tussen de hoofdbehandelaar en de apotheker, liefst in samenspraak met de patiënt.

Bij het overleg tussen patiënt (en/of naasten) en de behandelaar dienen de persoonlijke voorkeuren en behandeldoelen van de patiënt, bijwerkingen van medicatie, levensverwachting en medicatie compliance een belangrijke rol te spelen, dit gezien het feit dat er geen betrouwbare data over numbers to treat/harm beschikbaar zijn.

Een praktisch instrument is het veelgebruikte model van gezamenlijke besluitvorming van Elwyn (2006) waarin eveneens de drie fasen, zoals hierboven beschreven, worden onderscheiden in de besluitvorming. De drie fasen zijn: Choice talk (voorbereiding) waarin het uitwisselen van informatie en aanbieden van keuzemogelijkheden plaatsvindt, Option talk (keuze fase) waarin beschrijven en overwegen van alle opties met voor- en nadelen plaats vind en Decision talk (besluitfase) waarin, patiënt en dokter gezamenlijk komen, eventueel met behulp van keuzehulpen, tot besluitvorming.

Wij adviseren om gebruik te maken van het stappenplan van Elwyn (2006), aangepast door Olde Rikkert.

Voorbereidende fase

1. Historie: heeft de patiënt eerder al iets besproken of vastgelegd over een behandeling in het algemeen, of specifiek voor bijvoorbeeld reanimatie?
2. Voorwerk voor gesprek door de hulpverlener: zijn alle problemen voldoende in kaart gebracht? Hoe interacteren de problemen met elkaar?

3. Definieer tijdens het gesprek uw gesprekspartner en eventuele toehoorders: wie neemt in dit gesprek de beslissingen (patiënt, vertegenwoordiger/mantelzorger, dokter), is er een toehoorder aanwezig (bijvoorbeeld verzorging, extra familie)?
4. Bepaal levensvisie en beleving: kwaliteit van leven, levensovertuiging of geloof, beleving (wat doet het met u?), culturele verschillen tussen dokter en patiënt.
5. Identificeer behandeldoelen: niet strikt medisch (onafhankelijkheid, wonen, zorg gerelateerde doelen), mensen met een chronische ziekte: veranderend perspectief.

Keuzefase

1. Uitleg en uitwisselen van informatie. Hierbij kan worden overwogen om gebruik te maken van de drie goede vragen (http://3goedevragen.nl/). Tevens is het van belang om op een heldere manier kansen te bespreken.

Besluitfase

1. Option talk: vormgegeven door 1 tot en met 5 (eventueel met keuzehulp).
2. Stel een zorgplan op met behulp van stap 1 tot en met 7.

Aanbevelingen

Overleg met actuele medebehandelaars aangaande de te formuleren adviezen voorafgaand aan proces van shared decision making. Dit is met name van toepassing bij het switchen of stoppen van medicatie.

Gebruik een stappenplan bestaande uit een voorbereidende fase, keuzefase en besluitfase, zoals hierboven beschreven.

4.2.2 Wanneer is verwijzing naar tweedelijn aan de orde, naar welk specialisme dient patiënt te worden verwezen en wanneer dient terugverwijzing naar huisarts plaats te vinden?

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht omdat er verwacht werd geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Overwegingen

Meestal worden preventieve maatregelen/behandelingen voor het cardiovasculaire risicoprofiel gestart in de tweedelijn door orgaanspecialisten, aansluitend aan een event (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA). Een tweede groep wordt beoordeeld door de huisarts en valt vaak in bepaalde doelgroepen (bijvoorbeeld diabeteszorg of hartfalen) die begeleid worden vanuit de huisartsenpraktijk. Bij vitale ouderen zal het bespreken van continuering van CVRM-maatregelen meestal geschieden bij de behandelaar die dit beleid initieerde.

Vaak is nu ook de specialist ouderengeneeskunde medebehandelaar bij kwetsbare ouderen, waarbij de huisarts zorgdraagt voor acute problematiek en de specialist ouderengeneeskunde behandelingen of juist het achterwegen laten van behandelingen in het kader van CVRM initieert.

Bij kwetsbare ouderen is regelmatig bezoek aan één of meerdere specialisten in een ziekenhuis een forse belasting. De werkgroep is dan ook van mening dat bij kwetsbare ouderen er altijd terugverwijzing aangaande CVRM dient plaats te vinden naar de huisarts en/of specialist ouderengeneeskunde na overleg tussen patiënt, medisch specialist en huisarts.

Bij bezoek aan het ziekenhuis, hetzij klinisch hetzij poliklinisch, dient daarom altijd de vraag op te komen of overdracht naar de huisarts gewenst is. Bij voorkeur overlegt de betrokken specialist met de huisarts/specialist ouderengeneeskunde, teneinde te voorkomen dat de zorg niet op een verantwoorde manier wordt overgedragen. Ter voorkoming van een onvolledige overdracht aan patiëntgegevens is inzage in de dossiers van specialist en huisarts een gewenste, maar helaas nog niet overal geregelde mogelijkheid.

Het is ook mogelijk dat verwijzing van 1ste naar 2de lijn aan de orde is. Indien er specifieke diagnostiek noodzakelijk is, die niet in de 1ste lijn te regelen is, kan verwijzing met een gerichte vraag aan de orde zijn. Het is vaak de vraag naar welke specialist (een meer generalistische zoals klinisch geriater/internist-ouderengeneeskunde of een orgaanspecialist) de gewenste is. Bij vitale ouderen, met een solitair probleem kan gerichte verwijzing naar een orgaanspecialist aan de orde zijn, terwijl bij een kwetsbare oudere de problematiek vaak een holistische aanpak gewenst is. Landelijke transmurale

afspraken (LTA's) zijn er op meerdere gebieden en kunnen de richting van verwijzing ondersteunen.

Bij de besluitvorming hierover is het voor de kwetsbare oudere patiënt van belang dat er een goede hoofdbehandelaar wordt voorgesteld. Bij goede communicatie is het zelfs mogelijk dat de huisarts in de meeste gevallen deze rol blijft spelen, gezien de grote kans op een latere terugverwijzing naar de huisarts en dienstbegeleiding van comorbiditeiten.

Aanbevelingen

Verwijs (kwetsbare) ouderen zo spoedig mogelijk terug naar de huisarts of naar specialist ouderengeneeskunde bij overname behandeling CVRM.

4.2.3 Hoe dient om gegaan te worden met CVRM-medicatie bij transitie van zorg en is speciale aandacht nodig voor de cognitief beperkte patiënt?

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht omdat er verwacht werd geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Overwegingen

Bij overdracht van zorg dient de hoofdbehandelaar altijd de benodigde informatie aan te leveren conform de Zorgstandaard CVRM en de LTA CVRM, zijnde een up-to-date medicatielijst (inclusief eventueel bekende zelfmedicatie, inclusief kennis over intoleranties, contra-indicaties en allergieën) een relevante medische voorgeschiedenis, in kader van advanced care planning gemaakte lijst met afspraken (bijvoorbeeld reanimeren, zwaarte van behandeling/wanneer niet behandelen) en een zo mogelijk objectieve cognitiebeoordeling. Na overdracht is de dan behandelend eindverantwoordelijk arts verantwoordelijk voor de volledige, soms tijdelijke, behandeling/preventie. Tevens dient men te beoordelen in welke vorm medicatie aangeleverd dient te worden ter verbetering/realisering van de compliance van medicatie (bijvoorbeeld Baxterverpakking). Tevens dient men rekening te houden met de lichamelijke en psychische beperkingen van een (kwetsbare) oudere ten aanzien van de wijze waarop medicatie wordt aangeleverd. Teneinde een zo verantwoord mogelijke overdracht te realiseren is het maken van regionale afspraken tussen 2de lijn, huisartsen en specialisten ouderengeneeskunde zeer wenselijk.

Aanbevelingen

Draag zorg voor een volledige overdracht bij wisseling van hoofdbehandelaarschap.

Draag zorg voor regionale afspraken aangaande medicatieoverdracht en continuïteit van zorg.

Literatuur

Boomsma LJ, Van de Vijver PP, Lanphen JMG, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Cardiovasculair Risicomanagement https://www.nvvc.nl/media/richtlijn/203/LTA_Cardiovasculair%20Risicomanagement_2015_web.pdf. 2015.

Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. Social Science & Medicine. 1999;49(5):651-661.

Charles C, Gafni A., Whelan T, et al. Cultural influences on the physician-patient encounter: The case of shared treatment decision-making. Patient Education & Counseling. 2006;63(3):262-267.

Edwards A., Elwyn G. Shared Decision-Making in Health Care. Achieving evidence-based patient choice. Second Edition. Oxford: Oxford University Press. 2012.

Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice J Gen Intern Med. 2012;27(10):1361–1367. doi: 10.1007/s11606-012-2077-6.

Emanuel EJ, Emanuel LL. Proxy decision making for incompetent patients. An ethical and empirical analysis. Jama. 1992;267(15):2067-2071

Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling KNMG 2010 http://www.ggznederland.nl/uploads/publication/Handreiking_verantwoordelijkheidsverdeling__2010_01_26_DEF.pdf. 2010.

Lagro-Jansen T, Keijsers K, Olde Rikkert M. Stap voor stap samen beslissen. Medisch Contact. 2014 http://www.medischcontact.nl/archief-6/Tijdschriftartikel/142968/Stap-voor-stap-samen-beslissen.htm.

Legemaate J. Nieuwe verhoudingen in de spreekkamer: Juridische aspecten. Amsterdam:AMC. 2013.

Raad voor de Volksgezondheid & Zorg. De participerende patiënt. Den Haag: RVZ. 2013.

Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit M, et al. Shared Decision Making: really putting patients at the centre of healthcare. British Medical Journal. 2012:344: 256.

Wanneer samen beslissen niet meer van zelf spreekt. Centrum voor ethiek en gezondheid 2014. https://www.ceg.nl/uploads/publicaties/Wanneer_samen_beslissen.pdf. 2014.

Zorgstandaard CVRM http://www.vitalevaten.nl/uploads/media/Zorgstandaard_CVRM_2013__deel_1_zorgverleners.pdf. 2013.

4.3 Interventies op populatieniveau

Uitgangsvraag
Welke interventies op populatieniveau zijn effectief in het beïnvloeden van leefstijl?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:
1. Welke interventies op populatieniveau ten aanzien van het bevorderen van gezonde voeding zijn effectief?
2. Welke interventies op populatieniveau ten aanzien van het bevorderen van lichaamsbeweging zijn effectief?
3. Welke interventies op populatieniveau ten aanzien van roken en ander tabaksgebruik zijn effectief om stoppen te bevorderen of het gebruik te verminderen?
4. Welke interventies op populatieniveau zijn effectief om personen te beschermen tegen alcoholmisbruik?
5. Welke interventies op populatieniveau zijn effectief in het bevorderen en beschermen van een gezonde lucht?

Inleiding
De benadering op populatieniveau volgt het denkmodel van Geoffrey Rose: kleine veranderingen in het ziekterisico (of de risicofactor) in een hele populatie leiden tot een grotere afname in ziektelast dan een grote verandering beperkt tot personen met een verhoogd risico. Deze populatiebrede benadering biedt nog meer voordelen: het pakt het risico op hart- en vaatziekten gedurende het hele leven aan en leidt tot een vermindering in gezondheidsongelijkheid.

Individueel gedrag wordt bepaald door een omgeving met hiërarchische niveaus. Hiertoe behoren individuele keuze, invloed van het gezin, culturele en etnische groepen en werk, maar ook de gezondheidszorg en het overheidsbeleid en beleid op wereldniveau (bijvoorbeeld Europees beleid en internationale handelsafspraken). Deze paragraaf heeft tot doel belanghebbenden te voorzien van onderbouwde suggesties voor de meest kansrijke interventie om het risico op hart- en vaatziekten te verminderen die kunnen worden ingevoerd op groeps-, wijk-, regionaal, nationaal of wereldwijd niveau. Professionals in de gezondheidszorg spelen een belangrijke rol bij het aanbevelen van deze interventies op populatieniveau.

Strategieën zoals ‘nudges (=zachte duwtjes)’ en ‘de norm worden’ zijn voorgesteld als hulpmiddelen. Door de context te veranderen en zo de gezonde keuze ook de makkelijke keuze te maken, worden personen de gezonde kant op geduwd. Zowel nationale als lokale overheden moeten een maatschappelijke omgeving creëren waarin gezondere standaarden worden geboden.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016 en verschillende bronnen van Nederlandse maatregelen, die op dit gebied worden genomen (Piepoli,

2016). Er is voor beantwoording van deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

De maatregelen die hier worden gepresenteerd zijn gebaseerd op recente omvangrijke reviews en individuele onderzoeken (European Heart Network, 2017; Jorgensen, 2013; NICE, 2010a). Het is zelden haalbaar om een RCT te gebruiken om interventies op populatieniveau te evalueren (in tegenstelling tot interventies op individueel niveau). De werkgroep heeft ervoor gekozen een maatregel aan te bevelen indien het onderliggend bewijs als hoog werd ingeschat en een maatregel te overwegen als er sterke aanwijzingen waren voor effectiviteit.

Overwegingen

Maatregelen op populatieniveau ter bevordering van een gezonde leefwijze kunnen onder andere gericht zijn op het bevorderen van een gezonde voeding, meer bewegen, niet roken, minder alcohol en een gezonde lucht. Hierdoor wordt een gezonde leefomgeving en gezond aanbod gecreëerd. Daarnaast hebben maatregelen om prijsverhogingen van ongezonde producten te bewerkstelligen, zoals accijnzen, belastingen (tabakswaren, alcoholische dranken of een vet-, zout- of suikertaks) of prijsverlagingen van gezondere producten middels subsidies (bijvoorbeeld op groenten en fruit) een aangetoond effect op aankoopgedrag. Tevens is goed inzicht in de samenstelling van producten wenselijk, alsmede een begrijpelijk logo op de voorkant van voedingsmiddelen dat aangeeft of het gehalte van een voedingsstof hoog, gemiddeld of laag is.

Het is een gezamenlijke inspanning en verantwoordelijkheid van stakeholders om te komen tot preventieve interventies. Op internationaal en Europees niveau spelen organisaties als de World Health Federation (WHF), World Health Organisation (WHO), European Union (EU) en koepels van artsen en specialisten (bijvoorbeeld de World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA), European Society of Cardiology (ESC), Early Childhood Development Agency (ECDA), The Standing Committee of European Doctors (CPME)), organisaties van consumenten (zoals Bureau Européen des Unions de Consommateurs (BEUC)) of hartpatiënten (bijvoorbeeld European Heart Network) een belangrijke rol. Veel wet- en regelgeving komt heden ten dage op Europees niveau tot stand. Op nationaal en lokaal niveau spelen – afhankelijk van het thema - overheden, gezondheidsautoriteiten, gezondheidsbevorderende-, consumenten- en patiëntenorganisaties, gezondheidsfondsen, de levensmiddelen- en tabaksindustrie en aanbieders van voeding, tabakswaren, alcoholische dranken, sportfaciliteiten et cetera een toonaangevende rol. Ook medische beroepsorganisaties van artsen en paramedici kunnen een belangrijke rol spelen en dragen medeverantwoordelijkheid in het gezamenlijk komen tot een gezonde leefwijze en -omgeving.

De interventies op populatieniveau zullen per deelvraag (voeding, bewegen, roken, alcohol en gezonde lucht) besproken worden onderverdeeld naar:

- Overheidsmaatregelen;
- media en voorlichting;
- etiketten en aanduidingen;

- economische stimulansen;
- gezonde leefomgeving (scholen, werkplekken en wijken).

Met betrekking tot bovenstaande punten spelen de **beschikbaarheid** (van nodige financiën, personen en middelen), de **werkbaarheid** en de **wenselijkheid** een belangrijke rol in de overwegingen.

4.3.1 Maatregelen op populatieniveau om gezonde voeding te bevorderen

Het voedingspatroon is een belangrijke determinant van een hoge bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte, obesitas, diabetes mellitus en het ontstaan van hart- en vaatziekten. Na gunstige veranderingen in het voedingspatroon op populatieniveau wordt een snelle afname van hart- en vaatziekten waargenomen (NICE, 2010a; Capewell, 2011). Belanghebbenden, waaronder zorgprofessionals, delen de verantwoordelijkheid voor benaderingen op populatieniveau en kunnen helpen een gezond voedingspatroon en een gezonde leefomgeving te bevorderen (Jorgensen, 2013; EU-platform on diet, physical activity and health, 2005; Hawkes, 2015).

Overheidsmaatregelen

Veel EU-landen erkennen dat verlaging van de caloriedichtheid en de hoeveelheid suiker en zout in voeding en dranken voordelen heeft voor de gezondheid, evenals het vervangen van trans- en verzadigde vetten door onverzadigde vetten (European Heart Network, 2017; Jorgensen, 2013; EU-platform on diet, physical activity and health, 2005). Dit heeft in sommige landen geleid tot een succesvolle vermindering van transvetten en zout (Bureau Europeén des Unions de Consommateurs, 2014; Jorgensen, 2013; He, 2014). In Nederland is helaas nog geen daling in zoutinname aangetoond (Hendriksen, 2015). De aankondiging van een suikertaks op frisdranken in Groot-Brittannië leidde reeds tot gunstige productaanpassingen nog voor de start van de taks. Verplichte bovengrenzen van voedingsstoffen in de hele EU zullen ervoor zorgen dat alle consumenten in de EU even goed beschermd zijn (EU-platform on diet, physical activity and health, 2005). Overheden kunnen landelijke samenwerking mogelijk maken tussen (lokale) overheden, niet-gouvernementele organisaties (NGO's), de voedingsindustrie, detailhandel, catering, scholen, werkplekken en andere belanghebbenden.

Januari 2014 heeft het ministerie van VWS het Akkoord Verbetering Productsamenstelling gesloten met de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI), het Centraal Bureau Levensmiddelenhandel (CBL), Koninklijke Horeca Nederland (KHN) en de Vereniging Nederlandse Cateringorganisaties (Veneca) (Rijksoverheid, 2014). Dit betreft een vorm van zelf-regulering. De onafhankelijke Wetenschappelijke Adviescommissie heeft de voorstellen van de voedingsmiddelenindustrie tot nu toe beoordeeld als zwak, gering of matig ambitieus (Hoogendoorn, 2016). Gezondheidsbevorderende organisaties zoals Consumentenbond, Hartstichting, Nierstichting, Diabetes Fonds en beroepsverenigingen zoals KNMG en de Nederlandse Hypertensie Vereniging vinden dat productverbetering intensiever en in een groter tempo aangepakt moet worden om de doelstellingen van het Akkoord eind 2020 te kunnen bereiken. Een verscherping van de eerder gemaakte afspraken ten opzichte van het volledig naleven van de eerder gemaakte afspraken zou volgens het RIVM kunnen leiden tot een vermindering van de dagelijkse zoutinname met 0,7 in plaats van 0,4 gram (nu gemiddelde inname 8,7 gram; norm is 6 gram) en van de suikerinname met 5 in plaats van 2 gram (nu gemiddelde inname 119 gram), terwijl uitbreiding van de afspraken met betrekking tot zoutverlaging in een

bredere range van voedingsmiddelen de dagelijkse zoutinname met bijna 1 gram zou kunnen laten dalen (Hoogendoorn, 2016). Als de doelen van het Akkoord eind 2020 niet behaald worden, zal strengere regelgeving vanuit de overheid hiervoor moeten zorgen. De KNMG en deze richtlijncommissie CVRM pleiten voor wetgeving. Aanvullend op nationaal beleid, zijn gelijke eisen aan voedingsmiddelenproducenten op Europees niveau nodig.

De hoeveelheid transvetten in de Nederlandse voeding is wel succesvol gedaald naar onder de 1 energie% (Van Rossum, 2015). Dit komt door modernere hardingstechnieken en andere keuze van grondstoffen. Op dit moment zijn van nature in zuivel voorkomende transvetzuren de belangrijkste bron van transvet geworden, hoewel het gehalte daarin laag is. Dit pleit voor magere zuivel. Transvetten in zuivel hebben in grote hoeveelheden eenzelfde effect als in industrieel bewerkte voedingsmiddelen (Wanders, 2010).

Na intensieve samenwerking door vele partijen in het kader van het convenant Overgewicht respectievelijk Gezond gewicht wordt nu sterk ingezet op de lokale JOGG-aanpak: JOngeren op Gezond Gewicht. Een derde van de Nederlandse gemeenten gebruikt de JOGG-aanpak, waarbij lokale samenwerkingen tussen private en publieke partijen zich in zetten voor een gezonder gewicht onder jongeren. Over het algemeen worden gezonder drinkgedrag en een toename van beweeggedrag geconstateerd, op eetgedrag zijn de resultaten niet eenduidig. Wat betreft overgewicht wordt over het algemeen een daling van overgewicht gerapporteerd. (Collard, 2017)

Media en voorlichting

Educatieve hulpmiddelen en mediacampagnes leiden mogelijk tot een vermindering van het aantal gevallen van obesitas bij kinderen (bijvoorbeeld door ervoor te zorgen dat kinderen minder worden blootgesteld aan reclame voor ongezonde voeding) (European Heart Network, 2017; Jorgensen, 2013; Romon, 2009; Veerman, 2009). In 2013 publiceerde het European Heart Network een rapport waarin de recente ontwikkelingen op het gebied van marketing van ongezonde voeding gericht op kinderen werden samengevat (Hawkes, 2015). In februari 2015 is de Alliantie Stop kindermarketing ongezonde voeding in Nederland opgericht. Dit betreft een breed samenwerkingsverband van wetenschappers en maatschappelijke, consumenten- en gezondheidsorganisaties. De Alliantie pleit voor een beperking van kindermarketing tot voedingsmiddelen die passen binnen de 'Schijf van Vijf'.

Etiketten en aanduidingen

Begeleidende campagnes voor een groter consumentenbewustzijn van gezonde voeding en voedingswaarde-etikettering kunnen effectief zijn (Wakefield, 2010). Consumenten begrijpen verschillende etiketteringssystemen, maar of het gebruik hiervan bijdraagt aan een gezondere keuze is niet aangetoond (Grunert, 2006; Wilson-van den Hooven, 2016). Het European Heart Network roept op tot de invoering van een vereenvoudigd, kleurencodesysteem op de voorkant van de verpakking dat aangeeft of de voedingswaarde hoog, gemiddeld of laag is (European Heart Network, 2017; Jorgensen, 2013). Dit systeem kan worden toegepast op alle levensmiddelen en kan worden uitgebreid naar bepaalde restaurants (European Heart Network, 2011). Etikettering stimuleert bovendien de herformulering van voedingsmiddelen en biedt dus de mogelijkheid de voedselinname te verbeteren en zo de incidentie van aan voeding gerelateerde chronische aandoeningen te verminderen (Hawkes, 2015).

In Nederland zijn er naast het Akkoord Verbetering Productsamenstelling, het Vinkje op verpakkingen (dat op dit moment wordt uitgefaseerd) en de Schijf van Vijf. Omdat deze systemen weinig samenhang kennen, ze gebruiken verschillende productgroepen, voedingsstoffen en criteria, pleit de Commissie Criteria Productverbetering van het RIVM voor de introductie van een integraal systeem voor productverbetering. Een integraal systeem stelt minimale eisen voor productverbetering (ten aanzien van zout, verzadigd vet, suiker, calorieën en vezel) per productgroep, waardoor deze eisen voor alle producten in die groep gelden. De producten die volgens aparte criteria de beste resultaten behalen worden gedefinieerd als koploper. In opdracht van het ministerie van VWS heeft het Voedingscentrum een app ontwikkeld ´Kies ik gezond?' waarmee de consument de samenstelling van voedingsmiddelen kan inzien en producten kan vergelijken. De Hartstichting en Consumentenbond zien naast de app, ook graag een kleurcodering per 100 gram voedingsstof op de voorkant van voedingsmiddelen (multiple traffic light). Onderzoek van de Consumentenbond wijst uit dat consumenten voor dit systeem de voorkeur hebben (Consumentenbond, 2018).

In Frankrijk is er vanuit de overheid een verdrag ondertekend voor het vrijwillig gebruik van een voedingslogo op de verpakking van voedingsmiddelen. Het gaat hier om een kleurscore systeem waarbij er 5 kleuren worden gebruikt die lopen van donkergroen (hoge voedingswaarde) tot rood (lagere voedingswaarde). Hoewel de kleurscore een reële afspiegeling zou zijn van de voedingswaarde van individuele producten en goed begrepen wordt door de consument hebben weinig supermarktketens en fabrikanten zich er vooralsnog aan gecommitteerd. (Wilson-van den Hooven, 2018)

Economische stimulansen
Prijsstrategieën kunnen leiden tot een dalende verkoop van ongezonde voeding en een toenemende verkoop van groente en fruit. Modelleringsstudies hebben aangetoond dat belasting op voeding de inname van calorieën en voedingstoffen, de BMI en gezondheid gunstig kan beïnvloeden (Jorgensen, 2013; Eyles, 2012; Powell, 2013). Echter, het blijft onzeker of prijsstrategieën naast het beïnvloeden van aankoopgedrag ook aanzetten tot het kopen en consumeren van gezonde voeding. Een toenemend aantal landen heeft belastingen geïntroduceerd op ongezonde voeding en dranken (bijvoorbeeld de vetbelasting in Denemarken (leidde tot een vermindering van 10 tot 15% in consumptie; inmiddels teruggeroepen) en de belasting op junkfood in Hongarije (verkoop daalde met 27%)) (Hawkes, 2012). Tot op heden zijn in Nederland geen daadwerkelijke initiatieven genomen voor bijvoorbeeld een vet-, suiker- of zouttaks. De overheid is voor zelfregulering. In het buitenland zijn meerdere voorbeelden van geslaagde interventies, die van invloed waren op het aankoopgedrag of aanpassing van het product (WHO, 2015; Eyles, 2012). In Groot-Brittannië verlaagden na invoer van de suikertaks vrijwel alle fabrikanten de hoeveelheid suiker in hun frisdranken.
Evenwichtige economische prikkels moeten worden overwogen: naast belastingen bijvoorbeeld subsidies om tegenwicht te bieden aan onevenwichtige gevolgen voor minder draagkrachtigen.

Gezonde leefomgeving
Om obesitas aan te pakken zou elke school en werkplek een beleid moeten hebben ter bevordering van een gezonde omgeving en gezonde voeding (Jorgensen, 2013; Hawkes, 2012).

Gezondheidsvoorlichting zou bij voorkeur onderdeel moeten uitmaken van het onderwijsprogramma.
Vele landelijke en lokale partners waaronder GGD'en steunen in Nederland het project Gezonde School om gezondheid te bevorderen in het primair en voortgezet onderwijs en in het middelbaar beroepsonderwijs (Gezonde Schoo, 2018). Een Gezonde School zet zich structureel en op een samenhangende wijze in voor de gezondheid van leerlingen en leerkrachten. Eind 2016 hebben 1.065 scholen een vignet Gezonde School behaald. De themacertificaten Bewegen en Voeding worden het meeste aangevraagd. Onderdeel van het thema Voeding is een kantine die voldoet aan de Richtlijnen Gezondere Kantines van het Voedingscentrum. Diëtisten van het Voedingscentrum, de zogenaamde 'schoolkantine brigade', helpen scholen het aanbod van eten en drinken en de uitstraling van de kantine te verbeteren. Ook lessen gezonde voeding zijn onderdeel van de aanpak Gezonde School. Een en ander kan leiden tot het behalen van het vignet Gezonde School, themacertificaat Voeding. Streven is om eind 2017 1.000 scholen dit themacertificaat Voeding te laten behalen.

Interventies waarbij alleen het voedselaanbod op de werkplek werd aangepast of in combinatie met voorlichting over voedsel en veranderingen in de leefomgeving, hebben geleid tot een verbetering in de consumptie van groenten en fruit en/of vetten (Geaney, 2013). Cateraars hebben zich aangesloten bij het Akkoord Product Herformulering. In tal van bedrijven worden vitaliteitsprojecten uitgevoerd.

In de samenleving is het noodzakelijk de lokatie en dichtheid van fastfoodketens te plannen, evenals goede bereikbaarheid van supermarkten, vooral in achterstandswijken (Jorgensen, 2013; NICE, 2010a). Een recent gepubliceerd onderzoek in Nederlandse woongebieden liet een relatie zien tussen een hogere dichtheid (≥5) van fast-food horeca gelegenheden in een straal van minder dan 1000 meter en het risico op hart- en vaatziekten en coronaire hartziekten bij volwassenen, respectievelijk OR 1.05 (95% BI 1.02 tot 1.09) en OR 1.17 (95% BI 1.09 tot 1.25) (Poelman, 2018).

Aanbevelingen

Overheidsmaatregelen

- Maak wetgeving over de samenstelling van voedingsmiddelen om het zout, verzadigd vet en suikergehalte van voedingsmiddelen en dranken te verminderen en om portiegroottes (minder calorieën) te beperken.
- Blijf actief de voortgang van het Akkoord Product Herformulering monitoren.
- Introduceer een integraal systeem voor productverbetering.
- Bevorder een geïntegreerd en samenhangend beleid en activiteiten van lokale overheden, niet-gouvernementele organisaties, de voedingsindustrie, de detailhandel, catering, scholen, werkplekken en andere belanghebbenden om een gezond voedingspatroon te bevorderen en overgewicht te voorkomen; breidt het project Jongeren op Gezond Gewicht uit.
- Maak wetgeving die kindermarketing beperkt tot voedingsmiddelen uit de Schijf van Vijf.

Media en voorlichting

- Overweeg educatieve voorlichtingscampagnes en/of tools (b.v. apps) over de samenstelling van voedingsmiddelen om consumenten bewust te maken van de voedingswaarde van producten.

Etiketten en aanduidingen

- Overweeg kleurcodering per voedingsstof op de voorkant van de verpakking van voedingsmiddelen.
- Overweeg een verplichte aanduiding van de voedingswaarde voor niet-voorverpakte levensmiddelen die worden verkocht in horeca, restaurants, ziekenhuizen en op het werk.

Economische stimulansen

- Overweeg strategieën voor prijzen om ongezondere keuzes voor eten en drinken te ontmoedigen en subsidies om gezonde keuzes te bevorderen.
- Hef belastingen op voedingsmiddelen en dranken die rijk zijn aan suiker, verzadigd vet of zout en belasting op alcoholische dranken.

Gezonde leefomgeving

Scholen

- Voer een samenhangend, integraal en allesomvattend beleid op alle scholen, kleuterscholen en kinderdagverblijven om een gezond voedingspatroon te bevorderen; breidt het project Gezonde School uit.
- Vergroot de beschikbaarheid van vers drinkwater en gezond eten op scholen en in verkoopautomaten.

Werkplekken

- Voer een samenhangend en integraal gezondheidsbeleid en stimuleer voedingseducatie bij alle bedrijven om het gezondheidsbewustzijn van werknemers te bevorderen.
- Vergroot de beschikbaarheid van vers drinkwater en gezond eten op de werkplek en in verkoopautomaten

Wijken

- Reguleer de locatie en dichtheid van fastfood- en alcoholverkooppunten.

4.3.2 Populatie-aanpak om meer lichaamsbeweging te bevorderen

In de meeste landen haalt de meerderheid van de volwassenen en kinderen niet het minimale inspanningsniveau dat wordt aanbevolen door gezondheidsorganisaties (Lollgen, 2009; American College for Sports Medicine, 2014). Het nieuwe advies Gezondheidsraad luidt om minimaal 150 minuten per week over verschillende dagen matig intensief te bewegen. Daarnaast adviseert de Raad om spier- en botversterkende oefeningen te doen, zoals traplopen, springen of tuinieren. Verder geldt zowel voor volwassenen, ouderen en kinderen; voorkom veel zitten. Voorbeelden van oefeningen biedt het Kenniscentrum Sport op de website www.allesoversport.nl.

In 2017 voldeed 48% van de Nederlandse mannen en 45% van de vrouwen niet aan de Nederlandse Norm Gezond bewegen (Gezondheidsenquête CBS, 2017). Bij preventie op populatiebasis geeft het motto 'zeven beste investeringen' het meest universele en uitgebreide advies om lichaamsbeweging te bevorderen (Global Advocacy Council for Physical Activity, 2010).

Overheidsmaatregelen
De Rijksoverheid stimuleert personen om meer te sporten en bewegen om zo de kans op gezondheidsklachten te verminderen (Rijksoverheid, 2018). Binnen het Nationaal Programma Preventie (NPP) is er aandacht om voldoende beweging te stimuleren. De sportsector kan hieraan bijdragen door een goed sport- en beweegaanbod te bieden. Naast de sportsector werkt het Rijk samen met gemeenten, bedrijven, zorgpartijen en maatschappelijke organisaties. Het NPP is gestart in februari 2014. Programma's die het gezondheidsbeleid stimuleren zijn bijvoorbeeld de Gezonde School, Sport en Bewegen in de buurt, en Jongeren op Gezond Gewicht, zie paragraaf 4.2.1 (Gezonde School, 2018). Er zijn ook programma's voor specifieke doelgroep zoals voor personen met een beperking het programma Grenzeloos Actief; een programma wat sporten en bewegen voor personen met een beperking moet bevorderen om te gaan sporten door op lokaal niveau zichtbaar te maken waar personen met een beperking extra ondersteuning kunnen of coaching kunnen krijgen. Hieronder valt ook een vervoersregeling.

Het ministerie van VWS faciliteert het sluiten van preventiecoalities, met als doel het realiseren van meer door gemeenten en zorgverzekeraars gezamenlijk gedragen plannen voor effectieve preventie activiteiten voor risicogroepen. Hiervoor wil zij samenwerking tussen gemeenten en zorgverzekeraars stimuleren en waar nodig faciliteren. De coalities zijn bedoeld om te komen tot een structurele borging van effectieve preventie activiteiten, gefinancierd vanuit de reguliere financiële middelen van gemeenten en zorgverzekeraars. Er moet overeenstemming zijn tussen de verzekeraar en de gemeente over de te behalen doelen. Hun gezamenlijk opgestelde plannen omvatten een mix van activiteiten die in samenhang worden uitgevoerd: in kaart brengen van gezondheidsrisico's en bijbehorende risicogroepen, ontwikkeling en organisatie van samenhangende interventies voor de hele risicogroep (voorlichting, omgevingsinterventies, aansluiting met andere domeinen zoals onderwijs, sport, welzijn) en individuen daarbinnen, tijdig opsporen van individuen met een verhoogd risico. Hierover maken gemeenten en verzekeraars, vanuit ieders eigen wettelijke taken en verantwoordelijkheden, afspraken.

Media en voorlichting
Gerichte media- en voorlichtingscampagnes kunnen aanzetten tot lichaamsbeweging (Huhman, 2007). Recente campagnes door organisaties voor sportgeneeskunde waren erop gericht dat huisartsen vaker lichaamsbeweging voorschrijven (EFSMA, 2018). De hoeveelheid lichaamsbeweging zou bij elk medisch contact moeten worden beoordeeld. De gecombineerde leefstijlinverventie of beweegkuur is een combinatie van ondersteuning om meer te bewegen en gezonder te eten door kleine veranderingen in gewoonten en gedrag. Onder professionele begeleiding vanuit de huisartsenpraktijk wordt dan aan een gezondere en actievere leefstijl gewerkt.

Via campagnes die door het Rijk gesteund zijn is de Nederlandse Norm Gezond Bewegen, die aangeeft hoeveel je moet bewegen voor een goede gezondheid, bekend gemaakt. Zo bewegen volwassenen voldoende als zij minimaal 5 dagen per week een half uur bewegen. Dit kan door te sporten, maar ook door te wandelen, fietsen of intensief huishoudelijk werk te doen.

Aanduidingen
Een eenvoudige strategie om de dagelijkse hoeveelheid beweging te vergroten is het gebruik van trap in plaats van lift of roltrap aan te moedigen, evenals bordjes die personen naar de trappen verwijzen en voorlichtingsmateriaal waarin de positieve effecten van traplopen worden benadrukt (Kerr, 2001). Meer suggesties zijn te vinden op de website van organisaties zoals de Hartstichting en het Nederlands Instituut voor Sport en Bewegen (Hartstichting, 2018; NISB, 2018).

Economische stimulansen
Een verhoging van brandstofprijzen kan het autogebruik terugbrengen en actief forenzen verhogen voor degenen die op loop- of fietsafstand wonen, met uitzondering van gehandicapten en zieken (Mozaffarian, 2012).

Gezonde leefomgeving
Lichamelijke opvoeding moet een verplicht onderdeel worden op peuter- en kleuteronderwijs, evenals op alle niveaus van primair en secundair onderwijs. In het onderwijs moet een interventie met meerdere componenten gericht zijn op het stimuleren van levenslange lichaamsbeweging door getrainde docenten. Tijdens schooluren moet ten minste 3 uur per week en bij voorkeur 60 minuten per dag aan sport of lichaamsbeweging worden gedaan (Kriemler, 2010). Regelmatig bewegen verbetert de cognitieve leervaardigheden (Hillman, 2014; Colcombe, 2004). Dit bewegen kan worden aangevuld met actief verplaatsen naar school en het zorgen voor looproutes met toezicht van en naar school, om zo de afhankelijkheid van bussen te verkleinen (Mendoza, 2009).

Binnen het thema Werken aan Bewegen en Sport van de Gezonde school gaat het om stimuleren van een actieve leefstijl onder leerlingen, bijvoorbeeld door het geven van kwalitatief goede lessen Lichamelijke Opvoeding en extra aandacht voor inactieve leerlingen (Richtlijnen voor bewegingsonderwijs van basisschool tot mbo, 2018). Maar ook het aanbieden van een breed en gevarieerd aanbod van tussen- en naschoolse sport- en bewegingsactiviteiten in samenwerking met buitenschoolse beweeg- en sportaanbieders hoort bij (het stimuleren van) bewegen en sporten in en rondom de school.

Om het themacertificaat Bewegen en sport van het vignet Gezonde School te kunnen aanvragen, dienen scholen de effectiviteit van de activiteiten op het thema bewegen en sport te vergroten en integraal aan de pijlers gezondheidseducatie, fysieke en sociale omgeving, signaleren en beleid te werken.

Vanaf 2017 moeten alle Nederlandse primair onderwijs-scholen minimaal twee uur, waar mogelijk drie uur, per week gymles geven door een bevoegde leraar. Ook wordt het buitenschoolse aanbod van sportactiviteiten versterkt. Een meerderheid van de Tweede Kamer is voorstander van een onderwijssysteem dat wettelijk voorschrijft hoeveel uur lichamelijke opvoeding een school moet geven.

Om sport en beweging te stimuleren doet de Nederlandse overheid het volgende:
- De ministeries van VWS en Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) ondersteunen de onderwijsraden (PO, VO en MBO) bij de uitvoering van de Onderwijsagenda Sport, Bewegen en een Gezonde Leefstijl (SBGL).

- Het doel van de Onderwijsagenda SBGL is om te komen tot een kwantitatieve en kwalitatieve toename van sport, bewegen en een gezond leefstijlaanbod in en rondom de school.
- De ambitie van het Nederlands kabinet en de PO-raad is dat vanaf 2017 iedere basisschoolleerling twee uur bewegingsonderwijs door een bevoegd docent krijgt. Waar mogelijk wordt gestreefd naar drie uur.
- Een uitdagend schoolplein nodigt kinderen uit om voor- en naschools en in pauzes spelenderwijs meer te bewegen en sporten.
- Daarnaast worden buurtsportcoaches ingezet. Deze worden gefinancierd vanuit de ministeries van VWS, OCW en de gemeenten. Buurtsportcoaches leggen lokaal de verbinding tussen sport en andere sectoren, waaronder het onderwijs. Met de inzet van buurtsportcoaches wordt bereikt dat:
    - meer personen kunnen sporten en bewegen in de buurt;
    - sportverenigingen worden versterkt;
    - verbinding wordt gelegd tussen de sportsector en sectoren zoals onderwijs, welzijn, kinderopvang, zorg;
    - sport als middel kan worden ingezet voor andere doelen zoals het bevorderen van leefstijl, leefbaarheid, weerbaarheid en participatie.

De werkplek kan verschillende mogelijkheden bieden om lichaamsbeweging te stimuleren. Sommige grotere bedrijven bieden een fitnesscentrum op het eigen terrein waar medewerkers gratis gebruik van kunnen maken. Interventies vanuit de werkplek kunnen ervoor zorgen dat medewerkers vaker aan lichaamsbeweging doen, maar de resultaten laten zien dat een groot aantal werknemers niet deelneemt (Leyk, 2014). Supervisors en managers moeten daarom interventies vanuit de werkplek steunen door werknemers aan te moedigen meer aan lichaamsbeweging te doen.

Verbeterde toegankelijkheid van recreatie- en trainingsfaciliteiten door langere openingstijden en het benutten van openbare faciliteiten zoals schoolpleinen kan ertoe leiden dat alle leeftijdsgroepen meer lichaamsbeweging krijgen en de sociaal-economische ongelijkheid van de toegankelijkheid verminderen (Exercise prescription for health, 2013).

Met het programma Sport en Bewegen in de Buurt wil het ministerie van VWS ervoor zorgen dat de gezonde keuze ook een gemakkelijke keuze wordt. Wanneer personen gemakkelijker kunnen sporten en bewegen, bijvoorbeeld door aansluiting te zoeken bij werk, school of het veldje om de hoek, worden zij gestimuleerd in een actieve en gezonde leefstijl. Hiervoor zet de minister van VWS de volgende middelen in: meer dan 4000 buurtsportcoaches binnen gemeenten in Nederland, 500 gezonde school vignetten in het primair onderwijs, het programma 'special heroes' voor personen met een verstandelijke beperking en inmiddels zijn 136 JOGG gemeenten actief (Collard, 2018).

Verder heeft het ministerie van VWS een subsidieregeling beschikbaar voor lokale initiatieven (de Sportimpuls). De Sportimpuls ondersteunt lokale sport- en beweegaanbieders bij het opstarten en uitvoeren van nieuwe activiteiten in de buurt, met name waar achterstanden worden geconstateerd. De inzet is dat de projecten na een projectperiode van twee jaar zelfstandig kunnen worden voortgezet. Er zijn drie verschillende Sportimpuls regelingen: één gericht op alle doelgroepen, één gericht op

kinderen (‘kinderen sportief op gewicht’) en één gericht op jeugd in lage inkomensbuurten.

Aanbevelingen

Overheidsmaatregelen

- Creëer ruimte voor lichamelijke activiteiten en sport bij het inrichten en plannen van nieuwe landschappen, gebouwen of inrichting van steden.
- Maak wetgeving dat iedere basisschoolleerling iedere week 3 uur beweegonderwijs krijgt, gegeven door een bevoegd vakdocent.

Media en voorlichting

- Overweeg doorlopende en gerichte voorlichtingscampagnes, waarbij gebruik wordt gemaakt van verschillende soorten media om lichaamsbeweging te promoten.
- Overweeg kortdurende buurtgerichte voorlichtingsprogramma's, app’s en wearables, die gezond gedrag bevorderen, zoals wandelen.
- Overweeg het introduceren van een beweegkuur op recept, voorgeschreven door artsen.

Aanduidingen

- Overweeg om aanduidingen te gebruiken waarbij meer bewegen wordt aangemoedigd, zoals het gebruik van de trap.

Economische stimulansen

- Overweeg hogere belasting op brandstof (benzine) om het actieve vervoer/ woon-werkverkeer te vergroten.
- Overweeg fiscale prikkels voor het aanschaffen van beweegapparaten of lidmaatschap van een sport- of fitnessclub voor individuen.
- Overweeg gecombineerde leefstijlinterventies, waaronder voeding en bewegen, op te nemen in het basispakket, onder deskundige begeleiding.
- Overweeg fiscale prikkels voor werkgevers die leefstijlprogramma's op de werkplek aanbieden ten aanzien van voeding, lichaamsbeweging en stoppen of voorkomen van roken.

Gezonde leefomgeving

Scholen

- Stel een integraal beleidsplan op voor het bevorderen van een gezonde leefstijl, waar meer bewegen onderdeel van is.
- Stimuleer het themacertificaat Bewegen en sport van het vignet Gezonde School.
- Creëer schoolpleinen die uitnodigen tot meer bewegen en ruimten met beweegapparaten voor lichaamsbeweging en sport.
- Overweeg regelmatige pauzes in het klaslokaal tijdens de les.
- Overweeg het stimuleren van actief vervoer naar school door veilige en eventueel bewaakte looproutes van en naar school.

Werkplekken

- Overweeg leefstijlprogramma's op de werkplek ten aanzien van voeding, lichaamsbeweging en stoppen met roken.

- Overweeg gestructureerde werkplek-programma's die lichaamsbeweging aanmoedigen en een vast tijdstip voor lichaamsbeweging bieden tijdens werkuren.
- Overweeg om de toegang tot trappen en de aantrekkelijkheid hiervan te verbeteren, eventueel in combinatie met "skip-stop" -liften die sommige verdiepingen overslaan.
- Overweeg het stimuleren van fitnesscentra op de werkplek.

Wijken

- Overweeg als zorgverleners om bij elk consult naar beweeggedrag te vragen en dit aan het medisch dossier toe te voegen en zo nodig te stimuleren tot meer lichaamsbeweging.
- Verbeter de toegankelijkheid van recreatie- en sportruimten en voorzieningen (bijvoorbeeld het bouwen van parken en speelplaatsen, het verruimen van de openingstijden, het gebruik van schoolfaciliteiten tijdens niet-schoolgaande dagen).

4.3.3 Populatie-aanpak om roken en tabaksgebruik te verminderen.

In Nederland rookt 27% van de Nederlandse mannen en 19% van de vrouwen. (Gezondheidsenquête CBS, 2017).

De Framework Convention on Tobacco Control van de WHO beveelt wetgeving tegen roken aan zodat personen worden beschermd tegen tabaksrook en roken in openbare ruimtes wordt verboden. De WHO vindt dat er moet worden gewaarschuwd voor de gevaren van roken, de accijns op tabak moet worden verhoogd en reclameverboden moeten worden nageleefd (WHO, 2011). Kinderen en lage sociaal-economische groepen zijn gevoelig voor tabaksinterventie op populatieniveau. Passief roken verhoogt het risico op hart- en vaatziekten, waarbij het risico iets hoger is voor vrouwen dan voor mannen (Jorgensen, 2013; Mozaffarian, 2012; Iversen, 2013). Alle vormen van (passief) roken zijn schadelijk, ook het roken van een waterpijp. Rookloze tabak (in Europa meestal in de vorm van snuif, een vochtig tabakspoeder dat onder de bovenlip wordt geplaatst) verhoogt het risico op fatale hart- en vaatzieken en het gebruik van snuif tijdens zwangerschap verhoogt het risico op doodgeboorte (Arefalk, 2014; Hansson, 2012; IARC, 2012; Gallefos, 2012). Er zijn geen bewijzen dat snuif de kans op stoppen met roken meer vergroot dan nicotine vervangende producten of medicatie. Veel rokers gebruiken e-sigaretten om te stoppen. Er zijn nog veel onbeantwoorde vragen over hun veiligheid, werkzaamheid bij stoppen met roken en impact op de volksgezondheid. De internationale wetgeving moet worden geharmoniseerd om een nieuwe tabaksepidemie relateerd aan e-sigaretten te voorkomen (Jorgensen, 2013). Zie ook de RIVM publicatie 'E-sigaret aantrekkelijkheid voor rokers en niet-Rokers (RIVM, 2018).

Overheidsmaatregelen

Op 20 mei 2016 is de Tabak en rookwarenwet ingegaan, met bestaande en nieuwe regels. Een selectie:

- Roken is verboden in alle openbare ruimten en de horeca.
- Werknemers mogen op het werk alleen roken in speciaal daarvoor ingerichte ruimtes.
- Winkeliers mogen geen tabak of tabaksartikelen verkopen aan jongeren onder de 18 jaar. Dit geldt ook voor de verkoop van de e-sigaret (ook zonder nicotine) en kruidenproducten. Legitimatie is verplicht als iemand niet duidelijk ouder is dan 18 jaar.
- Elke vorm van tabaksreclame is verboden, behalve in de tabaksspeciaalzaak. Dit geldt ook voor de e-sigaret.

- Sponsoring van evenementen door de tabaksindustrie is verboden.
- Vanaf 2020 mogen rookwaren niet meer in het zicht liggen bij alle verkooppunten die een breder assortiment naast rookwaren verkopen zoals in supermarkten. Vanaf 2022 geldt dat ook voor andere verkooppunten, zoals kiosken en tankstations.
- Op nieuwe verpakkingen worden foto's met een waarschuwing dat (mee)roken gezondheidsrisico's met zich mee brengt, afgedrukt.
- Sigaretten en shag met smaken zoals vanille mogen per 20 mei 2017 niet meer verkocht worden. Vanaf 2020 geldt dit ook voor mentholsigaretten.

Media en voorlichting
Een combinatie van verschillende strategieën werkt het beste. Verbod op reclame vermindert het tabaksgebruik en grootschalige mediacampagnes leiden ertoe dat minder tieners beginnen te roken en meer volwassenen stoppen (Jorgensen, 2013). Media- en voorlichtingscampagnes op scholen leiden tot minder rokers en bevorderen het stoppen met roken. Redacties zouden in de media meer aandacht moeten besteden aan tabak en gezondheid (Lochen, 2007). Online hulpprogramma's of telefonische hulplijnen om te stoppen met roken leiden tot een daling in het tabaksgebruik (Mozaffarian, 2012).

De Alliantie Nederland Rookvrij is opgericht door de Hartstichting, het KWF en het Longfonds. Het is een samenwerkingsverband van publieke en private organisaties die als doel hebben om er samen voor te zorgen dat niemand meer (over)lijdt aan de gevolgen van roken. De Alliantie Nederland Rookvrij wordt gevormd door meer dan 80 organisaties die samen een Rookvrije Generatie willen realiseren (Rookvrijegeneratie, 2018). De ambitie van de rookvrije generatie is dat alle kinderen geboren vanaf 2017 in elke fase van het opgroeien beschermd wordt tegen tabaksrook en de verleidingen om te gaan roken.

Najaar 2018 wordt voor de vierde maal de campagne Stoptober gehouden onder auspiciën van de Alliantie Rookvrij. Stoptober is een campagne die rokers uitdaagt om gedurende de maand oktober niet te roken. De kracht van Stoptober is de positieve aanpak en de onderlinge samenwerking en steun. Bekende en onbekende Nederlanders helpen elkaar. In 2016 deden circa 54.000 personen hieraan mee. Ruim 80 procent hiervan heeft het 28 dagen volgehouden om te stoppen. Ongeveer 70 procent van hen was na drie maanden nog steeds gestopt.

Etiketten en aanduidingen
Verpakkingen met afbeeldingen en tekst die de koper waarschuwen vergroten het bewustzijn over de gevaren van tabak (Jorgensen, 2013). Sobere, gestandaardiseerde verpakkingen zonder merknamen verhogen de effectiviteit.

Economische stimulansen
Hogere accijnzen verminderen het tabaksgebruik en zetten aan tot stoppen, vooral onder jongeren en lagere sociaal-economische groepen (Jorgensen, 2013; Mozaffarian, 2012). De prijs van tabaksproducten is opgebouwd uit productiekosten, accijnzen, andere belastingen (zoals btw) en winst. Accijnzen zijn voor de overheid een bron van inkomsten, daarnaast speelt accijnsverhoging een rol in het tabaksontmoedigingsbeleid. Een stapsgewijze verhoging van de prijs van tabaksproducten wordt beschouwd als de meest effectieve beleidsmaatregel om het aantal rokers en het aantal gerookte sigaretten (bij rokers die doorgaan met roken) te verlagen (Ketelaar, 2015).

In januari 2016 was de gemiddelde gewogen kleinhandelsprijs van een pakje van 20 sigaretten € 6,05 euro, waarvan € 3,63 euroaccijns en € 1,05 euro-BTW (Rijksoverheid, 2018). De begrote opbrengst uit accijns op tabak producten bedroeg in 2016 € 2,478 miljard euro. De laatste accijnsverhoging was op 1 april 2018. Accijns op een pakje sigaretten werd met €0,18 euro en een pakje shag met €0,36 verhoogd.

Gezonde leefomgeving
Een van de pijlers van de Gezonde School betreft het thema Roken en alcohol. Scholen die voldoen aan een integrale benadering van gezondheidsbevordering kunnen in aanmerking komen voor het themacertificaat Roken en alcohol van het vignet Gezonde School (Gezonde School, 2018).

Een totaal rookverbod op werkplekken vermindert de blootstelling aan passief roken en leidt tot minder rokers en meer personen die stoppen met roken (Jorgensen, 2013). In Nederland mogen werknemers op het werk alleen roken in speciaal daarvoor ingerichte ruimtes.

Het aantal verkooppunten van tabaksproducten in de buurt van woningen, ziekenhuizen en scholen zou moeten worden verminderd. Het is belangrijk dat zwangere vrouwen tabak vermijden en ouders geen rookwaren gebruiken in de aanwezigheid van kinderen. Zorgpersoneel, verzorgers en docenten moeten een voorbeeld geven door op het werk geen tabaksproducten te gebruiken.

Aanbevelingen
Overheidsmaatregelen

- Verbod op tabaksverkoop, in ieder geval aan adolescenten, wordt aanbevolen. Beperk het aantal verkooppunten nog meer.
- Beperk het aantal plekken waar gerookt mag worden nog meer (b.v. schoolpleinen, in en om sportvelden en sportfaciliteiten, in auto's als er kinderen meerijden)
- Verbied reclame en promotie van tabaksproducten.
- Verlaag de dichtheid van verkooppunten voor tabak in woonwijken, scholen, sportclubs en ziekenhuizen.
- Maak verkoop aan de grens en belastingvrije verkoop van alle tabaksproducten uniform.
- Overweeg beperkingen op reclame, marketing en verkoop van elektronische sigaretten.

Media en voorlichting

- Stimuleer media- en educatieve campagnes die zich uitsluitend richten op het verminderen van roken, het stoppen met roken, het verminderen van passief roken en het gebruik van rookloze tabak. Steun het initiatief "Stoptober".

Etikettering en aanduidingen

- Verplicht standaard of neutrale verpakking van rookwaren (geen merkbeeld, logo of handelsmerk).

Economische stimulansen

- Verhoog belastingen op en prijzen van alle tabaksproducten.

Gezonde leefomgeving

Scholen
- Overweeg het promoten en onderwijzen van een gezonde levensstijl inclusief een rookvrije omgeving op alle scholen en schoolpleinen; steun de Gezonde School.
- Stimuleer de totstandkoming van de rookvrije generatie en sluit aan bij de Alliantie Nederland Rookvrij

Werkplekken
- Maak beleid voor gezonde keuzes op de werkplek, waaronder stoppen met/preventie van roken.

Wijken
- Gezondheidswerkers, zorgverleners en schoolpersoneel zouden een voorbeeld kunnen stellen door niet te roken of geen tabaksproducten op het werk te gebruiken.
- Creëer een rookvrije leefomgeving voor kinderen: in en om de woning, in de auto, in speelparken in de wijk
- Overweeg beperkingen voor roken in en om woningen aan te brengen.

4.2.4 Bescherming tegen alcoholmisbruik

In Nederland drinkt ongeveer 29% van de volwassen mannen en 51% van de vrouwen geen alcohol of maximaal 1 glas per dag, en 45% van de mannen en 20% van de vrouwen drinkt meer dan 1 glas alcohol per dag (Leefstijlmonitor, 2017). In 2017 dronk 9,2% van de 18-plussers overmatig alcohol: 11,5% van de mannen en 7,0% van de vrouwen. Overmatig drinken betekent meer dan 21 glazen alcohol per week drinken (mannen), of meer dan 14 glazen per week (vrouwen). Overmatig drinken komt het meest voor bij jong-volwassenen onder de dertig en het minst bij dertigers.

Op populatieniveau wordt alcoholgebruik geassocieerd met meerdere gezondheidsrisico's die duidelijk zwaarder wegen dan enig eventueel voordeel. In 2012 waren 3,3 miljoen sterfgevallen (5,9% van de totale mortaliteit wereldwijd) en 139 miljoen disability-adjusted life years (5,1% van de wereldwijde morbiditeit) toe te schrijven aan alcoholgebruik. Het grootste aantal sterfgevallen wordt veroorzaakt door hart- en vaatziekten: 33,3% van de aan alcohol toegeschreven mortaliteit (WHO, 2014). De coronaire mortaliteit ligt bij mannelijke zware drinkers 65% hoger dan bij vrouwelijke zware drinkers (Brien, 2011).

De relatie tussen alcoholgebruik en ischemische hartaandoeningen en cerebrovasculaire aandoeningen is complex. Zowel de mate van alcoholgebruik als het consumptiepatroon spelen een rol. Laag alcoholgebruik, variërend van een tot drie eenheden alcohol per dag (een eenheid staat gelijk aan ongeveer 80 milliliter wijn, 250 milliliter normaal krachtig bier of 30 tot 50 ml sterke drank) wordt in sommige delen van de populatie geassocieerd met de laagste totale mortaliteit, voornamelijk veroorzaakt door de lage coronaire mortaliteit (Mukamal, 2010). De Gezondheidsraad concludeert dat het aannemelijk is dat een matig gebruik (tot 15 gram per dag) samenhangt met een lager risico op hart- en vaatziekten en diabetes mellitus (Gezondheidsraad, 2015).

De systolische bloeddruk neemt toe wanneer het alcoholgebruik stijgt naar >3 eenheden/dag, evenals het risico op hartaritmie, cardiomyopathie, hartstilstand en

hersenbloeding (Klatsky, 2010). Het consumptiepatroon van alcohol heeft gevolgen voor het risico op hart- en vaatziekten; overmatig drinken wordt geassocieerd met een hoger risico op hartstilstand en beroerte (Britton, 2000).

Overheidsmaatregelen
De volgende strategieën en interventies hebben het meeste effect bij de preventie van het schadelijk gebruik van alcohol: leeftijdslimieten bij de verkoop en consumptie; strategieën tegen rijden onder invloed; verkoopmonopolie van overheid op verkoop van alcohol en vermindering van verkoopuren; verbieden van reclames voor alcoholhoudende producten; verbieden van sponsoring van evenementen door producenten van alcoholhoudende producten; verhoging van verkoopprijzen (Anderson, 2009; Wagenaar, 2009; NICE, 2010b; Her, 1999; Mann, 2001; Stockwell, 2006).
De overheid spant zich in om schadelijke gevolgen van alcohol tegen te gaan. In de Drank- en Horecawet staat dat het verboden is om alcohol te verkopen aan jongeren onder de 18 jaar. Gemeenten houden toezicht op de naleving van geldende leeftijdsgrenzen en de vergunningsvoorwaarden voor de verkoop van alcohol.

Het Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid STAP is een onafhankelijke landelijke organisatie die zich er specifiek voor inzet dat effectief gebleken alcoholbeleidsmaatregelen die leiden tot een afname van alcoholgerelateerde schade worden ingevoerd en worden gehandhaafd.
De lopende actiepunten van STAP zijn:

1. Bijdragen dat alcohol niet te gemakkelijk verkrijgbaar is, onder meer door het samenwerken met lokale Drank- en Horecawetinspecteurs, verzet tegen branchevervaging, ondersteuning van gemeenten (met name op het terrein van naleving en handhaving) en promotie van het keurmerk 'De Alcoholvrije School'.
2. Bevorderen dat alcohol niet te goedkoop wordt aangeboden, vooral door het houden van een krachtig pleidooi voor invoering van een minimumprijs voor alcohol.
3. Oproepen om te komen tot een verbod op alcoholreclame en alcoholsponsoring. STAP pleit op landelijk en Europees niveau voor een totaalverbod op alcoholreclame en een verbod op sportsponsoring door de drankindustrie.
4. Versterken van de maatschappelijke bewustwording van de gezondheidsrisico's van alcohol.

Media en voorlichting
Het wordt steeds duidelijker dat alcohol schadelijk is voor kinderen. Uit onderzoek blijkt dat ouders invloed hebben op het drinkgedrag van hun kinderen. Het is belangrijk om op tijd duidelijke afspraken te maken en in gesprek te komen over het niet drinken. Ouders vinden het niet altijd eenvoudig het gesprek hierover met hun kinderen aan te gaan. Het Trimbos Instituut heeft een website met tips voor ouders gemaakt (Trimbos, 2018).

De overheid wil jongeren en ouders voorlichten over alcoholgebruik en de risico's hiervan. Bijvoorbeeld met de campagne NIX18 van het ministerie van VWS. Deze campagne laat zien dat niet drinken en roken tot je 18e normaal is.

Etiketten en aanduidingen
Bij afwezigheid van andere maatregelen op populatieniveau, zoals accijnzen en reclamebeperkingen, is aangetoond dat het labelen van alcohol met informatie over

calorieën en gezondheidswaarschuwingen over de schadelijke effecten van alcohol maar een beperkt effect heeft (Stockwell, 2006).

Economische stimulansen
Bier (en biermengsels) met meer dan 0,5% alcohol en andere dranken met meer dan 1,2% alcohol vallen onder het 21%-tarief. Hieronder vallen ook samengestelde alcoholhoudende dranken zoals mixdranken en advocaat.

Gezonde leefomgeving
Maatregelen om alcoholgebruik te beperken op werkplekken, onderwijscentra en scholen zijn effectief (Anderson, 2009). Dat geldt ook voor een korte interventie in de eerste lijn om alcoholmisbruik tegen te gaan (Kaner, 2007).

Het Trimbos-instituut voert het programma De gezonde school en genotmiddelen uit in opdracht van de overheid. Dit lesprogramma is gericht op voorlichting aan leerlingen in het primair en secundair onderwijs en middelbaar beroepsonderwijs, zie ook paragraaf 4.1.1. Naast voorlichting aan leerlingen is er aandacht voor een goed schoolbeleid, de rol van de ouders en signalering van problematisch alcoholgebruik. Een van deze pijlers van de Gezonde School betreft het thema Roken en alcohol. Scholen die voldoen aan een integrale benadering van gezondheidsbevordering kunnen in aanmerking komen voor het themacertificaat Roken en alcohol van het vignet Gezonde School (Gezonde School, 2018).

In buurten kan overmatig alcoholgebruik worden beperkt door beperking van het aantal verkooppunten en verkooptijden en verhoging van de minimumleeftijd waarop alcohol verkocht en geserveerd mag worden (Jorgensen, 2013).
Slechte naleving van de leeftijdsgrenzen voor alcoholgebruik in sportkantines is nog steeds een probleem in de sport. De overheid wil alcoholmisbruik onder jongeren in de sport voorkomen. Bezoeken door NOC*NSF moeten de sportclubs bewust maken van de schadelijke gevolgen van drankgebruik onder jongeren en de mogelijke oplossingen hiervoor.

Aanbevelingen
Overheidsmaatregelen

- Reguleer de verkrijgbaarheid van alcoholische dranken, inclusief de minimale wettelijke verkoopleeftijd, beperkingen voor de dichtheid van winkels, tijd en plaats van verkoop.
- Creëer maatregelen om alcoholgebruik te ontmoedigen, zoals verlaagde limieten voor alcoholpromillage in het bloed en "zero tolerance", willekeurige ademtesten en alcoholcontroles.
- Beperk en verbied reclame en promotie van alcoholische dranken.

Media en voorlichting

- Overweeg voorlichtingscampagnes om bewustzijn te creëren over de gevaarlijke effecten van alcohol.

Etiketten en aanduidingen

- Overweeg alcohol te voorzien van etiketten met informatie over calorische inhoud en gezondheidswaarschuwingen over de schadelijke effecten van alcohol.

Economische stimulansen

- Verhoog de accijns op alcoholische dranken om het matigen van alcohol te bevorderen.

Gezonde leefomgeving

- Overweeg op elke school, dagopvang en sportclubs voorlichting te geven om alcoholmisbruik te voorkomen.
- Maak leefstijlbeleid en biedt voorlichting aan over gezonde voeding en beperking van overmatige alcoholinname in elk bedrijf voor het stimuleren van de gezondheid van werknemers.
- Beperk het aantal verkooppunten en verkooptijden van alcohol om overmatig alcoholgebruik te voorkomen.
- Handhaaf de leeftijdsgrens voor de verkoop van alcohol in sportkantines.

4.3.5 Gezonde lucht

Luchtvervuiling draagt bij aan het risico op luchtwegaandoeningen en hart- en vaatziekten (Newby, 2015). Blootstelling aan luchtverontreiniging is verantwoordelijk voor ongeveer 3 tot 5% van de totale ziektelast in Nederland.
In de EU zijn gemotoriseerd wegverkeer, energiecentrales en industriële en huishoudelijke verwarmingsinstallaties op olie, kolen of hout belangrijke bronnen van fijnstof. Tot een derde van de Europeanen in stedelijke gebieden is blootgesteld aan waarden die de normen voor luchtkwaliteit van de EU overschrijden. Vooral jongeren en ouderen met een hoog risico op hart- en vaatziekten zijn gevoeliger voor de schadelijke effecten van luchtvervuiling op hart en vaten. Schattingen van het aantal vroegtijdige doden door luchtvervuiling in Nederland lopen uiteen van 6.700 tot 12.900 per jaar (Rutledge-Jonker, 2017). Een kwart van het fijnstof heeft een natuurlijke bron, driekwart is het resultaat van menselijk handelen.

De EU-commissie heeft een pakket beleidsmaatregelen afgekondigd dat in 2030 moet zijn ingevoerd en dat de schadelijke emissies door verkeer, energiecentrales en landbouw moet verminderen (Richtlijn Nationale Emissieplafond en Pakket Luchtkwaliteit, 2016). Verdere pogingen om luchtvervuiling te verminderen moeten worden aangemoedigd en overgenomen door nationale overheden (bijvoorbeeld door passende en effectieve wetgeving). Patiëntorganisaties en gezondheidsprofessionals kunnen een belangrijke rol spelen bij het ondersteunen van beleids- en onderwijsinitiatieven en vormen een krachtige stem in de roep om actie op overheidsniveau (Newby, 2015).

De media kunnen de bevolking informeren over luchtkwaliteit (bijvoorbeeld door apps) en door smogwaarschuwingen af te geven. Er is behoefte aan informatie over het gedrag van patiënten tijdens smog. Economische prikkels zoals belastingverlaging op elektrische en hybride voertuigen kunnen bijdragen aan de verbetering van de luchtkwaliteit. Nieuwe huizen en scholen kunnen worden gebouwd in gebieden die ver weg liggen van snelwegen en vervuilende industrieën.

Overheidsmaatregelen

De EU heeft in juni 2016 de richtlijn nationale emissieplafonds (NEC-richtlijn) vastgesteld, Nederland moet hiervoor in 2018 - samen met gemeenten en provincies - een plan schrijven en dat te richten op de streefwaarden voor gezonde lucht. Voor fijnstof

(uitgedrukt in Particulate Matter, maat voor de grootte van de deeltjes) $PM_{2,5}$ adviseert de WHO een streefwaarde van 10 µg/m^3, terwijl er een EU-grenswaarde is van 25 µg/m^3. De EU-grenswaarde wordt als onvoldoende beschouwd en VWS geeft aan te streven naar de WHO-advieswaarden.

In november 2016 heeft de tweede kamer een motie (naar aanleiding van een petitie van het Longfonds) aangenomen om in 2018 te komen tot een Nationaal Luchtplan, waarin gezondheid centraal staat en de meest vervuilde plekken worden aangepakt (Tweede Kamer, 2016). Milieudefensie heeft geprobeerd de overheid te dwingen tot een actievere houding om de EU-normen tegen luchtvervuiling te halen, maar heeft de rechtszaak verloren (Milieudefensie, 2018). Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat verwacht voorjaar 2019 te komen met het Schone Lucht Akkoord, een aanpassing op het Nationaal Samenwerkingsplan Luchtkwaliteit (Rijksoverheid, 2018).

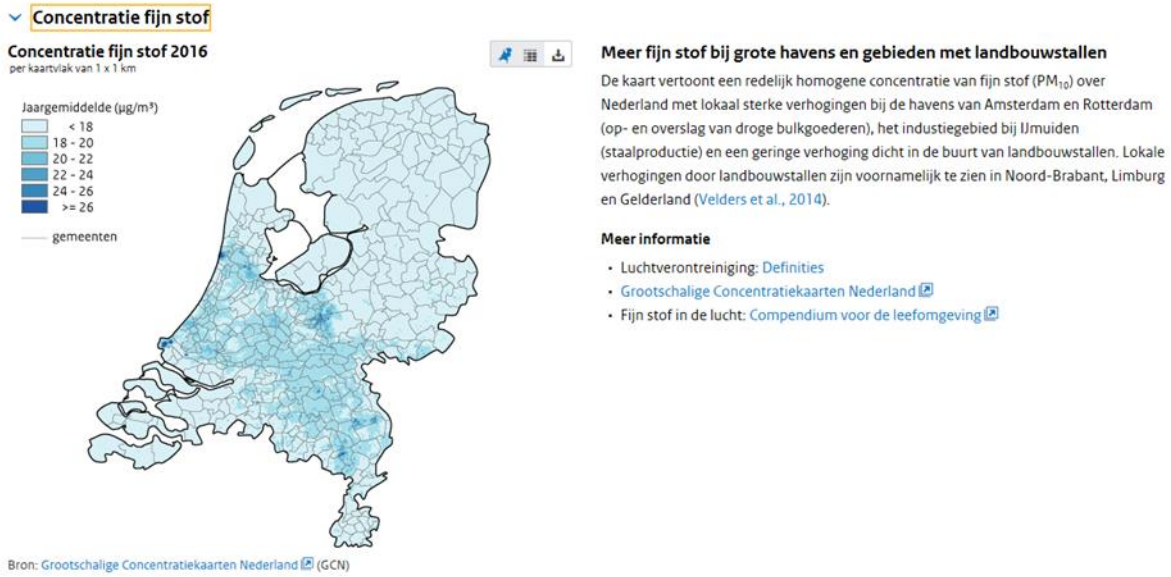
Media en voorlichting
De overheid voert geen campagnes op dit terrein. Het Longfonds werkt aan bewustwording bij het algemene publiek om het onzichtbare probleem van luchtvervuiling meer bekendheid en urgentie te geven. Daarnaast wil zij personen een handelingsperspectief geven (bijvoorbeeld de fiets in plaats van de auto te nemen, een schone auto te kiezen, de spits en drukke verkeerswegen te vermijden), in eerste instantie om zichzelf te beschermen en later ook om een bijdrage te leveren door zelf minder uit te stoten.

Aanduidingen
In Nederland brengt het RIVM smogwaarschuwingen uit en heeft de overheid een app met informatie over luchtverontreiniging. In 2013 werd het project van de Universiteit Leiden en Longfonds 'Meet zelf fijnstof met je iPhone' uitgevoerd waarmee een fijnstofkaart van Nederland is gemaakt.

Economische stimulansen
Het kabinet stimuleert volledig elektrisch rijden. Vanaf 2019 komt er een (kleine) roettoeslag in de autobelastingen. Voor dieselauto's zonder fabrieksroetfilter gaat de motorrijtuigenbelasting per 2019 omhoog met 15%.

Gezonde leefomgeving
Lokale problematiek betreft onder andere de uitstoot van houtrook, waarbij personen die in de directe omgeving wonen zeer veel last kunnen hebben van de fijnstof en andere schadelijke stoffen die vrijkomen bij de verbranding van hout. Er is nog weinig bewustwording op dit gebied, hoewel zo langzamerhand enkele gemeenten het probleem erkennen en proberen er iets aan te doen. Het Longfonds pleit (om te beginnen) voor een stookverbod bij mist en windstil weer en voor goede voorlichting over de gezondheidsrisico's van houtstook.

Figuur 4.5



Aanbevelingen

Algemeen

- Om de uitstoot van stikstofdioxide en fijnstof te beperken zijn landelijke maatregelen op terrein van wegverkeer, industrie, veehouderijen en houtstook in en om huis noodzakelijk.
- Ook behoud van natuur, en meer groen en minder geluidsoverlast in verstedelijkte gebieden kan meer bewegen en de algehele gezondheid bevorderen.

Literatuur

American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott. 2014.

Anderson P. Global alcohol policy and the alcohol industry. Curr Opin Psychiatry. 2009;22:253–257.

Arefalk G, Hambraeus K, Lind L, et al. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. Circulation 2014;130:325–332.

Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. BMJ. 2011;342:d636.

Britton A , McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. J Epidemiol Community Health. 2000;54:328–332.

Bureau Europe'en des Unions de Consommateurs. The consumer case for EU legal restrictions on the use of artificial trans-fats in food. Position paper. Brussels: European Union, 2014. http://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2014-010_the_consumer_case_for_eu_legal_restrictions_on_the_use_of_artificial_trans.pdf.

Capewell S , O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. Lancet. 2011;378:752–753.

Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:3316–3321.

Collard D, Slot-Heijs J, Dellas V, van der Poel H. Monitor jongeren op gezond gewicht 2017. Mulier instituut, 2018 Zie www.jongerenopgezondgewicht.nl.

Consumentenbond. Consumentenonderzoek voedselkeuzelogo's, april 2018

EFSMA. Zie website http://www.efsma.net.

EU platform on diet, physical activity and health. European Union, 2005. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/platform/docs/platform_charter.pdf.
EU. Richtlijn Nationale Emissieplafonds en Pakket Luchtkwaliteit (2016). Zie https://europadecentraal.nl/milieuverkenner/lucht/herziening-nec-richtlijn-en-pakket-luchtkwaliteit/.
European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe . Brussels, Belguim: European Heart Network, 2011.
Eyles H, Ni Mhurchu C, Nghiem N, et al. Food pricing strategies, population diets, and non-communicable disease: a systematic review of simulation studies. PLoS Med. 2012;9:e1001353.
Gallefoss F, Holmen T, Grimsrud T, et al. Snus under svangerskap er ikke ufarlig. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2012;132:932–933.
Geaney F, Kelly C, Greiner BA, et al. The effectiveness of workplace dietary modification interventions: a systematic review. Prev Med. 2013;57:438–447.
Gezonde School. Zie website https://www.gezondeschool.nl, geraadpleegd juni 2018.
Gezondheidsraad. Richtlijn Gezonde Voeding, 2015.
Global Advocacy Council for Physical Activity, International Society for Physical Activity and Health. The Toronto Charter for Physical Activity: a global call for action. J Physical Activity Health. 2010;7(Suppl 3):S370–S385.
Grunert KG, Wills JM. A review of European research on consumer response to nutrition information on food labels. J Public Health. 2007;15:385–399.
Hartstichting. Zie website www.hartstichting.nl, geraadpleegd juni 2018.
Hawkes C, Smith TG, Jewell J, et al. Smart food policies for obesity prevention. Lancet. 2015;385:2410–2421.
He FJ, Pombo-Rodrigues S, Macgregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. BMJ Open. 2014;4:e004549.
Hendriksen M. et al. Zout-, jodium- en kaliuminname 2015. Voedingsstatusonderzoek bij volwassenen uit Doetinchem. RIVM Briefrapport. 2016-0081.
Her M, Giesbrecht N, Room R, et al. Privatizing alcohol sales and alcohol consumption: evidence and implications. Addiction. 1999;94:1125–1139.
Hillman CH, Pontifex MB, Castelli DM, et al. Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. Pediatrics. 2014;134:e1063–e1071.
Hoogendoorn MP, van den Berg M. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. De waarde van voedselkeuzelogo voor het voedingsbeleid. Advies van de Onafhankelijke Commissie Voedselkeuzelogo. 2016, aangepast in 2017.
Huhman ME, Potter LD, Duke JC, et al. Evaluation of a national physical activity intervention for children: VERB campaign, 2002 to 2004. Am J Prev Med. 2007;32:38–43.
International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. Personal Habits and Indoor Combustions. Smokeless Tabacco . 2012(http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-8.pdf).
Iversen B, Jacobsen BK, Lochen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromso Study. Eur J Epidemiol. 2013;28:659–667.
Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:409–421.
Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2:CD004148.
Kerr J, Eves F, Carroll D. Six-month observational study of prompted stair climbing. Prev Med. 2001;33:422–427.
Ketelaars T. en Croes E Effecten van accijns en prijs op het gebruik van tabaksproducten. Trimbos-instituut, Utrecht, 2015
Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular mortality: common sense and scientific truth. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1336–1338.
Kriemler S, Zahner L, Schindler C, et al. Effect of school based physical activity programme (KISS) on fitness and adiposity in primary schoolchildren: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2010;340:c785.
Leyk D, Rohde U, Hartmann ND, et al. Results of a workplace health campaign: what can be achieved?Dtsch Arztebl Int. 2014;111:320–327.
Leefstijlmonitor, 2017. Zie https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/alcoholgebruik/cijfers-context/huidige-situatie#node-alcoholgebruik-volwassenen, geraadpleegd op 2-7-2018.
Lochen ML, Gram IT, Skattebo S, et al. Tobacco images and texts in Norwegian magazines and newspapers. Scand J Public Health. 2007;35:31–38.
Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. Int J Sports Med. 2009;30:213–224.
Longfonds. Zie https://www.longfonds.nl/buitenlucht-en-je-longen/ongezonde-lucht, geraadpleegd juni 2018.
Mann RE, Macdonald S, Stoduto LG, et al. The effects of introducing or lowering legal per se blood alcohol limits for driving: an international review. Accid Anal Prev. 2001;33:569–583.
Mendoza JA, Levinger DD, Johnston BD. Pilot evaluation of a walking school bus program in a low-income, urban community. BMC Public Health. 2009;9:122.

Milieudefensie. Zie https://milieudefensie.nl/recht-op-gezonde-lucht/rechtszaak-voor-gezonde-lucht, geraadpleegd juni 2018.
Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2012;126:1514–1563.
Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, et al. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1328–1335.
National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: preventing the development of hazardous and harmful drinking. https://www.nice.org.uk/guidance/ph24.
National Institute for Health and Care Excellence. Prevention of cardiovascular disease at the population level. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Eur Heart J. 2015;36:83–93b.
NISB. Zie www.kenniscentrumsport.nl, geraadpleegd juni 2018.
Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.
Powell LM, Chriqui JF, Khan T, et al. Assessing the potential effectiveness of food and beverage taxes and subsidies for improving public health: a systematic review of prices, demand and body weight outcomes. Obesity Rev. 2013;14:110–128.
Richtlijnen voor bewegingsonderwijs van basisschool tot mbo. Zie https://www.allesoversport.nl/artikel/wettelijke-richtlijnen-voor-bewegingsonderwijs-van-basisschool-tot-mbo/, geraadpleegd juni 2018.
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 'E-sigaret aantrekkelijkheid voor rokers en niet-Rokers (www.rivm.nl 2018)
Rijksoverheid. Akkoord verbetering Productsamenstelling, 2014 (www.rijksoverheid.nl)
Rijksoverheid. Zie www.rijksoverheid.nl, geraadpleegd juni 2018.
Romon M, Lommez A, Tafflet M, et al. Downward trends in the prevalence of childhood overweight in the setting of 12-year school- and community-based programmes. Public Health Nutr. 2009;12:1735–1742.
Rookvrijegeneratie. Zie https://rookvrijegeneratie.nl/, geraadpleegd juni 2018.
Rossem, van, CTM, et al. Voedselconsumptie in 2012-2014 vergeleken met de Richtlijnen goede voeding 2015: RIVM rapport 2017-0095.
Rutledge-Jonker S, Berkhout JPJ, Wesseling JP, Mooibroek D, Nguyen PL, Groot-Wassink H, Sanders A. Monitoringsrapportage NSL 2017: Stand van zaken Nationaal Samenwerkingsprogramma Luchtkwaliteit. RIVM, 2017.
Stockwell T. A review of research into the impacts of alcohol warning labels on attitudes and behaviour. British Colombia, Canada: Center for Addiction Research of BC, University of Victoria, 2006.
Trimbos Instituut. Zie website www.uwkindenalcohol.nl, geraadpleegd juni 2018.
Tweede Kamer. Motie_van_het_lid_Van_Veldhoven_c.s._over_een_nationaal_luchtplan, 2016. Zie https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/moties/detail?id=2016Z20364&did=2016D42024
Veerman JL, Van Beeck EF, Barendregt JJ, et al. By how much would limiting TV food advertising reduce childhood obesity? Eur J Public Health. 2009;19:365–39.
Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. Addiction. 2009;104:179–190.
Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. Lancet. 2010;376:1261–1271.
Wanders AJ, Brouwer IA, Siebelink E, Katan MB (2010) Effect of a High Intake of Conjugated Linoleic Acid on Lipoprotein Levels in Healthy Human Subjects. PLoS ONE 5(2): e9000. doi:10.1371/journal.pone.0009000
Wilson-van den Hooven et al. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Naar een integraal systeem voor productverbetering in Nederland: Advies van de Commissie Criteria Productverbetering, 2018.
World Health Organization. Global status report on alcohol and health. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf.
World Health Organization. Guidelines for implementation. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Articles 5.3, 8–14. Geneva: World Health Organization, 2011. WHO. Fiscal policies for diet and prevention of noncommunicable diseases: technical meeting report, 5-6 May 2015, Geneva, Switzerland.

Bijlage 1

Totstandkoming risicotabel CVRM 2018

De werkgroep van de richtlijn CVRM 2018 heeft besloten om aan te sluiten bij de European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Piepoli, 2016). In deze guideline is de risicotabel met het 10-jaars risico op sterfte aan hart- en vaatziekten (HVZ) opgenomen, waarbij Nederland expliciet is benoemd tot laag-risico land. Dit 10-jaars risico op sterfte aan HVZ is leidend voor de nieuwe Nederlandse tabel en bepaalt de kleur van de vakjes in de risicotabel.

Hoewel de sterftekans aan HVZ laag kan zijn, neemt de kans om een hart- of vaatziekte te krijgen soms al flink toe. Om ook over deze risico's met patiënten te kunnen communiceren is dit risico in de huidige risicotabel weergegeven. Aangezien de kans op ziekte sterk afhangt van de ziektebeelden die geïncludeerd worden, wordt een onder- en bovengrens van dit risico op ziekte + sterfte aan HVZ aangegeven.

Onderstaand wordt beschreven hoe het 10-jaars risico op ziekte en sterfte aan HVZ is berekend, waarbij eerst een korte toelichting gegeven wordt op de 10-jaars kans op sterfte aan HVZ.

10-jaars risico op sterfte aan HVZ

De SCORE-risicofunctie met de 10-jaarskans om te sterven aan HVZ voor laag-risicolanden diende als uitgangspunt, waarbij de functie met de ratio totaalcholesterol/HDL-cholesterol is genomen.

Coëfficiënten voor de bijdrage van leeftijd en geslacht alsmede de risicofactoren roken, systolische bloeddruk en de ratio aan 10-jaars HVZ-sterfterisico zijn afgeleid van het artikel van Conroy (Conroy, 2003). In de berekeningen is een later gewijzigde stap verwerkt (Fitzgerald; persoonlijke correspondentie).

10-jaars risico op ziekte en sterfte aan HVZ

Het 10-jaars risico op ziekte + sterfte aan HVZ is berekend door het 10-jaars risico op sterfte aan HVZ (SCORE) te vermenigvuldigen met leeftijd- en geslachtspecifieke multipliers gebaseerd op Nederlandse data.

Deze multipliers zijn afgeleid van het Nederlandse EPIC-NL-cohort, waarbij het aantal ziekenhuisopnamen (=ziekte) en de sterfte aan HVZ geregistreerd is tijdens 10 jaar follow-up. Vervolgens is de verhouding van het aantal opgetreden ziekte- of sterftegevallen aan HVZ gedeeld door het aantal sterfgevallen aan HVZ in 10 jaar tijd.

Voor bepaling van het aantal sterfgevallen aan HVZ zijn de ICD-codes van HVZ die toegepast zijn bij de risicofunctie van SCORE geïncludeerd.

Voor ziekte zijn twee ziekteclusters gedefinieerd (hartinfarct+hartfalen+CVA en hartinfarct+hartfalen+CVA+perifeer vaatlijden), die een onder- en een bovengrens (bandbreedte) voor het 10-jaars risico op ziekte + sterfte aan HVZ representeren. De toegepast ICD-codes voor beide ziekteclusters staan onderstaand vermeld.

Vervolgens zijn de multipliers berekend door de verhouding van het aantal ziekte + sterfgevallen aan HVZ te delen door het aantal sterfgevallen aan HVZ in 10 jaar follow-up afgeleid van het EPIC-NL cohort. De geslachts- en leeftijdsspecifieke multipliers zijn daarna toegepast op de SCORE risicofunctie. De multipliers staan in tabel 1 vermeld.

Tabel 1 Multipliers* voor berekenen 10-jaars risico op ziekte + sterfte aan HVZ naar leeftijd, geslacht en voor twee ziekteclusters

lft	Vrouwen		Mannen	
	AMI+HF+CVA	AMI+HF+CVA+ perifeer vaatlijden	AMI+HF+CVA	AMI+HF+CVA+ perifeer vaatlijden
40	8,0	10,8	5,4	6,7
45	7,1	9,1	4,3	5,4
50	6,6	8,1	4,0	5,1
55	5,4	6,6	3,8	4,8
60	4,3	5,1	3,6	4,5
65	3,7	4,4	3,1	4,0

***De multiplier in een leeftijdsklasse is mede gebaseerd op het aantal ziekte- en sterfgevallen aan HVZ in de leeftijdsklasse er boven en onder. 55 = 52,5 – 57,5 jaar**

AMI hartinfarct, HF hartfalen, CVA beroerte zonder TIA

Toelichting op EPIC-NL-cohort

EPIC-NL betreft het gecombineerde MORGEN- en PROSPECT-cohort. In de analyses voor de risicotabel zijn van het MORGEN-cohort de gegevens van circa. 15.000 mannen en vrouwen in de leeftijdsklasse 37,5 tot 67,5 jaar geïncludeerd. Van het PROSPECT-cohort zijn gegevens van circa 16.000 vrouwen in de leeftijdsklasse 49 tot 67,5 jaar in de analyses opgenomen. De basismetingen vonden in beide cohorten plaats in de periode 1993 tot 1997 (Beulens, 2010). Van iedere deelnemer zijn de 10-jaars follow-up gegevens betreffende ziekenhuisopnamen en sterfte aan HVZ bekend door koppeling met de Landelijke Medische Registratie van ziekenhuisopnamen en de CBS-doodsoorzakenstatistiek.

Na exclusie van prevalente cases van de geselecteerde ziektebeelden binnen het ziektecluster traden bij de circa 31.000 deelnemers (24.000 vrouwen en 7.000 mannen) in een periode van 10 jaar 241 sterfgevallen aan HVZ, 875 ziekenhuisopnamen voor de ziektecluster AMI+CVA+HF en 1.123 ziekenhuisopnamen voor de ziektecluster AMI+CVA+HF+perifeer vaatlijden op. In die periode van 10 jaar stierven aan HVZ 63 respectievelijk 73 personen na een eerdere ziekenhuisopname. De meeste ziekenhuisopnamen (ziektecluster inclusief perifeer vaatlijden) waren voor een hartinfarct (397), CVA (368), perifeer vaatlijden (319) gevolgd door hartfalen (139), waarbij 100 personen meerdere ziekenhuisopnamen voor de geïncludeerde ziektebeelden. Vervolgens is de multiplier naar geslacht en leeftijdsklasse berekend.

Clusters en ICD-codes

HVZ-sterfte conform Score:

- ICD-9 401 tot 414, 789.1, 798.2, 426-443, uitgezonderd 426.7, 429.0, 432.1, 437.3, 437.4, 437.5.
- ICD-10 (vanaf 1996) I10-I25, R96, I46, I47-151, I61-I65, G45, I67-I69, I70 tot I72, uitgezonderd
- I62.0, I67.1.

HVZ-ziekenhuisopnamen:

- ICD-9 hartinfarct, CVA (minus TIA), hartfalen: 410, 430-436 (minus 435) respectievelijk 428.
- ICD-9 perifeer vaatlijden: atherosclerose, AAA, overige aneurysmata, arteriële trombose, unspecified (inclusief claudicatio intermittens): 440, 441, 442, 444 respectievelijk 443.9.

Hoe de tabel te lezen?
Indien in de tabel een risico van 1 staat betekent dit een 10-jaars HVZ risico tussen de 0,5 tot 1,5%, <1 betekent een risico tussen de 0,1% tot 0,5% en 0 betekent <0,1%.

Indien het risico wordt gemeten van een persoon met leeftijd 47 jaar dan dient het risico vermeld in de tabel afgelezen bij 45 en 50 jaar gemiddeld te worden.

Tabel 2 Verschillen risicotabel in richtlijn CVRM 2011 en 2018

	Richtlijn CVRM 2011	**Richtlijn CVRM 2018**
Leidend voor kleur vakjes	10-jaars risico op ziekte + sterfte aan HVZ	10-jaars risico op sterfte aan HVZ Daarnaast om met de patiënt te communiceren: 10-jaars risico op ziekte + sterfte aan HVZ (bandbreedte)
10-jaars risico op ziekte afgeleid van	MORGEN- en ERGO-cohort	EPIC-NL (MORGEN- + Prospect cohort)
Ziektecluster(s)	AMI+hartfalen+CVA	1. AMI+hartfalen+CVA +perifeer vaatlijden 2. AMI+hartfalen+CVA
Multiplyers	Naar leeftijd: 40 en 45 *5 50, 55 en 60 * 4 65 * 3	Naar leeftijd en geslacht (zie bovenstaande tabel)
Leeftijden in tabel vermeld	40 tot en met 70 jaar	45 tot 65 jaar
Range ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol	4 tot 8	3 tot 8

Literatuur

Beulens JWJ, Monninkhof MM, Verschuren WMM, et al. Cohort Profile: The EPIC-NL study. International Journal of Epidemiology. 2010;39:1170–1178.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24:987–1003.

Bijlage 2 Net Reclassification Improvement

De onderzoeken gebruiken verschillende soorten reclassificatie rekenmodellen. De werkgroep achtte dat de verschillen tussen de rekenmodellen niet klinisch relevant zijn Voor de volledigheid worden deze uitgelegd en staat aangegeven welke modellen worden gebruikt.

De Net Reclassification Improvement (NRI) is de nettoverbetering van het aantal correct geclassificeerde personen door de toevoeging van een marker aan een model voor het classificeren van personen in een risicogroep. De NRI is de som van het percentage terecht gereclassificeerde personen (personen die een hart- of vaatziekte krijgen en in een hogere categorie worden ingedeeld - degene die in een lagere categorie worden ingedeeld/totaal aantal personen dat een hart- of vaatziekte krijgt) en het percentage onterecht gereclassificeerde personen (personen die geen hart- of vaatziekte krijgen en in een lagere categorie wordt ingedeeld - degene die in een hogere categorie worden ingedeeld/totaal aantal personen dat geen hart- of vaatziekte krijgt) uitgedrukt in decimalen of %.

De *categorische* Net Reclassification Index (caNRI) is het percentage terecht van risicocategorie veranderende patiënten, verminderd met het percentage onterecht van risicocategorie veranderende patiënten, zowel in de groep die een hart- en vaatziekte kreeg als in de groep die geen hart- en vaatziekte kreeg.

De *continue* Net Reclassification Index (coNRI) is het percentage patiënten voor wie terecht een hoger of lager risico werd berekend, verminderd met het percentage patiënten voor wie onterecht een hoger of lager risico werd berekend, zowel in de groep die een hart- en vaatziekte kreeg als in de groep die geen hart- en vaatziekte kreeg. Hierbij worden dus geen categoriegrenzen gehanteerd. (Pencina, 2008)

Bijlage 3 Implementatieplan

Te ondernemen acties per partij
Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NHG, NIV, NVVC)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften, nieuwsbrieven en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, onder andere voor huisartsen, cardiologen, internisten, praktijkondersteuners / verpleegkundigen.
- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie op Thuisarts.nl en andere websites voor patiënten.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.
- Gezamenlijk met andere wetenschappelijke verenigingen / beroepsorganisaties stimuleren van de totstandkoming van landelijke transmurale afspraken en het ondersteunen van regionale afspraken om cardiovasculaire preventie te optimaliseren.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
Toevoegen van richtlijn aan Richtlijnendatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.